

**UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA**

**FACULTAD DE MEDICINA**



TESIS DOCTORAL

**ESTUDIO ANATOMOPATOLÓGICO  
DE LOS TUMORES HEPÁTICOS  
DESARROLLADOS SOBRE HÍGADOS  
CIRRÓTICOS**

**Ana Isabel Romero Ortiz  
Córdoba 2008**

TITULO: *ESTUDIO ANATOMOPATOLÓGICO DE LOS TUMORES HEPÁTICOS  
DESARROLLADOS SOBRE HÍGADOS CIRRÓTICOS*

AUTOR: *ANA ISABEL ROMERO ORTIZ*

---

© Edita: Servicio de Publicaciones de la Universidad de Córdoba. 2008  
Campus de Rabanales  
Ctra. Nacional IV, Km. 396  
14071 Córdoba

[www.uco.es/publicaciones](http://www.uco.es/publicaciones)  
[publicaciones@uco.es](mailto:publicaciones@uco.es)

---

ISBN-13: 978-84-7801-911-3  
D.L.: CO-1130-2008



**DEPARTAMENTO DE ESPECIALIDADES  
MEDICO-QUIRÚRGICAS  
FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA**

TESIS DOCTORAL

**ESTUDIO ANATOMOPATOLÓGICO  
DE LOS TUMORES HEPÁTICOS  
DESARROLLADOS SOBRE HÍGADOS  
CIRRÓTICOS**

**Ana Isabel Romero Ortiz**

**DIRECTOR: Mariano Toro Rojas**

**Córdoba, Junio 2008**



---

## **Agradecimientos**

Al Prof. Dr. Mariano Toro Rojas, Catedrático de Anatomía Patológica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Córdoba y Director de esta tesis, por su tiempo, dedicación, conocimientos y apoyo constante para la realización de esta tesis.

A la Dra. Trinidad Marchal Molina, por poner a mi disposición toda su valiosa información, fruto del trabajo de muchos años, y por su amistad inestimable.

Al Dr. Fernando López Rubio, Jefe del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba, por su orientación y por facilitarme la realización de este trabajo.

A la Dra. M<sup>a</sup> del Carmen Muñoz Villanueva por su asesoramiento y valiosa contribución.

A todos mis compañeros del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba por su colaboración y apoyo incondicional.

A todos ellos y a todos los que sin su ayuda no hubiera podido hacer este trabajo, GRACIAS.

---

***Dedicado***

***a Daniel,  
y a mi familia.***



<b>1. <u>INTRODUCCIÓN</u></b>	<b>11</b>
<b>2. <u>OBJETIVOS</u></b>	<b>17</b>
<b>3. <u>REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA:</u></b>	<b>21</b>
<b><i>I Embriología del hígado</i></b>	<b>23</b>
<b><i>II Anatomía del hígado</i></b>	<b>28</b>
<b><i>III Histología del hígado</i></b>	<b>30</b>
<b><i>IV Ultraestructura del hígado</i></b>	<b>33</b>
<b><i>V Cirrosis hepática</i></b>	<b>39</b>
<b><i>VI Tumores hepáticos</i></b>	<b>74</b>
<b><i>VII Transplante hepático</i></b>	<b>149</b>

<b>4. <u>MATERIAL Y MÉTODOS:</u></b>	<b>203</b>
<b><i>I Pacientes y material de estudio</i></b>	<b>205</b>
<b><i>II Metodología</i></b>	<b>206</b>
<b>5. <u>RESULTADOS:</u></b>	<b>213</b>
<b><i>I Características generales</i></b>	<b>216</b>
<b><i>II Características clínicas</i></b>	<b>219</b>
<b><i>III Características morfológicas</i></b>	<b>222</b>
<b><i>IV Características evolutivas</i></b>	<b>297</b>
<b>6. <u>DISCUSIÓN</u></b>	<b>309</b>
<b>7. <u>CONCLUSIONES</u></b>	<b>329</b>
<b>8. <u>BIBLIOGRAFÍA</u></b>	<b>337</b>
<b>9. <u>ANEXOS</u></b>	<b>395</b>



# **1.INTRODUCCIÓN**

---



El hígado tiene el enorme trabajo de mantener la homeostasis metabólica del organismo, de manera que, los trastornos hepáticos tienen consecuencias de gran alcance.

La cirrosis es una forma terminal de enfermedad hepática, estando definida por tres características: la fibrosis en forma de bandas delicadas o anchas cicatrices, la arquitectura parenquimatosa de todo el hígado interrumpida por cicatrices fibrosas, y los nódulos parenquimatosos con regeneración de hepatocitos carentes de vena centrolobulillar.

La cirrosis es una entidad bastante frecuente y su incidencia está aumentando, sobre todo en una de sus formas: la cirrosis que acompaña al consumo excesivo de alcohol (cirrosis alcohólica). Al ser una enfermedad invalidante que afecta sobre todo a varones en el periodo más productivo de su vida, representa un coste desproporcionado a su frecuencia.

La cirrosis también es consecuencia de hepatitis crónica, enfermedad biliar o sobrecarga de hierro. Por otro lado, la cirrosis produce una alta

mortalidad, debido a las complicaciones que conlleva, entre las que destacan la hipertensión portal, la insuficiencia hepática, o el hepatocarcinoma.

El hígado es un órgano particularmente expuesto al desarrollo de patología tumoral, especialmente maligna. A esa frecuencia contribuyen especialmente el carcinoma hepatocelular y las metástasis de origen digestivo.

Los tumores de hígado pueden ser primitivos o metastásicos, y sólo de modo ocasional ocurren por extensión directa desde órganos adyacentes, tales como vesícula biliar.

Los tumores hepáticos primitivos, sean benignos o malignos, pueden originarse a partir de células parenquimatosas hepáticas, epitelio de las vías biliares, tejido mesenquimatoso o de soporte, o más de uno estos tejidos.

Entre las neoplasias benignas hepáticas se encuentran los hemangiomas cavernosos (tumores de los vasos sanguíneos), como los más frecuentes, y los adenomas de células hepáticas (tumores de las células hepáticas).

La mayoría de los tumores malignos hepáticos surgen de los hepatocitos y se denominan carcinomas hepatocelulares, hepatocarcinomas o carcinomas de células hepáticas. Mucho menos frecuentes son los

carcinomas originados de los conductos biliares, los colangiocarcinomas. Además, existen dos formas raras de tumor maligno primario de hígado: los hepatoblastomas y los angiosarcomas.

Los nódulos hepatocelulares benignos pueden desarrollarse en el hígado en ausencia de cirrosis, al igual que ocurre en las lesiones tumorales malignas hepáticas.

El carcinoma hepatocelular (CHC) representa más del 5% de todos los cánceres, y en algunas poblaciones es el carcinoma más común. En España, su frecuencia es intermedia: 7-12 casos/100.000 habitantes/año (3% de las necropsias). El desarrollo de cirrosis parece ser un factor concurrente importante, aunque no necesario, para la aparición de CHC. Se relaciona el origen del CHC con infección crónica de virus de hepatitis B (VHB) o C (VHC) con mayor frecuencia. En Occidente (incluida España), donde la frecuencia de la infección por VHB no es elevada, la cirrosis alcohólica constituye el mayor riesgo para el desarrollo de CHC, de tal modo que al menos un 60% de los CHC asientan en hígados con hepatopatía alcohólica crónica, generalmente muy evolucionada.

La indicación más frecuente para el trasplante hepático es la enfermedad hepática crónica en estadios finales, que tiene lugar en el 70-80% de todas las operaciones de trasplantes. La proporción relativa de los tipos de enfermedades crónicas varía de unos centros a otros; en Europa o Estados Unidos la hepatitis viral crónica (especialmente VHC)

es la principal indicación para trasplante hepático, siendo de gran importancia en este grupo el tema de las recurrencias. En segundo lugar, como indicación para trasplante, está la cirrosis alcohólica.

El trasplante hepático ha sido usado también en el tratamiento de neoplasias hepáticas primarias. Un bajo número de personas ha sido transplantado por enfermedad hepática metastásica. En casos seleccionados, por ejemplo cirrosis y CHC pequeño (4-5 cm), el trasplante es considerado como un método efectivo de tratamiento.



## **2.OBJETIVOS**

---



Los principales objetivos de este estudio de los tumores hepáticos desarrollados sobre hígados cirróticos en pacientes sometidos a trasplante son:

- 1.** Evaluar la cantidad y tamaño de los nódulos tumorales que surgen sobre hígados cirróticos en pacientes sometidos a trasplante hepático en el H. U. Reina Sofía, durante los años 1989 y 2005.
- 2.** Tipificar histopatológicamente los tumores desarrollados en estos nódulos.
- 3.** Valorar los criterios histopronósticos de los tumores encontrados.
- 4.** Valorar los tipos de cirrosis sobre los que asientan los nódulos.
- 5.** Determinar la presencia de factores etiológicos predisponentes al desarrollo de lesiones tumorales.
- 6.** Analizar la supervivencia a corto o largo plazo.
- 7.** Analizar la tasa de recidiva tumoral a corto o largo plazo.





# **3. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

---



## I. EMBRIOLOGÍA DEL HÍGADO

El esbozo hepático aparece primero, en embriones somáticos, como un área engrosada de endodermo en el ángulo ventral entre el intestino anterior y el saco vitelino. Durante los estadios precoces de la formación del duodeno un pequeño esbozo o divertículo hepático se origina desde este rudimento endodérmico. Con la formación del asa duodenal, este esbozo crece desde el ápex de esta asa en el septum transversum donde dará origen a la porción endodérmica del hígado y al revestimiento del aparato biliar. El esbozo hepático crece y pronto muestra una división en una porción craneal, más grande y otra caudal, más pequeña. La primera parte (parte hepática) se divide en dos masas, derecha e izquierda, que se extienden en el mesénquima del septum transversum y rápidamente se disponen columnas celulares entrelazadas, las trabéculas hepáticas; este proceso comprende a porciones de venas vitelinas y umbilicales yacentes en el septum. Estas células endodérmicas dan origen al tejido parenquimatoso del hígado, mientras que las células mesodérmicas del

septum forman la cápsula y el tejido fibroso del órgano. Se considera generalmente que las células endodérmicas forman "cordones" de tejido hepático, pero las evidencias están a favor de que formen láminas o planchas cribiformes. Ha sido también sugerido que puede haber una contribución al parénquima hepático desde el mesodermo del septum transversum e igualmente del epitelio celómico. Parece ser más probable, empero, que tal contribución mesenquimática esté interesada en la producción de células de Kupffer o del tejido hematopoyético encontrado en la vida fetal (Elias, 1969).

La porción caudal (parte cística) del esbozo hepático original pronto se demarca de la masa hepática principal. Esta porción caudal yace en el mesenterio ventral y da origen a la vesícula biliar y al conducto cístico. Éste está íntimamente asociado con el esbozo pancreático ventral. El simple pedículo de unión de las partes hepáticas y císticas al duodeno se elonga para formar el conducto biliar y yace en el borde libre del mesenterio ventral. Inicialmente el conducto biliar está unido a la cara ventral del duodeno, pero cambios en el crecimiento y rotación a la derecha del duodeno llevan pronto su unión a la cara dorsal del duodeno.

El sólido pedículo que une las masas derecha e izquierda de las trabéculas hepáticas con el conducto hepático común, se canaliza para formar los conductos hepáticos derecho e izquierdo. En el curso del desarrollo subsiguiente una ulterior canalización de las divisiones intrahepáticas

menores de las trabéculas hepáticas forma los capilares biliares (Hering, 1872).

Los lóbulos derecho e izquierdo del hígado, que se originan desde las masas embrionarias correspondientes, son inicialmente de igual tamaño. La rápida multiplicación de las células hepáticas, debido a su rica irrigación sanguínea, causa que el órgano aumente en tamaño y por ello hace saliencia en cada lado del mesogastrio ventral, ocupando la mayoría del espacio de la parte superior de la cavidad abdominal en desarrollo. Su prolongación dorsal facilita la obliteración de los canales pleuroperitoneales. Al principio este aumento de tamaño es de un grado relativamente mayor que el del cuerpo y continúa hasta el estadio de 35mm, siendo el hígado aproximadamente el 10% del peso corporal. Tras este estadio, el grado de crecimiento hepático gradualmente disminuye tanto que al nacimiento el peso del hígado es solamente del 5% del peso corporal. La disminución del grado de crecimiento afecta al lóbulo izquierdo más que al derecho y la simetría inicial se pierde. Posteriormente el lóbulo cuadrado y el caudado aparecen como subdivisiones del derecho (Bruni, 1965).

La lobulación original del hígado se basa en la ramificación de los conductos biliares y de las raíces asociadas de la arteria hepática y vena porta. Estos son los lóbulos portales y ellos pueden ocasionalmente ser vistos en el desarrollo posterior. La lobulación definitiva del hígado,

empero, está basada en la disposición de los cordones hepáticos o alrededor de tributarias intralobulares de las venas hepáticas. Consecuentemente las ramas terminales de la vena porta, arteria hepática, y conductos colectores biliares son consideradas interlobulares. La vena porta interlobular y las ramas de la arteria hepática son conectadas a las venas tributarias intralobulares por los capilares hepáticos denominados sinusoides. Debe ser notado que a pesar del hecho de que el hígado tiene un sistema de conductos y es en este sentido una glándula de secreción externa, sin embargo, estructuralmente, está ajustada a su función preponderante como una glándula para secreción interna en los tributarios de las venas hepáticas (Carriere, 1969).

Como el mesodermo del hígado está en continuidad con el mesodermo esplacnopléurico de la pared del saco vitelino no es sorprendente que asuma funciones hematopoyéticas. Muy poco después de que las láminas trabeculares hepáticas han aparecido, grupos condensados de células pueden ser encontrados entre las células hepáticas y el endotelio de las venas umbilicales y vitelinas. Estas proliferaciones dan origen a los focos de eritroblastos primitivos con algunos megacarioblastos y mieloblastos. Los eritrocitos, que se originan de los eritroblastos, pasan a través de las paredes de los sinusoides venosos y entran en la circulación fetal (Gates, 1961).

Mientras tanto el endotelio del sinusoide es transformado parcialmente en grandes macrófagos que originan las células de Kupffer. La actividad hematopoyética del hígado gradualmente disminuye en los últimos dos meses de vida fetal, tanto que solamente pequeños focos hematopoyéticos son encontrados al nacimiento (Du Bois, 1963).

La producción del pigmento biliar comienza en el cuarto mes. El glucógeno no es encontrado histoquímicamente en las células hepáticas hasta el tercer mes de la gestación, lo que es más tardío que en otros tejidos. Cuando el hígado ha aparecido, la parte del septum transversum caudal al diafragma en desarrollo puede ser subdividida en tres porciones:

1. La porción entre el diafragma y el hígado. La cavidad peritoneal se extiende en esta porción desde la periferia para formar los espacios subfrénicos; parte del mesénquima reptal persiste como los ligamentos coronario y triangular. Anteriormente la presencia de la vena umbilical izquierda produce la persistencia del mesénquima para formar el ligamento falciforme que se continúa superiormente con los ligamentos coronario y triangular.
2. La porción que forma la cápsula hepática (cápsula de Glisson) y el tejido conectivo del hígado.

3. La porción (mesogastrio ventral) que se extiende entre el hígado y el estómago y la parte intestinal anterior del duodeno. Esta porción persiste como el epiplon gastrohepático y tiene el conducto biliar en su borde libre.

## II. ANATOMÍA DEL HÍGADO

El cuadrante superior derecho del abdomen, o hipocondrio derecho, está ocupado por el hígado y la vesícula y vías biliares que lo acompañan, extendiéndose desde el quinto espacio intercostal derecho a nivel de la línea medio clavicular hasta el reborde costal. Asoma ligeramente por debajo del margen costal, a nivel de la línea intercostal derecha y por debajo del apéndice xifoides en la línea media.

La división convencional del hígado en lóbulos derecho, izquierdo, caudado y cuadrado es una clasificación topográfica que no se corresponde con los lóbulos o segmentos funcionales del hígado. Los lóbulos funcionales o fisiológicos derecho e izquierdo están definidos por la distribución del sistema venoso portal derecho e izquierdo. La división entre estos dos lechos vasculares corresponde al plano que pasa desde

arriba desde el lado izquierdo del surco de la vena cava inferior hasta la parte media de la fosa de la vesícula biliar por debajo. El lóbulo cuadrado y la mayor parte del lóbulo caudado en la parte posterior del hígado pertenecen funcionalmente al hemihígado izquierdo.

De mayor importancia para el cirujano es la organización funcional en ocho segmentos, numerados del I al VIII. El segmento I comienza en el lóbulo caudado, y el resto, del II al VIII, se ubica desde la izquierda a la derecha a través del hígado. Cada segmento tiene su propio pedículo vascular y biliar y su drenaje venoso independiente. Esta organización facilita las resecciones segmentarias limitadas del hígado como las que se realizan en hepatectomías parciales.

El hígado de un adulto normal pesa entre 1400 y 1600 gramos, y representa el 2,5% del peso corporal. Recibe la sangre a través de la vena porta (60 a 70% del flujo sanguíneo hepático) y de la arteria hepática (30 a 40%) que penetran, ambas, por el hilio hepático o porta hepatis; el conducto biliar hepático común sale por esta misma zona.

Las primeras ramas de la arteria, la vena y el conducto biliar se encuentran situadas inmediatamente por fuera del hígado, pero las ramificaciones restantes de las tres estructuras adoptan trayectos aproximadamente paralelos ya dentro del órgano, donde forman los espacios porta. El extenso parénquima hepático está irrigado por

pequeñas ramificaciones terminales y fenestradas de los sistemas de la vena porta y de la arteria hepática, que penetran en el parénquima a intervalos frecuentes. La sangre pasa a las ramas de las venas suprahepáticas, situadas en la <<puerta trasera>> del hígado y que desembocan en la vena cava inferior, a la que se encuentran íntimamente asociadas (Cotran RS, 2000).

### **III. HISTOLOGÍA DEL HÍGADO**

El hígado se divide en lobulillos hexagonales, de 1 a 2 mm de diámetro, que se disponen alrededor de venas terminales tributarias de la vena suprahepática (venas hepáticas terminales), con los espacios porta en la periferia del lóbulo. En esta estructura, los hepatocitos cercanos a la vena hepática terminal son denominados <<centrolobulillares>> (o centrolobulares), y aquellos cerca de los espacios porta son <<periportales>>. Sin embargo, debido a que los hepatocitos cercanos a las venas hepáticas son los más alejados del aporte sanguíneo, se ha propuesto que estos representen el extremo distal de un acino de forma triangular, cuyos lados lo forman las vénulas septales, ramas de la vena porta que proceden de los espacios porta.

El parénquima de los acinos hepáticos se divide en tres zonas: la zona 1 es la más cercana al aporte vascular; la zona 3 limita con la vénula hepática terminal, y la zona 2 se sitúa entre ambas. Aunque la arquitectura acinar tiene un importante significado fisiológico, la terminología anatómica del hígado permanece anclada en la vieja terminología lobular (Cotran RS, 2000).

El parénquima hepático se organiza en láminas anastomóticas, cribiformes o <<placas>> de hepatocitos, que cuando se observan en el microscopio se ven como cordones celulares. Los hepatocitos que limitan con el espacio porta reciben el nombre de placa limitante, y forman un borde discontinuo alrededor del mesénquima del espacio portal.

Alrededor de la vena hepática terminal las trabéculas de hepatocitos se orientan en forma radial. Los hepatocitos son bastante uniformes con respecto a tamaño, pero los núcleos pueden variar de tamaño, número y ploidía, particularmente en las personas de edad avanzada. Predominan las células uninucleadas y las diploides, pero con el aumento de la edad una porción significativa es binucleada y el cariotipo puede alcanzar hasta la octaploidía.

Entre las trabéculas de hepatocitos existen sinusoides vasculares. La sangre atraviesa los sinusoides y sale hacia la vena hepática terminal a través de múltiples orificios de la pared venosa, por lo que los hepatocitos

están bañados por ambos lados por una mezcla de sangre arterial y venosa, colocando a los hepatocitos entre las células más profundas del organismo. Los sinusoides están revestidos por células endoteliales fenestradas y discontinuas, que delimitan un espacio extrasinusoidal denominado espacio de Disse, hacia el que protruyen abundantes microvellosidades de los hepatocitos. Las células de Kupffer son células dispersas del sistema fagocítico mononuclear que están unidas a la cara luminal de las células endoteliales, y diseminadas en el espacio de Disse se encuentran las células estrelladas perisinusoidales que contienen grasa. Estas células estrelladas están involucradas en el almacenamiento y metabolismo de la vitamina A y se transforman en miofibroblastos productores de colágeno cuando hay inflamación del hígado.

Entre los hepatocitos contiguos se forman los canalículos biliares, que son canales de 1 a 2 micras de diámetro, formados por depresiones de las membranas citoplasmáticas de las células vecinas y separados del espacio vascular por uniones estrechas. Numerosas microvellosidades se extienden dentro de estos espacios intercelulares, que se consideran el extremo del árbol biliar. Los microfilamentos de actina y miosina que rodean a los canalículos ayudan a impulsar el fluido biliar a lo largo del canalículo. Estos canales drenan en la región periportal en los canales de Hering, que son extensiones del epitelio biliar en el parénquima periportal, que limitan con los hepatocitos para formar canales eficientes para drenar la bilis. El fluido biliar es transportado desde aquí a los conductos biliares,

que atraviesan el mesénquima portal y finalizan en los conductos biliares terminales en los espacios porta (Rosai J, 2004).

## **IV. ULTRAESTRUCTURA DEL HEPATOCITO**

Los hepatocitos, que al corte son hexagonales, tienen tres tipos distintos de superficies. Una contacta con el sinusoides, y su área está incrementada por la presencia de microvilli. La segunda superficie, que corresponde a la mitad del perímetro del hepatocito, contacta con el hepatocito adyacente; entre las células existe una prolongación del espacio perisinusoidal, y las células tienen algunos microvilli. Una pequeña porción de las superficies entre los hepatocitos adyacentes cercana al centro de la lámina de células hepáticas representa el tercer tipo de superficie, que está adaptada para la secreción de bilis (Fawcett, 1955).

En el centro de la célula está el núcleo, redondo, de 10  $\mu\text{m}$  de diámetro. Está separado del citoplasma por una doble membrana, con pequeños poros. En el nucleoplasma se observan pequeños gránulos de distinto tamaño situados entre la cromatina. En el interior del núcleo está el

nucleolo, sin membranas que lo rodeen. El nucleolonema es proteína RNA, mientras que la parte amorfa es proteína sólo.

En el citoplasma se reconocen numerosas organelas:

## **1. RETÍCULO ENDOPLÁSMICO Y COMPLEJO DE GOLGI**

A diferencia de lo que ocurre en las demás células, en las células parenquimatosas hepáticas, tanto el retículo endoplásmico rugoso (RER) como el liso (REL) se encuentran bien desarrollados, aunque sus cantidades relativas, su posición exacta y su distribución pueden variar de una célula a otra y estar significativamente alterados durante diferentes condiciones experimentales y fisiológicas.

Además de los ribosomas unidos a membranas del RER, la célula hepática contiene numerosos ribosomas y polirribosomas libres, aunque su cantidad varía en distintas situaciones.

El RER forma normalmente agregados de cisternas aplanadas y paralelas que se distribuyen de forma desordenada por todo el citoplasma. Corresponden a los cuerpos basófilos o ergastoplasma, que se observan en preparaciones coloreadas especialmente (Deane, 1946).

El REL está formado por una red compleja de túbulos que se enroscan, se ramifican y se anastomosan entre sí, y que a menudo se comunican con el RER y con el Golgi, pero nunca con la envoltura nuclear. Estos túbulos siguen un trayecto muy tortuoso, y suelen presentar variaciones en su calibre.

Muchas veces el REL del hígado muestra especializaciones locales y casi siempre se encuentra asociado con glucógeno, aún cuando no se ha establecido claramente el significado funcional de esta asociación.

Los perfiles del Golgi son numerosos y se ha estimado que cada célula parenquimatosa contiene alrededor de 50 complejos de Golgi (Claude, 1970), habitualmente ubicados cerca de los canalículos biliares. Cada complejo posee de 3 a 5 cisternas de paredes lisas, dispuestas de forma paralela y muy juntas, además de un número variable de vesículas. El extremo ensanchado de las cisternas y las vesículas grandes asociadas contiene muchas veces partículas electrónicamente densas, de 300 a 800 Å de diámetro. Se cree que representan lipoproteínas de muy baja densidad ricas en triglicéridos y que desempeñan un importante papel en el transporte plasmático de los lípidos.

## **2. LISOSOMAS**

Las células parenquimatosas hepáticas contienen numerosos lisosomas. Estos pueden encontrarse casi invariablemente en el citoplasma vecino a cada canalículo biliar y complejo de Golgi. Los lisosomas que ocupan estos lugares corresponden a los llamados cuerpos densos peribiliares, descritos por los primeros histólogos. Estos organoides, altamente pleomórficos, varían en tamaño, número y posición en diferentes situaciones. Ya que no existen dos lisosomas idénticos, para su identificación en las micrografías electrónicas se requiere que la partícula intracelular posea una única membrana limitante y que además exhiba una reacción positiva para la fosfatasa ácida.

Los lisosomas de las células parenquimatosas miden habitualmente de 0,2 a 1µm de diámetro, y tienen un contenido variable en cantidad y calidad. Puede ser homogéneo o heterogéneo, denso o finamente granular, y puede incluir figuras mielínicas, pigmento, organoides intactos o parcialmente digeridos, o inclusiones.

## **3. MICROCUERPOS (PEROXISOMAS)**

El microcuerpo es una partícula limitada por una membrana simple (de aproximadamente 0,2 a 1µm de diámetro) que tiene una matriz

finamente granular. Cada célula parenquimatosa tiene unos 200 microcuerpos, o un microcuerpo por cada cuatro mitocondrias. Aunque algunos investigadores han informado que los microcuerpos se concentran en las regiones ricas en glucógeno, otros sostienen que se encuentran dispersos por todo el citoplasma. Son de variado tamaño, aún dentro de la misma célula, pero no parecen existir diferencias de composición enzimática entre los microcuerpos pequeños y grandes que comparten la misma estructura.

Aunque se cree que los microcuerpos se renuevan con bastante rapidez en circunstancias normales, poco es lo que se sabe sobre su origen y destino. Se piensa que derivan del retículo endoplásmico, o que se forman por la fragmentación o brotación de microcuerpos preexistentes.

#### **4. MITOCONDRIAS**

Las células parenquimatosas contienen numerosas mitocondrias bien desarrolladas (aproximadamente 800 por célula). Son habitualmente redondeadas u oblongas. Estos organoides contienen aproximadamente el 20 por ciento del nitrógeno total de cada célula. Dentro de cada una, las mitocondrias parecen estar distribuidas al azar. Sin embargo, existen pruebas de que se producen diferencias en el número, tamaño, forma y

propiedades enzimáticas de las mitocondrias hepáticas en relación con la posición de la célula dentro del lobulillo.

Las mitocondrias se mueven dentro del citoplasma y sufren cambios de estructura y volumen. Se cree que estas alteraciones morfológicas reflejan cambios funcionales. La hinchazón y contracción de las mitocondrias hepáticas aisladas se produce en respuesta a una serie de sustancias endógenas como hormonas, iones calcio y fosfatos, y ácidos grasos, así como también a cambios en el transporte de iones y en la presión osmótica.

Se cree que las mitocondrias hepáticas son cuerpos autorreplicables, con una vida media de 10,5 días. La presencia de mitocondrias dentro de los lisosomas ha sugerido la idea de que éstos participan en la destrucción de las mitocondrias envejecidas; y la rapidez con la que parecen renovarse, en comparación con el tiempo de vida de las células, presumiblemente explica la presencia de unas pocas mitocondrias atípicas o anormales en células normales en otros aspectos. Sin embargo, la génesis de las mitocondrias hepáticas es objeto de controversia todavía. Es muy raro encontrar mitocondrias en división o en brotación en el hígado normal, pero éstas son muy comunes durante la recuperación de deficiencias simples de riboflavina o de hierro. Las mitocondrias gigantes que se forman durante el transcurso de estas enfermedades recuperan sus dimensiones normales mediante la división después del comienzo de la terapia de reemplazo. Los

estudios ultraestructurales revelan que un tabique membranoso transversal, formado en el interior de la mitocondria, separa a un pequeño segmento del organoide de la masa mitocondrial principal. A continuación, este segmento se separa, y la mitocondria recupera su tamaño normal.

Aunque se han presentado otras teorías para explicar el origen de las mitocondrias hepáticas, ésta es la que actualmente goza de mayor aceptación.

## **V. CIRROSIS HEPÁTICA**

El término cirrosis proviene de la palabra griega *skirros*, que significa duro. De cualquier forma, la definición más aceptada de cirrosis es la que la describe como una enfermedad hepática crónica difusa y lobulillar, seguida de inflamación y fibrosis, con formación de nódulos hepatocitarios regenerativos carentes de vena centrolobulillar.

La descripción de la cirrosis se atribuye a Laennec (1819), pero los griegos y romanos ya conocían el endurecimiento y retracción del hígado. La primera descripción histológica de un hígado cirrótico la proporcionó

Carswell, en 1838. Laennec interpretó la alteración de la arquitectura hepática como consecuencia de la formación de septos fibrosos en el hígado, debido a la neoformación de tejido conectivo. Rokytansky, en 1842, sugirió que la cirrosis era el resultado de una respuesta activa del tejido conectivo a los trastornos circulatorios y a una reacción inflamatoria. En 1930, Rossle propuso la primera definición de cirrosis, basándose en tres criterios diagnósticos: necrosis del parénquima hepático, formación activa de tejido conectivo, y regeneración de las células hepáticas en forma nodular. Desde entonces, se considera la cirrosis como un ataque generalizado del hígado con coexistencia de necrosis parenquimatosa, regeneración y fibrosis difusa, que originan desorganización de la arquitectura lobulillar (Robbins, 1984).

Se ha dado mucha importancia a la regeneración hepática, en forma nodular (nódulos de regeneración), siendo éste uno de los parámetros morfológicos que más valoramos los patólogos y los clínicos a la hora del diagnóstico de cirrosis; sin embargo, actualmente hay autores que no incluyen entre las alteraciones imprescindibles para el diagnóstico los nódulos de regeneración del parénquima hepático, debido a que se han observado formas de cirrosis, sin nódulos, que desde el punto de vista clínico y etiológico son verdaderas cirrosis (Altman).

La alteración de la arquitectura hepática es uno de los hechos generales que aparece en toda cirrosis y da lugar a una de las alteraciones más

importantes de este proceso: la alteración de la circulación hepática. Ésta a su vez es la responsable de la hipertensión portal y se caracteriza por el desarrollo progresivo de cortocircuitos vasculares intrahepáticos y disminución del flujo hepático.

Por otro lado, se acepta que la cirrosis es un estado crónico progresivo que da lugar a una insuficiencia de las células hepáticas.

Como resumen de las características generales de este proceso, se puede afirmar que hoy día se considera la cirrosis como la vía final común de muchas enfermedades de diversa naturaleza y etiología, caracterizadas por: afectación masiva hepática con destrucción de la estructura lobulillar, sustitución del parénquima hepático por tejido conjuntivo, y trastornos de la circulación intrahepática. A este concepto hay que añadir un cuarto requisito imprescindible: la regeneración del parénquima del hígado.

## **1. IMPORTANCIA**

La cirrosis es una entidad bastante frecuente y su incidencia está aumentando, sobre todo en una de sus formas: la cirrosis que acompaña al consumo excesivo de alcohol (cirrosis alcohólica). Este incremento se ha producido en edades comprendidas entre 30 y 50 años. Al ser una

enfermedad invalidante que afecta sobre todo a varones en el periodo más productivo de su vida, representa un coste desproporcionado a su frecuencia.

Por otro lado, la cirrosis produce una alta mortalidad. Según la OMS, aproximadamente 300.000 personas fallecieron anualmente en el mundo por cirrosis hepática. En Estados Unidos ocupa el quinto lugar entre las causas de muerte y el tercero como causa de todas las muertes entre 25 y 65 años.

## 2. CLASIFICACIÓN

No existe una clasificación unánimemente aceptada. Por el contrario, existe una gran cantidad de clasificaciones cuyo estudio se complica por el uso de términos diferentes para un mismo proceso o de la misma denominación para entidades diversas. Actualmente, la que más se utiliza, por clínicos y morfólogos, es la etiológica, si bien se comentará también la clasificación morfológica y la histotrópica.

Generalmente, cada tipo etiológico tiende a mostrar una morfología y una apetencia específica por hepatocitos, vías biliares o tejido conjuntivo. Así, por ejemplo, la cirrosis alcohólica tiende a ser micronodular y hepatotrópica, la biliar suele ser mixta y colangiopatrótica, la posthepatítica

macronodular y hepatotrópica, la de la hemocromatosis micronodular y desmotropa, etc., de tal forma que por las características morfológicas se puede sospechar muchas veces la etiología. De todas formas hay muchos cuadros morfológicos que se superponen, sobre todo en las etapas terminales de la enfermedad (Galanbos, 1982).

**Clasificación etiológica:**

1. Tóxico-nutricionales: Cirrosis alcohólica.
2. Infecciosas: Cirrosis post-hepatítica (Koff, 1987).
3. Biliares: Cirrosis biliar primaria y secundaria.
4. Metabólicas:
  - Cirrosis de la hemocromatosis.
  - Cirrosis de la enfermedad de Wilson.
  - Cirrosis por deficiencia de alfa1-antitripsina.
5. Inflamatorias:
  - Cirrosis sifilítica.
  - Cirrosis parasitaria.
6. Otras:
  - Autoinmunitarias.
  - Criptogenéticas, etc.

### **Clasificación morfológica:**

1. Micronodular:

Parénquima hepático compuesto de nódulos pequeños, bastante uniformes. Corresponde a las denominadas cirrosis septal, uniforme, monolobular, nutricional y de Laennec.

2. Macronodular:

Formación de nódulos de tamaño variable, algunos de hasta cinco centímetros de diámetro. Corresponde a las denominadas cirrosis posnecróticas, irregulares y postcolapso.

3. Mixta (macro y micronodular).

4. Septal incompleta o multilobular:

Septos fibrosos prominentes y parénquima que puede conservar la distribución acinar normal, cuando los nódulos tienen gran tamaño.

### **Clasificación histotrópica.** Según su potencia lesional.

1. Epiteliotrópica: lesión primaria en hepatocitos.

2. Colangiotrópica: lesión primaria biliar.

3. Desmotrópica: proliferación fundamentalmente a nivel del tejido conjuntivo del hígado.

### 3. MORFOGÉNESIS

La cirrosis hepática es un estado crónico y progresivo que en su formación presenta una serie de características comunes.

- **Degeneración y necrosis celular.**

Se las considera como preferentes en la génesis de la cirrosis. Son muy variables dependiendo del agente etiológico. En algunos casos son masivas comprometiendo amplias zonas del lobulillo hepático e incluso afectando gran cantidad de lobulillos a la vez. Por el contrario, puede tratarse de una lesión leve, pero de larga duración. Además de este hecho, el tipo de lesión es muy variable dependiendo del agente etiológico y de si la noxa actúa de forma ininterrumpida.

- **Infiltrado inflamatorio.**

Es secundario a la lesión celular. Está constituido fundamentalmente por linfocitos. Como células acompañantes también hay células plasmáticas, polimorfonucleares, histiocitos y fibroblastos. Este infiltrado inflamatorio está en relación con la actividad del proceso, de tal forma que, en términos generales, una mayor infiltración indica una mayor actividad.

- **Fibrosis hepática.**

En todo proceso cirrótico hay fibrosis con formación de tabiques conjuntivos pasivos y activos.

- Los tabiques conjuntivos de tipo pasivo se forman por colapso dentro de un área de necrosis. Se debe a una condensación de las fibras de reticulina ya existentes y a su colagenización, sin existir actividad fibroblástica.

- Los tabiques conjuntivos activos se forman por participación activa de los fibroblastos. Suele preceder un infiltrado inflamatorio localizado fundamentalmente en los espacios porta. Estos tabiques son portadores de vasos y tienen consecuencias importantes en la circulación hepática.

En las cirrosis, la fibrogénesis es uno de los aspectos más importantes, por influir directamente en su pronóstico. Normalmente, en el hígado, la forma fibrilar de colágena se encuentra en torno a los vasos, canalículos biliares y espacios de Disse, y la forma de colágena a semejante a la membrana basal sólo se encuentra en el lecho vascular, alrededor de las células endoteliales y de las vías biliares. En la cirrosis, tanto la forma fibrilar como la semejante a la membrana basal forman una red reticular en espacios porta y de Disse, originándose, además, una forma anormal de colágena (hiperfibra), de significado desconocido. Las fibras de colágena tipo I (forma fibrilar) son el elemento esencial de la matriz densa en la

cirrosis, y las de tipo III (también forma fibrilar) son el elemento esencial proliferante que forma la red de reticulina alrededor de los vasos y canalículos.

El tipo IV de colágena y fibronectinas que se continúan con la membrana basal se depositan en los espacios de Disse y algo en los espacios portales.

El conocimiento de estos elementos es importante, pues parece que tienen una importancia decisiva para el pronóstico. Según algunos autores, el predominio de fibras de tipo I indica estabilidad, mientras que el predominio de fibras de tipo III y IV denota un proceso evolutivo.

- **Alteraciones circulatorias.**

Están en íntima relación con la formación de tabiques conjuntivos activos. Al producirse esta fibrosis activa, generalmente se unen espacios porta con venas centrolobulillares, produciéndose shunts o cortocircuitos entre los vasos aferentes y las ramas de la vena hepática.

Este hecho da lugar a un riego insuficiente del parénquima hepático conservado y del que está en vías de regeneración.

Además de este fenómeno, se produce una capilarización de los sinusoides con formación de membranas basales continuas, con lo que el riego sanguíneo de los hepatocitos se ve aún más perjudicado.

Estas alteraciones vasculares complican notablemente la función hepática y contribuyen a la isquemia de los hepatocitos con su necrosis, independientemente de la causa inicial de la necrosis.

- **Regeneración hepática.**

El hígado es un órgano con gran capacidad de regeneración. Ésta se produce por división mitótica de los hepatocitos. En el caso de las cirrosis hepáticas, hay, en mayor o menor proporción, necrosis hepatocelular con la correspondiente regeneración. Ésta depende del grado de extensión de la necrosis y de la continuidad del proceso. Las placas de células hepáticas, que normalmente tienen una sola hilera, adquieren mayor grosor, pudiendo formar verdaderos cúmulos de hepatocitos, que se denominan nódulos de regeneración. Estos nódulos se encuentran rodeados por tejido conjuntivo. Al crecer, los nódulos producen presión sobre el tejido conjuntivo preexistente y neoformado, comprimiendo los vasos y empeorando la circulación intrahepática. Los nódulos carecen de vena centrolobulillar.

Todos los cambios morfológicos comentados son los responsables de la alteración de la arquitectura hepática.

## 4. DESCRIPCIÓN DE LAS FORMAS MÁS FRECUENTES

### 4.1. CIRROSIS ALCOHÓLICA:

Es la más frecuente. También se denomina cirrosis portal, nutricional o de Laennec, pero estos términos son más amplios y agrupan cirrosis de morfología similar a la alcohólica.

Hace décadas era una enfermedad predominante de los varones, con una frecuencia máxima entre la cuarta y la quinta década de la vida. Actualmente se está observando un incremento en ambos sexos, disminuyendo la edad de aparición.

Es uno de los tipos de cirrosis más frecuente. Dependiendo de las estadísticas de los diferentes países oscila entre el 30 y 60%. En España, es la más frecuente, con una tasa de alcoholismo, en algunas regiones, de hasta un 10% de la población.

La importancia del alcoholismo y de este tipo de cirrosis es considerable, y algunas estadísticas la sitúan en el tercer lugar como causa de muerte, tras las enfermedades cardiovasculares y neoplásicas.

- **Etiopatogenia:**

Es un hecho comprobado que este tipo de cirrosis se asocia con consumo excesivo de alcohol, pero ha sido y es, incluso en la actualidad, uno de los temas más controvertidos.

El centro de la discusión está en si el alcohol por sí mismo es una toxina hepática directa o simplemente un sustitutivo calórico que predispone a la desnutrición.

Parece ser que el alcohol (etanol), por sí solo es capaz de actuar como tóxico hepático directo, pudiéndose asociar, además, un déficit nutricional.

La hepatopatía alcohólica es independiente del tipo de bebida y se relaciona fundamentalmente con el consumo diario de alcohol. Se estima que, tras una ingesta diaria de 80 gramos de etanol durante diez años, se producen lesiones características de cirrosis.

Cuando la ingesta de alcohol es grande y/o prolongada, se producen cantidades elevadas de NADH, originándose una inhibición de las vías oxidativas de la célula hepática, con la correspondiente disminución de la oxidación hepática de lípidos y quilomicrones. Por otro lado, el alcohol

moviliza los depósitos de grasa, aumentando el transporte hacia el hígado, a la vez que se bloquea su utilización, acumulándose grasa en los hepatocitos. Esta acumulación de grasa (esteatosis) acompaña todo los casos de hepatopatía y cirrosis alcohólicas.

Por otro lado, el alcohol no sólo produce alteración del metabolismo graso con la presencia de degeneración grasa, sino que, además, como veremos más detenidamente después, da lugar a otro tipo de lesión de la célula hepática, que morfológicamente se traduce en la aparición de una sustancia hialina de estructura fibrilar, denominada “hialina alcohólica” o “hialina de Mallory”, en el interior de la célula hepática lesionada.

Un hecho comprobado es la asociación entre el consumo de alcohol y la aparición de esta forma de cirrosis, pero existen factores del huésped no definidos que determinan la susceptibilidad. Se estima que sólo un 12% de los alcohólicos desarrollan cirrosis hepática.

Además del efecto tóxico del alcohol, cuyo mecanismo íntimo no es del todo conocido, los desequilibrios nutritivos que suelen acompañar a los alcohólicos contribuyen notablemente al desarrollo de la cirrosis. Generalmente, el alcoholismo se acompaña de una dieta pobre en proteínas, que produce disminución de sustancias psicotrópicas necesarias para la síntesis de fosfolípidos y lipoproteínas, contribuyendo, junto con el alcohol, al depósito de grasa en el interior de hepatocitos. En

este sentido, hay que comentar, que una dieta pobre en proteínas, por sí sola, puede producir degeneración grasa. En cualquier caso y como regla general, se pueda afirmar que, en el alcoholismo crónico, casi siempre se produce un hígado graso que con el tiempo se puede complicar con un proceso de cicatrización progresiva que daría origen a una cirrosis (Lieber, 1978).

Por otro lado, si bien en la mayoría de los casos se trata de bebedores conocidos, en ocasiones son individuos que llevan vidas estables y productivas con una dieta adecuada (Cotran RS, 2000).

- **Morfología:**

Normalmente, la cirrosis alcohólica tiene un curso evolutivo que se manifiesta morfológicamente por una serie de lesiones características, siempre que permanezca la ingesta de alcohol.

**a) Aspecto macroscópico:**

En los primeros momentos (fase inicial) se observa un hígado voluminoso, aumentado de tamaño y peso (hasta 6 kg), de superficie lisa, de coloración amarillenta y de consistencia blanda. Este aspecto corresponde más a un hígado graso que a una verdadera cirrosis instaurada.

Posteriormente (fase intermedia), a medida que la lesión evoluciona, el hígado va disminuyendo de tamaño y presenta un aspecto externo finamente nodular, hasta adoptar el aspecto clásico llamado de claveteado. Esto se debe a la presencia de nódulos de pequeño tamaño (micronodular). El color es ya amarillo anaranjado y la consistencia mayor que en la fase anterior.

Posteriormente (fase tardía), el hígado se hace cada vez más pequeño, hasta constituir un órgano fibrótico e indurado, que llega a pesar menos de 1200 gr y por lo general no supera los 800 gr (atrófico). El color del hígado en esta fase es pardo (ya que la degeneración grasa ha desaparecido o disminuido notablemente).

**b) Aspecto microscópico:**

En los primeros momentos se observa degeneración grasa, con la presencia de vacuolas lipídicas en el interior del citoplasma de las células hepáticas, sustancia hialina alcohólica (hialina de Mallory) en algunas células hepáticas, de diferente forma y tamaño, que puede disponerse alrededor del núcleo formando a veces como una especie de red; áreas de degeneración hidrópica y mitocondrias gigantes, hiperplasia mitocondrial y ocasionalmente depósito de pigmento férrico (siderosis). En las zonas más afectadas hay necrosis celular con infiltrado local de algunos neutrófilos. En este momento, la arquitectura hepática no está muy alterada, pero ya

se observa esclerosis centrolobulillar, que se extiende a modo de patas que araña. Esta fase se denomina “hepatitis alcohólica”.

Posteriormente (fase intermedia) observamos ya una alteración clara de la arquitectura hepática, con la presencia de bandas fibrosas que delimitan pequeños nódulos parenquimatosos (micronodular). Pueden verse todavía algunas venas centrales, pero de disposición excéntrica y anárquica, y la circulación se encuentra alterada. En esta fase, las bandas de tejido conjuntivo son estrechas, pudiéndose ver proliferación de conductillos biliares y ligero infiltrado inflamatorio. Los hepatocitos suelen presentar los mismos cambios que en la fase anterior, sobre todo si se continúa la ingesta de alcohol. Si la enfermedad está en fase activa, son evidentes las necrosis unicelulares que dan lugar a un infiltrado neutrofilico local. En esta fase se produce con frecuencia la llamada “necrosis hialina esclerosante”.

En la fase tardía o final, la actividad regenerativa es manifiesta, con prominencia de los nódulos de regeneración constituidos por nidos de células hepáticas, rodeados por tejido conjuntivo fibroso, donde se aprecia claramente la proliferación de conductillos biliares. Esta fibrosis suele ser normalmente uniforme y micronodular, pero si persiste la pérdida celular y ésta se manifiesta, a la larga, puede ser también mixta. En los hepatocitos hay poca o ninguna

degeneración grasa y no suele verse sustancia hialina alcohólica. Puede haber estasis biliar y depósito de hierro. Es la fase de cirrosis.

- **Diagnóstico diferencial:**

La cirrosis alcohólica florida es bastante similar a la que puede aparecer tras una gran resección del intestino delgado o enfermedades intestinales de larga duración con malabsorción. En estos casos, la esteatosis, la hialina de Mallory, la degeneración hidrópica y la forma de aumento fibrilar centrolobulillar son idénticas.

#### **4.2. CIRROSIS POSTHEPATÍTICA:**

Aparece tras una hepatitis vírica, fundamentalmente tras una hepatitis B o hepatitis no A no B (Ishak, 1980).

- **Frecuencia:**

En nuestro medio, ocupa el segundo lugar en frecuencia, pero en algunas regiones del mundo, como África y sudeste de Asia, es la variante más frecuente de cirrosis (sobre todo secundaria a hepatitis crónica activa por virus B). Es más frecuente en mujeres y en edades más tempranas.

- **Etiopatogenia:**

Desde el punto de vista etiológico está en relación con los virus productores de hepatitis B y no A no B. El virus A no tiene capacidad para producir hepatitis crónicas (que sería el paso previo a la cirrosis) y no se considera dentro de la etiología de las cirrosis (De Groote, 1968).

No se conocen con exactitud los mecanismos por los que una hepatitis viral pasa a cirrosis, pero se sabe que intervienen factores mecánicos e inmunológicos con activación de fibroblastos que dan lugar a este proceso. En casos clásicos de hepatitis vírica se observa necrosis que pasa de unos lobulillos a los vecinos y pudiera ser la causa de la imagen de cicatrización que aparece en esta forma de cirrosis. Otra forma de cicatrización puede ser la hepatitis crónica activa, con cicatrización trabecular. Es muy posible que se tratara de una lesión morfológica de orígenes múltiples. En todos los casos se produciría una lesión difusa submasiva del hígado con cicatrización de distribución amplia.

- **Aspecto macroscópico:**

El hígado, en los primeros momentos, puede estar aumentando de tamaño, pero posteriormente, a medida que evoluciona la cirrosis, se contrae y se hace más pequeño. En su superficie y al corte se ven nódulos

de tamaño variable, que puede alcanzar 5 y 6 cm de diámetro (macronodular).

Estos nódulos grandes presentan frecuentemente zonas de necrosis. La coloración del hígado es pardoamarillenta y su consistencia está aumentada.

- **Aspecto microscópico:**

Histológicamente se observan bandas fibrosas estrechas que tienden a pasar de una vía portal a otra, aislando lobulillos individuales o varios lobulillos a la vez. Estas bandas fibrosas comienzan en las zonas periféricas del lobulillo y se dirigen hacia la vena centrolobulillar. En los tabiques fibrosos se observa abundante infiltrado inflamatorio con linfocitos, histiocitos y células plasmáticas. Es frecuente ver necrosis en sacabocados y hepatocitos con pleomorfismo, e incluso células gigantes multinucleadas. Los nódulos de regeneración son grandes e irregulares, y las venas centrolobulillares suelen estar desplazadas. Suele acompañarse de gran neoformación vascular. En el caso de cirrosis posthepatítica tras hepatitis B, puede demostrarse el virus por métodos inmunohistoquímicos o con microscopía electrónica (Phillips, 1981).

Algunos autores denominan a este tipo de cirrosis *cirrosis postnecrótica*, ya que, en algunos casos, esta cirrosis es consecuencia de una necrosis

hepática masiva o submasiva, producida por hepatitis vírica. Este tipo incluye cirrosis producidas por otras etiologías, como, por ejemplo, las secundarias a toxicidad medicamentosa o química, o las cirrosis autoinmunitarias o criptogenéticas. En cualquier caso, la cicatrización depende de la distribución de la necrosis y generalmente se encuentra ampliamente distribuida por todo el hígado. A veces, sólo afecta a una zona voluminosa o un lóbulo, produciendo una zona masiva de fibrosis que deja el resto del órgano sin afectar. En este último caso no se debe hablar de cirrosis. Antes se denominaba “atrofia amarilla aguda curada” (Houthoff, 1980).

#### **4.3. CIRROSIS BILIAR:**

Las cirrosis biliares ocupan un lugar especial en las cirrosis, siendo el lugar inicial de lesión el sistema biliar y pudiendo afectarse desde los canalículos intercelulares hasta la desembocadura del colédoco en el duodeno.

El término de cirrosis biliar no es sinónimo de cirrosis icterica. Así, por ejemplo, cirrosis no biliares, como las infantiles metabólicas y las alcohólicas, pueden ser francamente ictericas, y cirrosis biliares pueden cursar sin ictericia en largo tiempo.

**Clasificación:**

Clásicamente, las cirrosis biliares se dividen en primarias y secundarias, según que la afectación sea de las pequeñas ramas biliares intrahepáticas o de las ramas extrahepáticas del sistema biliar.

**a) Cirrosis biliar primaria:**

Se caracteriza por la afectación de ramas intrahepáticas del sistema biliar.

Fue descrita por primera vez por Hanot, en 1876, y durante mucho tiempo se la denominó <<cirrosis hipertrófica de Hanot>>. También ha recibido el nombre de <<colangitis destructiva crónica no supurada>> por presentar destrucción de colangiolas, infiltrado de mononucleares en espacios porta y signos de colestasis periportal.

- **Frecuencia:**

Más frecuente entre la 3ª y 6ª década de la vida y de predominio en sexo femenino.

- **Etiopatogenia:**

No se conoce totalmente.

En algunos casos está en relación con algunos medicamentos, como la clorpromacina y la metiltestosterona, que son capaces de producir un cuadro semejante, pero la mayoría de los casos no hay antecedentes de ingestión.

Algunos investigadores han encontrado un aumento de cobre hepático, así como una mayor excrección urinaria del metal durante la administración de penicilamina, sugiriendo cierto papel a cantidades mínimas de metales en estos tipos afecciones. Hay autores que sugieren una naturaleza autoinmunitaria por presentar, en muchos casos, títulos altos de autoanticuerpos y aumento de macroglobulinas en suero. En algunos pacientes se ha demostrado hipersensibilidad ante un antígeno presente en la bilis, aunque se desconoce su significado. También se han propuesto como agentes etiológicos los virus, como el caso de la hepatitis vírica colangiográfica. Se han observado con mayor frecuencia en pacientes con colitis ulcerosa. El hecho de que el 90% de los pacientes sean mujeres hace pensar en un posible papel de las hormonas femeninas. Por otro lado, los rasgos genéticos son importantes, dándose ocasionalmente en miembros de la misma familia.

- **Aspecto macroscópico:**

El hígado se encuentra aumentado de tamaño y peso. Su color es verde oscuro y su consistencia firme. Su superficie externa es en los primeros momentos rugosa, caracterizada por una cicatrización delicada, regular y difusa semejante a la piel de cerdo o papel de lija fino; posteriormente, en periodos más avanzados, se observan nódulos pequeños y regulares y/o nódulos grandes de distintos tamaños semejantes a los de las cirrosis posthepatíticas.

- **Aspecto microscópico:**

Histológicamente, lo que más llama la atención, a diferencia de lo observado en otros tipos de cirrosis, es el agrandamiento de los espacios porta, a expensas de un infiltrado inflamatorio de linfocitos y células plasmáticas en el interior y alrededor de los canalículos biliares intrahepáticos pequeños. El epitelio de estos conductillos suele presentar cambios degenerativos, produciéndose progresivamente su destrucción y la pérdida gradual de vías biliares pequeñas. En un tercio de los casos, esta lesión se acompaña de la presencia de granulomas en relación con los conductillos biliares lesionados con células gigantes tipo Langhans. La cicatrización comienza a nivel de los espacios porta y el tejido fibroso puede circundar lobulillos aislados (cirrosis monolobulillar) o múltiples (cirrosis multilobulillar). También se acompaña de focos de necrosis

hepatocelular y signos degenerativos propios de una retención biliar. Existe colestasis y trombos en los canaliculos biliares. La composición de la bilis se encuentra alterada, debido posiblemente a un aumento de la permeabilidad de la membrana del hepatocito.

**b) Cirrosis biliar secundaria:**

Se caracteriza por la afectación del sistema biliar extrahepático.

- **Etiopatogenia:**

La cirrosis biliar secundaria se produce por la obstrucción mantenida al flujo de la bilis durante un mínimo de tres meses, hasta años. Desde el punto de vista etiológico, las causas más frecuentes de obstrucción biliar son: el carcinoma de cabeza de páncreas, cálculos en el colédoco, estenosis del colédoco e infección del árbol biliar. La obstrucción a la salida de la bilis produce una colestasis intrahepática, con lesión en las vías biliares intralobulillares, colangiolos y canaliculos. Con frecuencia, en los casos de obstrucción se produce infección secundaria descendente por bacilos gramnegativos y enterococos que aumenta la lesión.

Se incluyen en este tipo de cirrosis las cirrosis infantiles por atresia biliar y fibrosis quística.

- **Aspecto macroscópico:**

Hígado de tamaño normal o aumentado, de color verde intenso y de consistencia aumentada. La superficie externa suele ser lisa o finalmente granular.

- **Aspecto microscópico:**

En las primeras fases se conserva la distribución lobulillar con vías biliares dilatadas y tortuosas que se acompañan de la formación de nuevas vías. Se produce una colestasis de localización preferentemente lobulillar por salida de bilis entre los hepatocitos y las vías biliares. A veces se producen grandes acumulaciones de pigmento biliar (lagos biliares).

La fibrosis y destrucción celular se producen fundamentalmente a nivel de la periferia del lobulillo y el infiltrado inflamatorio suele ser de linfocitos y células plasmáticas. Durante bastante tiempo se mantiene la fibrosis limitada a la periferia del lobulillo, pero posteriormente se produce una proliferación conjuntiva con abundante neoformación de conductillos e infiltrado inflamatorio mayor que en la cirrosis biliar primaria.

En el caso de las cirrosis biliares secundarias por atresia o hipoplasia del sistema biliar de la infancia, la morfología es similar a las cirrosis extrahepáticas del adulto, siendo importante conocer que las proliferaciones ductales, que son muy llamativas en los estadios iniciales de esta cirrosis trabecular infantil y de gran importancia diagnóstica, posteriormente, con la cicatrización pueden llegar a desaparecer, por lo que su falta sólo excluye el diagnóstico de atresia extrahepática en los primeros meses de vida.

#### **4.4. CIRROSIS DE LA HEMOCROMATOSIS. CIRROSIS PIGMENTARIA:**

La hemocromatosis es una enfermedad caracterizada por cirrosis pigmentaria, diabetes bronceada (siderosis y fibrosis pancreática que produce diabetes y pigmentación de la piel) y siderosis en otros órganos.

Es uno de los trastornos más importantes por almacenamiento de hierro. El mecanismo íntimo del daño hepático por el hierro es desconocido, éste se deposita en los lisosomas y se piensa que lesiona la célula por liberación de radicales libres.

- **Aspecto macroscópico:**

Hígado de tamaño y peso aumentados, de color pardo achocolatado y de consistencia aumentada. Su superficie externa es ligeramente granular con nódulos de pequeño tamaño (micronodular), semejantes a los de la cirrosis alcohólica.

- **Aspecto microscópico:**

Histológicamente, destacan los grandes cúmulos de hemosiderina de color pardo dorado en los hepatocitos, células de Küpffer, epitelio de las vías biliares y cicatrices fibrosas, pudiéndolas ver en el interior de los fibroblastos. Los nódulos de regeneración se encuentran separados por haces de tejido conjuntivo que tienden a unir tríadas portales, si bien también penetran en los lobulillos separando pequeños islotes de tejido hepático. Son marcadas la fibrosis portal, el escaso componente inflamatorio y la proliferación ductular. El pigmento férrico puede evidenciarse mediante el método de Perls o del azul de Prusia.

#### **4.5. OTRAS FORMAS DE CIRROSIS:**

##### **a) Cirrosis congestivas. Cirrosis circulatorias:**

Aparecen en alteraciones cardíacas, en el síndrome de Budd-Chiari y en las trombosis incompletas de las venas hepáticas. Las causas más frecuentes son la estenosis mitral con afectación tricúspidea y la pericarditis constrictiva.

Se produce una alteración en la hemodinámica hepática, con disminución del flujo de salida de la sangre y estasis centrolobulillar. En el caso de alteraciones cardíacas la congestión pasiva crónica del hígado produce atrofia de los hepatocitos alrededor de la vena central. Si esta situación dura mucho tiempo, se produce necrosis centrolobulillar, comenzando la fibrosis a este nivel y extendiéndose a los espacios porta, donde existe normalmente un aporte sanguíneo suficiente. Actualmente no se consideran verdaderas cirrosis y se denominan “fibrosis o esclerosis cardíaca”.

## **b) Cirrosis inflamatorias:**

- **Sífilis:**

En la sífilis pueden darse dos tipos de cirrosis: la cirrosis en sífilis congénita y la cirrosis en la sífilis adquirida.

### 1. Cirrosis en sífilis congénita:

El hígado se encuentra aumentado de tamaño, duro y generalmente pálido (a menos que haya estasis biliar). Histológicamente se caracteriza por una proliferación difusa de fibroblastos en los espacios sinusoidales de todos los lobulillos. Los hepatocitos se encuentran separados de las células que revisten los sinusoides por una capa de fibroblastos. Pueden observarse treponemas entre los fibroblastos y algunos gomas dispersos.

### 2. Cirrosis en sífilis adquirida:

Produce lo que se conoce con el nombre de *hepar lobatum*. Aparece en el periodo terciario de la sífilis y suele surgir como consecuencia del desarrollo y curación de los gomas. Macroscópicamente se observan grandes cicatrices profundas y nódulos de tres a cinco centímetros de diámetro. Histológicamente se observan áreas de parénquima más o menos conservado, separadas por amplias cicatrices. También pueden verse gomas sifilíticos.

- **Cirrosis parasitarias:**

Algunos parásitos como el *Schistosoma mansoni*, *S. japonicum* y *S. haematobium* pueden producir cirrosis. Ésta se produce por alojamiento de los huevos de estos parásitos en el hígado. Macroscópicamente suelen producir una cirrosis micronodular. Histológicamente se produce una fibrosis alrededor de las ramas intrahepáticas de la vena porta. Pueden verse huevos o sus restos en las áreas fibróticas, y las células de Küpffer suele tener un pigmento pardo en su interior.

Dentro de estas cirrosis parasitarias, el *Clonorchis sinensis* puede producir también cirrosis, pero en este caso es de tipo biliar, pues el parásito se aloja en canalículos. En las áreas afectadas se observan los parásitos.

**c) Cirrosis metabólicas:**

Además de la hemocromatosis, pueden aparecer cirrosis en otras enfermedades metabólicas, como, por ejemplo, enfermedad de Wilson, deficiencia de alfa1-antitripsina, galactosemia, glucogenosis, etc.

- **Enfermedad de Wilson:** (degeneración hepatolenticular)

Hay un trastorno congénito del metabolismo del cobre.

La cirrosis que produce suele ser de tipo macronodular. Histológicamente se observan áreas de necrosis hepática con inclusiones citoplásmicas semejantes a las del alcoholismo y, progresivamente, una cicatrización hepática, que puede ser de tipo trabecular fino o abarcar amplias zonas de colapso.

Predominan los macronódulos, y los tractos conjuntivos suelen acompañarse de abundante infiltrado inflamatorio. Con la tinción del ácido rubeánico puede ponerse de manifiesto la presencia de depósitos de cobre. Con microscopía electrónica, el cobre se localiza en los lisosomas de los hepatocitos y éstos suelen presentar anomalías mitocondriales.

- **Déficit de alfa1-antitripsina:**

Se produce una cirrosis, generalmente micronodular, con nódulos rodeados por tejido conectivo con neoformación de conductillos. Las células hepáticas presentan unas inclusiones redondeadas hialinas, PAS-positivas y diastasa resistentes, que se identifican también con técnicas de inmunohistoquímica.

- **Galactosemia:**

Se producen sustancias tóxicas por falta de la enzima galactosacaridil-transferasa, que lesionan los hepatocitos, con posterior regeneración hepatocelular y alteración de la arquitectura hepática. La

cirrosis suele ser micronodular, con transformación tubular del parénquima, que se suele acompañar de esteatosis y colestasis.

- **Glucogenosis tipo IV:**

La cirrosis se produce por falta de movilización del glucógeno atípico que se acumula en los hepatocitos y es el responsable del daño celular. Suele ser una cirrosis micronodular con tractos fibrosos finos, y las células hepáticas muestran aspecto vegetal típico de la glucogenosis.

- **Cirrosis por fármacos:**

Determinados fármacos pueden dar lugar a cirrosis, como por ejemplo, el halotano, que puede dar lugar a amplias zonas de necrosis con cicatrización secundaria.

- **Cirrosis indeterminada o criptogénica:**

Son cirrosis inclasificables etiológicamente, es posible que dependan de causas múltiples y su morfología es muy variable. Un ejemplo de este tipo es la llamada “cirrosis infantil de la India”.

## 5. COMPLICACIONES:

Los cambios morfológicos hepáticos en la cirrosis dan lugar a una serie de complicaciones que pueden acabar con la vida del paciente.

Entre las complicaciones más importantes se encuentran:

### 5.1. HIPERTENSIÓN PORTAL:

Aparece en más del 90% de los enfermos con cirrosis. Consiste en elevaciones en la presión sanguínea por encima de 170 mm de agua o 12,5 mm Hg, dentro del sistema porta.

Se debe a las alteraciones vasculares que se producen en el transcurso del desarrollo de la cirrosis. Por un lado, se forman anastomosis entre vena porta y arteria hepática, y, por otro, los nódulos de regeneración y los tractos fibrosos producen presión u obstrucción de las raicillas intrahepáticas de la vena porta.

Como consecuencia de la hipertensión portal tenemos:

**a) Formación de colaterales:** como várices esofágicas, hemorroides, dilataciones umbilicales, etc.

Las várices esofágicas (dilataciones vasculares esofágicas) se observan en el 60-70% de los pacientes con cirrosis y su rotura (fenómeno que ocurre en un 25% de los casos) puede producir la muerte. Las hemorroides pueden producir molestias, pero rara vez hemorragias graves. Las dilataciones umbilicales reciben el nombre de <<cabeza de medusa>>.

**b) Ascitis:** en la que intervienen otros factores, como hipoalbuminemia por afectación hepática y secuestro de sangre en la red esplácnica.

La presencia de líquido con proteínas en la cavidad abdominal (ascitis) produce distensión y trastornos metabólicos. Suele presentar un recambio muy rápido, por lo que, una vez evacuado, se suele llenar rápidamente.

**c) Esplenomegalia:** puede dar lugar a un síndrome de hiperesplenismo.

Si se produce este síndrome hay alteraciones hematológicas, como anemia, leucopenia y trombocitopenia, que pueden dar lugar a una diátesis hemorrágica, en la que influye también la hipoprotrombinemia por afectación hepática.

## **5.2. INSUFICIENCIA HEPÁTICA:**

Se debe a una reducción importante en el número de hepatocitos funcionantes, por lesión celular, liberación de sustancias tóxicas, perfusión sanguínea insuficiente, etc.

Esta insuficiencia hepática puede dar lugar a ictericia, encefalopatía metabólica (incluso llegar al coma hepático), hipoalbuminemia, hiperaldosteronismo secundario, diátesis hemorrágica, atrofia testicular, ginecomastia, amenorrea, síndrome hepatorenal, eritema palmar, etc.

## **5.3. HEPATOCARCINOMA:**

Debe considerarse como una complicación tardía de la cirrosis. La incidencia de carcinoma hepático en pacientes con cirrosis varía mucho de unas estadísticas a otras y parece depender en parte del tipo de cirrosis.

## **5.4. OTRAS COMPLICACIONES:**

Se producen úlceras pépticas y gastritis erosivas, que pueden originar hemorragias importantes, complicando aún más los cuadros anteriores.

## VI. TUMORES HEPÁTICOS

El hígado es un órgano particularmente expuesto al desarrollo de patología tumoral, especialmente maligna. A esa frecuencia contribuyen especialmente el carcinoma hepatocelular y las metástasis de origen digestivo.

El estudio de las lesiones tumorales hepáticas ha estado habitualmente restringido al material de autopsia. No obstante, en los últimos años hemos asistido a un incremento de la frecuencia de este material en la práctica anatomopatológica quirúrgica como consecuencia, fundamentalmente, de una mayor sensibilidad de los métodos clínicos de diagnóstico, con lo que los tumores malignos se pueden diagnosticar más precozmente, incluso antes de que metastaticen, y de un progreso en las técnicas quirúrgicas que permiten resecciones de hasta un 80% de la masa hepática.

Por otro lado, el campo de la carcinogénesis experimental y la investigación clínica más relevante sobre el cáncer tiene probablemente en el hígado sus más significativos avances.

## ► CLASIFICACIÓN

Los tumores de hígado pueden ser primitivos o metastásicos, y sólo de modo ocasional ocurren por extensión directa desde órganos adyacentes, tales como vesícula biliar.

Los tumores hepáticos primitivos, sean benignos o malignos, pueden originarse a partir de células parenquimatosas hepáticas, epitelio de las vías biliares, tejido mesenquimatoso de soporte, o más de uno estos tejidos.

Clasificación histológica modificada de los tumores del hígado y vías biliares intrahepáticas según la OMS:

### **1. Tumores epiteliales:**

#### **Benignos:**

- Adenoma hepatocelular (adenoma de células hepáticas)
- Adenoma de conductos biliares intrahepáticos
- Cistadenoma de conductos biliares intrahepáticos
- Papilomatosis biliar

**Malignos:**

- Carcinoma hepatocelular (carcinoma de células hepáticas, hepatocarcinoma)
- Colangiocarcinoma intrahepático (carcinoma de conductos biliares periféricos)
- Cistadenocarcinoma de conductos biliares
- Colangiocarcinoma y hepatocarcinoma combinados
- Hepatoblastoma
- Carcinoma indiferenciado

**2. Tumores no epiteliales:**

**Benignos:**

- Angiomiolipoma
- Linfangioma y linfangiomatosis
- Hemangioma
- Hemangioendotelioma infantil

**Malignos:**

- Hemangioendotelioma epitelioide
- Angiosarcoma
- Sarcoma embrionario (sarcoma indiferenciado)

- Rabdomyosarcoma
- Otros

### **3. Miscelánea tumoral:**

- Tumor fibroso solitario
- Teratoma
- Tumor del seno endodérmico (tumor de Yolk sac)
- Carcinosarcoma
- Sarcoma de Kaposi
- Tumor rabdoide
- Otros

### **4. Tumores linfoides y hematopoyéticos.**

### **5. Tumores secundarios.**

### **6. Anormalidades epiteliales:**

- Displasia de células hepáticas: grande/pequeña célula
- Nódulos displásicos (hiperplasia adenomatosa): alto/bajo grado
- Anormalidades de conductos biliares: hiperplasia, displasia, carcinoma intraepitelial
- Hiperplasia nodular focal

## **7. Miscelánea de las lesiones:**

- Hamartoma mesenquimal
  - Transformación nodular (hiperplasia nodular regenerativa)
  - Pseudotumor inflamatorio
- 

# **1. TUMORES EPITELIALES:**

## **1.1. *ADENOMA HEPATOCELULAR:***

Es el tumor benigno más importante, especialmente por su asociación patogénica con los contraceptivos orales.

La incidencia en Occidente es de 3,4% por 100.000 mujeres que utilizan este método anticonceptivo. El riesgo está en relación directa con la duración del uso: inexistente tras la utilización de anticonceptivos orales durante un año; bajo hasta los tres años, y alto a partir de este tiempo con incremento proporcional al número de años.

**Macroscópicamente** consiste en una masa generalmente única (70% de los casos) (Flejou, 1985) que asienta en un hígado básicamente normal, de tamaño grande (unos 15 centímetros de diámetro) y forma redondeada. A

veces puede ser pequeño y múltiple. Es más frecuente en lóbulo derecho, especialmente en situación subcapsular, bien delimitado, aunque no encapsulado, y de superficie de corte amarillenta, consistencia blanda y focos frecuente de hemorragia y necrosis.

**Microscópicamente** está constituido por cordones de células hepáticas, con ausencia de espacios porta o venas centrolobulillares, y presencia eventual de cicatrices irregulares, si hubo pequeños infartos previos. Las células hepáticas, a veces, muestran disposición acinar y son de tamaño algo mayor que el normal, con núcleo uniforme y citoplasma a menudo claro por cúmulo de glucógeno o grasa (Anon, 1995; Anthony, 1994; Craig, 1989; Ishak, 1988). La presencia de displasia es una rareza. Los canalículos pueden contener bilis y los sinusoides suelen estar dilatados focalmente. Se observan vasos grandes de pared delgada, que pueden estar trombosados provocando infartos y hemorragias. El patrón reticulínico de la totalidad del tumor parece estar más o menos dentro de la normalidad. No se observa invasión vascular ni se demuestra alfafetoproteína.

Estos tres últimos datos son importantes a la hora de establecer el diagnóstico diferencial con el hepatocarcinoma, especialmente con el bien diferenciado.

La importancia clínica de estas lesiones estriba en la posible confusión con cánceres hepáticos cuando alcanzan tamaño grande o en la posibilidad de rotura de las masas situadas subcapsularmente, que pueden provocar hemoperitoneo.

### ***1.2. ADENOMA INTRAHEPÁTICO DE VÍAS BILIARES:***

Son tumores muy raros, nodulares, de hasta 2 cm de diámetro y constituidos por conductos de pequeño tamaño, tapizados por epitelio cúbico, que parecen inmersos en un estroma fibroso (Allaire, 1988; Bhathal, 1996; O'Hara, 1992; Tsui, 1993). Generalmente son subcapsulares y de forma triangular.

### ***1.3. CISTADENOMA INTRAHEPÁTICO DE VÍAS BILIARES:***

Es un tumor quístico benigno delimitado por un epitelio, con proyecciones papilares, que suele ser de tipo mucosecretor, y con menos frecuencia, seroso. Las lesiones emergen de los conductos proximales del hilio hepático.

Son tumores raros (Ishak, 1977), casi exclusivos de las mujeres, con una edad media de 50 años.

**Macroscópicamente**, son normalmente multiloculares y con un diámetro que oscila entre 5 y 15 cm (Ishak, 1977).

**Histológicamente**, son multiloculares y con una cápsula bien definida, que contiene fibras de músculo liso. Los lóbulos contienen un material mucinoso semisólido. Existen dos variantes histológicas reconocidas. El tipo *mucinoso*, es el más frecuente y está delimitado por células epiteliales mucosecretoras columnares, cuboidales o planas, que descansan sobre una membrana basal. Pueden existir proyecciones polipoides o papilares. En torno al 5% de los tumores tienen diferenciación neuroendocrina, identificada por la expresión de cromogranina y sinaptofisina. Subyacente a la membrana basal se dispone un estroma celular, mesenquimal compacto, rodeado por un tejido fibroso laxo. Este estroma sólo se observa en mujeres, y tiene un gran parecido con el estroma ovárico. En la pared del quiste puede existir una reacción xantogranulomatosa, con células espumosas, y macrófagos pigmentados que contienen lipofucsina. El tipo *seroso*, consiste en múltiples y pequeños lóbulos, delimitados por una capa de células cuboidales, con citoplasma claro que contiene glucógeno. Las células descansan sobre una membrana basal, pero no están rodeadas por el estroma típico de la variedad mucinosa. Puede existir metaplasia escamosa (Wheeler, 1985).

## **1.4. CARCINOMA HEPATOCELULAR (CHC):**

Tumor maligno derivado de los hepatocitos.

- **Epidemiología e incidencia:**

Es el tipo histológico más frecuente (hasta un 90%) de los cánceres primitivos de hígado.

El CHC es un tumor muy frecuente (quizás el más frecuente) en el África subsahariana, sudeste asiático y Pacífico sur: 25-100 casos/100.000 habitantes/año (20-30% de las necropsias). En España, al igual que en el resto del Mediterráneo, la frecuencia es intermedia: 7-12 casos/100.000 habitantes/año (3% de las necropsias), y en Europa, Estados Unidos y Australia es baja: 1,5 casos/100.000 habitantes/año (2% de las necropsias). En los últimos años se viene asistiendo a un incremento lento y progresivo de la incidencia de este tipo tumoral como consecuencia, quizá, del uso de nuevas y mejores técnicas de diagnóstico, así como del incremento del número de nuevas sustancias cancerígenas.

El CHC incide más en varones (relación varón/mujer de 3-5/1) (Parkin, 1999); no obstante, existen diferencias en esta relación si el tumor asienta en un hígado sano (1/1) o en un hígado cirrótico (9/1). La edad de presentación es de 65 años en Occidente y países mediterráneos, y de 40 años en los países de mayor incidencia.

- **Factores etiológicos:**

- **Cirrosis hepática:**

La cirrosis hepática, independientemente de su etiología, está estrechamente asociada con el carcinoma hepatocelular. En Occidente (incluida España), donde la infección por VHB no es elevada, la cirrosis alcohólica constituye el mayor riesgo para el desarrollo de CHC, de tal modo que al menos un 60% de los CHC asientan en hígados con hepatopatía alcohólica crónica, generalmente muy evolucionada (Donato, 1997; Ostapowicz, 1998; Pessione, 1998; Wiley, 1998). Por lo que se refiere a otros tipos de cirrosis, la relación con el CHC es como sigue: en la cirrosis postnecrótica es de un 15-25% según distintas series; en la cirrosis pigmentaria es de 3-25%; en las porfirias cutáneas es de un 17%, y, en los pacientes con déficit de alfa1-antitripsina, el riesgo se incrementa hasta veinte veces. Por el contrario, la asociación de CHC con cirrosis biliar primaria es muy infrecuente y con la enfermedad de Wilson es excepcional.

### **- Virus hepatotropos:**

Actualmente existen pruebas abrumadoras que nos indican la estrecha relación entre el virus de la hepatitis B (VHB) y el CHC, las cuales se pueden resumir en los siguientes puntos:

#### 1. Datos epidemiológicos:

La distribución mundial del CHC en zonas de alta, media y baja incidencia es bastante similar a la de portadores del antígeno de superficie del VHB (HBsAg). En general, en áreas de incidencia alta del CHC, la infección crónica por un VHB existe en más del 90% de los CHC. El seguimiento de los pacientes con HBsAg positivo ha demostrado un riesgo 300 veces mayor para el desarrollo del CHC que en pacientes controles.

#### 2. Datos inmunohistoquímicos:

Tras estudios de hígados tumorales mediante técnicas inmunohistoquímicas se demuestra la existencia del VHB en las células hepáticas normales peritumorales e incluso en las del propio CHC.

#### 3. Datos de biología molecular:

El VHB puede, una vez transcurridos unos dos años desde la infección, integrar secuencias de su DNA en el genoma de las células

hepáticas y, por consiguiente, comportarse como otros virus oncogénicos conocidos (por ejemplo retrovirus) (Cohen, 1999).

#### 4. Datos de carcinogénesis experimental:

Existen virus similares al VHB (hepadnavirus), que, en distintas especies animales (marmotas, ardillas, patos), deparan un estado de portador crónico y/o cuadros clinicopatológicos que van desde una hepatitis aguda a un CHC. Esto nos permite disponer de modelos experimentales en los que es posible investigar el papel oncogénico de los virus hepatotropos. Stolley y Cole (1986) creen que, ante la evidencia de unos 200 millones de portadores del VHB y unos 250.000 CHC anuales ligados a él, se puede concluir que el VHB ocupa el segundo lugar en importancia, tras el tabaco, como carcinógeno humano.

Con respecto al VHC, existe una fuerte evidencia de su papel patogénico en el desarrollo del CHC, no sólo en la producción de cirrosis (Corrao, 1998), sino también en hígados no cirróticos (Tsukuma, 1996; Tanaka, 1994). Anticuerpos anti-VHC se han encontrado en un 15-80% de los CHC estudiados. No existen evidencias de la integración del VHC en el genoma celular u otro papel directo en la patogénesis molecular del CHC (Okuda, 1997).

**- Carcinógenos:**

Naturales: en países tropicales las **aflatoxinas B1** (producidas por el *Aspergillus flavus*), que contaminan alimentos mal conservados (granos, frutos secos), son las sustancias cocarcinógenas más importantes en las áreas de alta incidencia del CHC (Wogan, 1999); así, en China en portadores de VHB, el riesgo es de 10/1 si existe contaminación habitual en la dieta con estos productos (Peers, 1987; Sun, 1999). Las **cicasina**, procedente de las nueces de Betel, parece implicada en la alta incidencia que el CHC tiene en zonas como la isla de Guam, donde estos productos se toman habitualmente.

Inorgánicos: el **cloruro de vinilo** (empleado en la fabricación de materiales plásticos) y el **Thorotrast** (utilizado en el pasado para estudios radiológicos del árbol biliar) son los más conocidos. Por otro lado, las **nitrosaminas** son potentes cancerígenos y muchas veces se han utilizados en modelos experimentales de carcinogénesis hepática.

**- Otros:**

**Anticonceptivos orales** (Mant, 1995; Waetjen, 1996), **Esteroides anabolizantes androgénicos**, **Tirosinemia**, **Ataxia-Telangiectasia**, **Esquistosomiasis**, etc.

- **Características clínicas:**

La mayoría de los pacientes con CHC tienen una historia actual o pasada de enfermedad crónica hepática por distintas causas (Schafer, 1999). El factor de riesgo más importante para el desarrollo del CHC en el hígado es la cirrosis; 70-90% de los CHC se desarrollan sobre una cirrosis macronodular.

Los síntomas de presentación en pacientes con CHC incluyen dolor abdominal, malestar general, anorexia o pérdida de peso, y náuseas o vómitos. Los síntomas están causados por una enfermedad crónica hepática de base o cirrosis y sus complicaciones clínicas, o incluso por el propio CHC. Los signos clínicos más frecuentes en pacientes con CHC son hepatomegalia, ascitis, fiebre, ictericia y esplenomegalia.

Los hallazgos de laboratorio en parte están determinados por una enfermedad crónica de base, resultando en elevaciones de diversas enzimas hepáticas, tales como la AST, ALT, AP, GGT y bilirrubina. Estos parámetros no son específicos del CHC. Un nivel elevado de alfa-fetoproteína (AFP) mayor de 500 ng/ml, o valores elevados continuos menores de 100 ng/ml sugieren un CHC. Sin embargo, no todos los casos de CHC están asociados con elevaciones de la AFP. Los niveles de AFP tienen que ser interpretados de forma individual en el contexto de otros

síntomas y signos clínicos así como de técnicas de imagen. Otro marcador específico del CHC es la des-gamma-carboxiprotrombina (DCP) que es más o menos equivalente a la AFP.

Los estudios de imagen son importantes en el manejo de un paciente para la identificación y localización del CHC. Técnicas útiles incluyen la ultrasonografía del hígado y abdomen, la ecografía Doppler en color, la tomografía computerizada (TC), la TC con lipiodol, la resonancia magnética (RM), la angiografía y la tomografía por emisión de positrones. Las técnicas de imagen estándar son la ultrasonografía y la TC. En la mayoría de los casos, éstas permiten la detección y estadificación del CHC. En pacientes con sospecha de metástasis de CHC, se debe hacer una radiografía de tórax, TC óseo, u otras técnicas de imagen indicadas.

- **Morfología:**

El CHC adopta, **macroscópicamente**, una de las siguientes formas:

- masa unifocal (forma de presentación en el sudeste asiático, asociada a cirrosis), que, cuando alcanza gran tamaño, comprime el parénquima vecino y puede rodearse de nódulos satélites (como en Occidente, cuando el CHC asienta sobre hígado sano).

- masa multifocal, cuyos nódulos no parecen interconectarse (forma preferente de presentación en las zonas africanas subsaharianas) y que rara vez se asocia a cirrosis.

- forma infiltrativa difusa (cirrótico-mimética), que asienta sobre hígados cirróticos, se mezcla engañosamente con ellos y afecta la casi totalidad del órgano.

Generalmente provoca agrandamiento hepático (más de 2 kg) y las formas multifocales pueden producir irregularidades palpables del borde hepático. Al corte es blanquecino amarillento y, si alcanza gran tamaño, suele mostrar focos de necrosis y hemorragia. Ocasionalmente, adquiere coloración verdosa por secreción biliar del tumor.

Todos los patrones del CHC tienen tendencia a la invasión vascular hepática, que puede, incluso, ser evidente macroscópicamente en forma de masas que ocupan el interior de las venas porta o suprahepática. El aporte sanguíneo del tumor, que procede de ramas de la arteria hepática, es a menudo inadecuado (fenómenos de infarto y hemorragias). En ocasiones, los CHC están tan vascularizados que conforman verdaderas fistulas arteriovenosas.

**Microscópicamente**, los CHC pueden variar ampliamente desde formas bien o moderadamente diferenciadas, en las que es posible

reconocer el origen hepatocitario de estos tumores, hasta formas indiferenciadas o anaplásicas. No obstante, se reconocen una serie de patrones y de detalles morfológicos que, junto con la utilización de técnicas especiales, ayudan a efectuar el diagnóstico; éstos incluyen:

- Patrones histológicos:

1. Trabecular o sinusoidal:

Es la forma clásica y consiste en trabéculas de varias capas celulares, sin apenas estroma entre ellas, con sinusoides tapizados por células endoteliales, que carecen de células de Kupffer. Se observa en CHC bien y moderadamente diferenciados.

2. Pseudoglandular o acinar:

Las células se disponen conformando estructuras pseudoglandulares, ocasionalmente distendidas, y espacios quísticos en los que se proyectan papilas. Se pueden reconocer canalículos con o sin bilis. Generalmente, las estructuras glandulares son de menor tamaño en CHC bien diferenciados que en CHC moderadamente diferenciados.

### 3. Sólido:

Se discute si este aspecto es secundario a artefactos o cicatrices, y si es de origen biliar y no hepatocelular. El CHC puede ser más compacto, con sinusoides inconspicuos, dando al tumor una apariencia sólida, con placas de hepatocitos neoplásicos en forma de mosaico.

### 4. Escirro o esclerosante:

Se caracteriza por una marcada fibrosis de los sinusoides, con distintos grados de atrofia de las trabéculas tumorales, y no debe ser confundido con el colangiocarcinoma o con el CHC fibrolamelar, o con la fibrosis post-terapéutica (Omata, 1981; Ishak, 1999).

#### • Variantes citológicas:

##### 1. Hepática:

Es el patrón más frecuente. Las células son poligonales, de núcleo vesicular, con nucléolo prominente y citoplasma granular. Puede ser bien, moderado o pobremente diferenciado. La producción de bilis ya sea en forma de gotas citoplásmicas o de tapones canaliculares es patognomónica del CHC, aunque, desgraciadamente, no se encuentra con la frecuencia que sería deseable.

## 2. De células claras:

Los CHC de patrón trabecular pueden mostrar áreas más o menos extensas con células claras, en las que su citoplasma contiene abundante glucógeno. Este tipo es difícil de distinguir de una metástasis de un carcinoma renal de células claras.

## 3. Pleomórficos:

Muestran variaciones del diámetro celular y nuclear, así como presencia ocasional de células gigantes multinucleadas. Generalmente, las células pleomórficas pierden la cohesividad y no muestran un patrón trabecular. Son más frecuentes en tumores pobremente diferenciados.

## 4. Sarcomatoides:

Se caracteriza por la proliferación de células fusadas o células gigantes bizarras. Cuando el tumor se compone de células sarcomatosas solamente es difícil de distinguir de sarcomas, tales como fibrosarcoma. En muchos casos, los cambios sarcomatosos están presentes en parte del tumor, siendo frecuentes las características de transición entre el CHC trabecular y el componente sarcomatoso. La mayoría de las células

sarcomatosas son positivas para vimentina y desmina, pero negativas para albúmina y alfafetoproteína. Algunas son positivas para citoqueratinas.

- Presencia de inclusiones celulares:

1. Glóbulos hialinos intra o extracelulares: aparecen hasta en un 15% de los CHC. Estas masas corresponden a alfafetoproteína, alfa1-antitripsina, fibrinógeno, albúmina y/o ferritina, aunque pueden verse también en otros tumores. Son inclusiones pequeñas, redondas, homogéneas y fuertemente acidófilas. Son PAS positivas, e inmunohistoquímicamente son positivas ante alfa1-antitripsina.

2. Hialina de Mallory: es poco frecuente y, presumiblemente, representa una alteración del metabolismo de los filamentos intermedios en las células tumorales. Son inclusiones intracitoplasmáticas, de forma irregular, eosinófilas y PAS negativas. Inmunohistoquímicamente son positivas con anticuerpos antiubiquitina.

3. Cuerpos pálidos: son intracitoplásmicos, redondos u ovoides, amorfos y ligeramente eosinófilos. Representan una acumulación de material amorfo en retículos endoplásmicos dilatados. Muestran positividad con antifibrinógeno (Stromeyer, 1980). Son más frecuentes en la forma <<fibrolamelar>>, pero también se observan en el CHC escirro.

4. Inclusiones en vidrio esmerilado: raramente se observan en tumores de pacientes HBsAg positivos.

• Utilidad de algunas técnicas especiales en el diagnóstico del CHC:

La mayor parte de los CHC son diagnosticados con cortes teñidos con métodos de rutina (hematoxilina-eosina). Sin embargo, algunas técnicas especiales pueden ser útiles en algunos casos: la tinción de las fibras de reticulina (mediante impregnación argéntica) muestra un patrón deficiente en el CHC, que puede ayudar a diferenciar los carcinomas de bajo grado de los adenomas hepáticos y de los nódulos displásicos; las técnicas de inmunohistoquímica para poner de manifiesto distintos antígenos son útiles en el diagnóstico, especialmente la demostración de (Enzan, 1994; Kimura, 1998):

- Hepatocitos>> positiva (la más útil en el diagnóstico)
- Antígeno carcinoembrionario policlonal>> positiva (patrón canalicular)
- Alfafetoproteína>> positiva o negativa
- Fibrinógeno>> positiva o negativa
- Citoqueratinas 8 y 18>> normalmente positivas
- Citoqueratinas 7 y 19>> normalmente negativas
- Citoqueratina 20>> normalmente negativa
- Antígeno de membrana epitelial>> negativa
- BER EP4>> negativa
- Alfa1-antitripsina, etc.

Los análisis morfométricos son útiles también para mostrar diferencias entre células hepáticas neoplásicas y las células hepáticas normales o cirróticas.

El examen con microscopia electrónica revela el parecido de las células hepáticas tumorales con las normales y demuestra la presencia de canalículos rodeados por células tumorales (patognomónica del CHC).

- **Tipos especiales del CHC:**

En los últimos años y tras análisis de series muy extensas, se han reconocido formas especiales de CHC:

- 1. Carcinoma fibrolamelar (fibrolaminar):**

Descrito en 1976 por Peters, como un <<carcinoma hepatocelular eosinofílico con fibrosis laminar>>, es una lesión poco frecuente que afecta a adolescentes y adultos jóvenes, de ambos sexos, sin asociación a cirrosis ni al VHB.

Macroscópicamente, es una masa única, de tamaño grande, que se localiza, en un 50-75% de los casos, en el lóbulo izquierdo y crece lentamente. Microscópicamente, el tumor es muy característico: las células son poligonales con núcleo vesicular y citoplasma eosinófilo y

granular, que muestra, con microscopia electrónica, numerosas mitocondrias; existe poco pleomorfismo y las mitosis son raras. Pueden existir cuerpos pálidos. El estroma se dispone en bandas y láminas delgadas, que dividen el tumor en cordones y nódulos. A veces presenta cápsula.

El carcinoma fibrolamelar es susceptible de cirugía y el pronóstico es excelente si se compara con el de otros tumores hepáticos malignos.

## **2. Carcinoma hepatocelular diminuto o encapsulado:**

En los últimos diez años se ha descrito Japón y sudeste asiático una forma especial del CHC con caracteres patológicos diferenciados del resto de hepatocarcinomas. Se trata de tumores de pequeño diámetro (de tres a cinco centímetros), encapsulados, de crecimiento lento, con patrón trabecular bien diferenciado y con ausencia de invasión vascular. Muchos ocurren en hígados pequeños con cuadro cirrótico avanzado. El factor pronóstico más desfavorable es la invasión capsular y la tasa de curación tras hepatectomía es elevada.

En el momento actual se especula con la posibilidad de que este tumor sea un estadio previo al CHC convencional y, en este sentido, se han diseñado algunas campañas de detección (mediante ecografía, niveles de AFP, TC,

etc.) en poblaciones de riesgo, consiguiendo tasas de resecabilidad y supervivencia altas.

### **3. Carcinoma hepatocelular pedunculado:**

Es una entidad clinicopatológica poco frecuente, que ocurre en pacientes de más de 60 años, con cirrosis en un 67% de los casos. Los tumores presentan diámetros de 3 a 25 cm y, al ser pedunculados, son susceptibles de resección en dos terceras partes de los casos. Se especula sobre si estos tumores asientan en lóbulos hepáticos accesorios.

### **4. Carcinoma indiferenciado:**

Es una variante rara (menos del 2% de los tumores hepáticos epiteliales). Existe una predilección por el sexo masculino. No existen diferencias con el CHC convencional con respecto a localización, características clínicas, síntomas y signos, y procedimientos diagnósticos. Se postula un peor pronóstico, comparado con el CHC convencional (Craig, 1989).

- **Gradación:**

De acuerdo al grado histológico, el CHC es clasificado en 4 tipos:

### **1. CHC bien diferenciado:**

Es el más comúnmente visto en tumores pequeños, menores de 2 cm de diámetro, en estadios precoces, siendo raro en tumores avanzados. Las lesiones están compuestas por células con mínima atipia y un índice núcleo/citoplasma aumentado, en un fino patrón trabecular, con frecuentes estructuras acinares o pseudoglandulares, y frecuentes cambios grasos. En la mayoría de los tumores mayores de 3 cm de diámetro, el carcinoma bien diferenciado suele estar en su periferia.

### **2. CHC moderadamente diferenciado:**

El tipo moderadamente diferenciado es el más frecuente en tumores mayores de 3 cm de diámetro, y se caracteriza por células tumorales formando trabéculas de tres o más células de espesor. Las células tumorales tienen un citoplasma eosinófilo abundante y núcleo redondo con marcado nucleolo. Es también frecuente un patrón pseudoglandular, en el que las pseudoglándulas contienen con frecuencia bilis o un fluido proteináceo.

### **3. CHC pobremente diferenciado:**

Este prolifera en un patrón sólido sin sinusoides aparentes, observándose sólo pequeñas hendiduras de aspecto vascular en los

grandes nidos tumorales. Las células neoplásicas tienen un aumento del índice núcleo/citoplasma, y frecuente pleomorfismo, incluyendo células gigantes bizarras. Este tipo es extremadamente raro en tumores pequeños en estadio temprano.

#### **4. Progresión del CHC maligno:**

El CHC es conocido con una variante histológica con un único nódulo. Desde el punto de vista del grado histológico, la mayoría de nódulos tumorales menores de 1 cm tienen una distribución uniforme de tejido tumoral bien diferenciado, mientras que aproximadamente el 40% de los nódulos tumorales con diámetro entre 1 y 3 cm consisten en dos tipos de distinto grado histológico (Kenmochi, 1987). La porción menos diferenciada está siempre localizada en el interior, rodeada por tumor bien diferenciado en su exterior. El área de neoplasia bien diferenciada disminuye a la vez que el tumor aumenta de tamaño, y se va reemplazando por tejido tumoral peor diferenciado cuando el tumor alcanza un diámetro en torno a 3 cm. Cuando las áreas peor diferenciadas crecen de forma expansiva en un nódulo bien diferenciado, ese nódulo tumoral adquiere una apariencia de "nódulo en nódulo" (Morimitsu, 1995).

- **Desarrollo multicéntrico de un CHC:**

Los CHC frecuentemente ocurren como múltiples nódulos intrahepáticos. Gracias a los análisis genéticos del patrón de integración del VHB, pérdida de alelos cromosómicos, y la inactivación de la mutación de genes supresores tumorales, se ha indicado un desarrollo independiente multicéntrico de estos nódulos (Sakamoto, 1989; Oda, 1992). Estos estudios han demostrado que los nódulos aparentemente crecen desde un trombo tumoral de la vena porta, o nódulos satélites que rodean a la gran masa tumoral representando metástasis intrahepáticas, mientras que otros nódulos pueden ser considerados como CHC multicéntricos si siguen alguno de estos 3 criterios:

- CHC múltiples, pequeños, en estadio precoz, o CHC pequeños en estadio precoz y CHC clásicos concurrentes.
- Presencia de áreas periféricas de CHC bien diferenciado en ambas lesiones o en la lesión menor.
- Múltiples CHC de diferentes histologías de manera obvia.

CHC multicéntricos están asociados con un alto grado de recurrencia tumoral tras la resección curativa, haciendo difícil el tratamiento y el pronóstico pobre. La presencia de focos hiperplásicos, displasia de células pequeñas, aumento de la actividad proliferativa de la estructura hepática no tumoral, o la progresión de la enfermedad hepática de base, son

factores de riesgo para el desarrollo del CHC multicéntrico (Sugitani, 1998; Tarao, 1994).

- **Diseminación y pronóstico:**

El CHC tiende característicamente a penetrar en los vasos intrahepáticos y, por consiguiente, las venas porta y hepática se afectan muy a menudo. En autopsias se encuentran metástasis en un 50% de los casos. La diseminación linfática es la más frecuente y afecta ganglios linfáticos portales, peripancreáticos y paraaórticos, y va seguida de diseminación hematológica a pulmones y, en menor medida, a hueso y suprarrenales. La discordancia entre la clara tendencia de invasión venosa y la menor frecuencia de metástasis hematológicas debe ser consecuencia, probablemente, de la corta supervivencia de esta forma de cáncer.

El pronóstico es muy pobre, particularmente en casos con niveles de AFP mayores de 100 ng/ml en el momento del diagnóstico, trombosis de la vena porta parcial o completa, y presencia de la mutación p53 (Sugo, 1999; Allgaier, 1998).

El pronóstico tan desfavorable, mejora en los tipos fibrolamelar, diminuto o encapsulado, y pedunculado.

Los tumores mayores de 5 cm de diámetros son incurables y los pacientes fallecen a las 4-6 semanas desde su presentación clínica.

El CHC es uno de los tumores malignos en los que se han descrito algunos casos, bien documentados, de regresión espontánea.

### **1.5. COLANGIOCARCINOMA INTRAHEPÁTICO:**

Tumor maligno intrahepático compuesto por células que recuerdan a las de los conductos biliares. Se origina en cualquier porción de los conductos biliares intrahepáticos. Si se origina en conductos hepáticos derechos e izquierdos, o cerca de su unión es llamado colangiocarcinoma hiliar, y es considerado como una lesión extrahepática.

- **Epidemiología:**

El colangiocarcinoma intrahepático (CCI) es un tumor relativamente raro, pero es el segundo tumor hepático maligno más frecuente; alrededor del 15% de todos los cánceres hepáticos (Anon, 1990; Yamanaka, 1995). La incidencia es mayor en zonas del sudeste asiático, y en relación con la presencia de parásitos en conductos hepáticos, preferentemente *Clonorchis sinensis* (Ahn, 1989).

La edad de presentación se sitúa en torno a los 60 años (rara antes de la cuarta década), y el tumor no muestra predilección en cuanto a su distribución según el sexo (Okuda, 1980).

- **Etiología:**

- Parásitos: *Clonorchis sinensis* (Parkin, 1993; Hou, 1959), *O. viverrini* (Migasena, 1980; Satarug, 1998; Nguyen, 1992), etc.

- Hepatolitiasis: colangitis piogénica recurrente (Sugihara, 1987; Nakanuma, 1982; Hou, 1955).

- Enfermedad inflamatoria intestinal (Broome, 1995; Wee, 1985).

- Colangitis esclerosante primaria (Harrison, 1999; van-Leeuwen, 1999).

- Infección por virus de Epstein-Barr (Hsu, 1996; Vortmeyer, 1998).

- Cirrosis no biliar: por VHC (Yamamoto, 1998; Tomimatsu, 1993; Songsivilai, 1996), etc.

- Depósito de Thorotrast.

- Malformaciones biliares y otras lesiones: enfermedad de Caroli, fibrosis hepática congénita (Yamato, 1998), etc.

- **Características clínicas:**

Las manifestaciones clínicas son tardías, se producen cuando el tumor alcanza un gran tamaño, y consisten en dolor abdominal, fiebre,

astenia, anorexia e ictericia evidente; hepatomegalia y ascitis son infrecuentes.

- **Estudio macroscópico:**

En 2/3 de los casos son tumores únicos, en lóbulo derecho, de coloración gris blanquecina, firmes y generalmente sólidos, si bien pueden presentar áreas de necrosis central (Okuda, 1977).

- **Estudio microscópico:**

Se clasifican en dos grandes grupos:

- de grandes conductos: adenocarcinoma y papilar (Colombari, 1995).
- de pequeños conductos: colangiolar o colangiocelular.

### **1. Adenocarcinoma:**

Se asocia a una heterogeneidad de características histológicas y a distintos grados de diferenciación. En estadios tempranos, lo más frecuente es un cuadro histológico uniforme con un patrón tubular. Las células son pequeñas o grandes, cuboidales o columnares, y pueden ser pleomórficas. El núcleo es pequeño y el nucleolo es menos prominente que

en los CHC. La mayoría de las células tienen un citoplasma pálido, eosinófilo o vacuolado.

Los CCI que emergen de grandes conductos biliares intrahepáticos tienen asociado carcinoma micropapilar intraductal y extensión in situ a lo largo de la luz biliar (Terada, 1990). Suelen ser adenocarcinomas moderada o pobremente diferenciados, con considerable desmoplasia y estenosis/obliteración de la luz biliar.

Una característica importante del CCI es la fibrosis del estroma (Terada, 1996). Normalmente, la parte central del tumor es más esclerótica e hipocelular, mientras que las partes periféricas muestran una mayor actividad proliferante de las células tumorales.

La secreción de moco se puede demostrar con mucicarmine, PAS-diastasa y azul alcian (Sasaki, 1996). Además, las células tumorales expresan citoqueratinas 7 y 19, CEA, EMA, etc.

CCI frecuentemente infiltra tractos portales, e invade vasos portales; también puede existir invasión perineural, sobre todo en los grandes tractos portales.

## **2. Carcinoma colangioloelular:**

Surge de estructuras tubulares pequeñas, regulares (Steiner, 1959).

Las células son mayores que en el CCI usual.

## **3. Otros tipos tumorales de los conductos hepáticos:**

**Carcinoma adenoescamoso y escamoso:** Adenocarcinoma

que contiene grandes cantidades de elementos carcinomatosos escamosos, por ejemplo queratina o puentes intercelulares.

**Carcinoma mucinoso:**

Componente extracelular de moco predominante en el estroma. Las células tumorales se ven flotando en lagos de moco (Sasaki, 1995).

**Carcinoma de células en anillo de sello:**

CCI compuesto sólo de células en anillo de sello es muy raro. Predomina de forma discreta células distendidas con moco.

**CCI sarcomatoso:**

CCI con células fusadas, que recuerda a un fibrosarcoma o a un histiocitoma fibroso maligno. Tiene un comportamiento más agresivo (Nakajima, 1993).

**Carcinoma *like-lymphoepitelioma*** (Vortmeyer, 1998).

**Variante de células claras:**

Estas células son PAS positivas y diastasa resistentes, lo que indica la existencia de mucina.

**Carcinoma mucoepidermoide:**

Se asemeja al tumor que se origina en glándulas salivares.

• **Diagnóstico diferencial:**

1. CHC:

Algunos CCI crecen formando cordones evocando trabéculas de un CHC. Los cordones están siempre separados por tejido conectivo; canalículos y bilis están ausentes. Casi todos los CCI son positivos difusamente para citoqueratinas 7 y 19, mientras que sólo pocos casos de CHC son positivos.

2. Carcinoma metastásico:

CCI no se puede distinguir histológicamente de un adenocarcinoma metastásico de origen en tracto biliar o páncreas. La expresión de citoqueratina 20 favorece el diagnóstico de metástasis, sobre todo de colon (Maeda, 1996). Mientras que, la citoqueratina 7 es frecuente en el CCI, y no tanto en la metástasis.

### 3. Colangitis esclerosante:

Es difícil distinguir la extensión periductal de un CCI de una colangitis esclerosante. El principal criterio para el diagnóstico de malignidad es la atipia celular severa, la infiltración difusa de la pared de los ductos por células neoplásicas, y la invasión perineural.

- **Gradación:**

CCI puede ser gradado en adenocarcinoma bien, moderada o pobremente diferenciado de acuerdo a su morfología. Las lesiones bien diferenciadas forman estructuras tubulares relativamente uniformes o papilares. Los tumores moderadamente diferenciados muestran patrones tubulares algo distorsionados, con formaciones cribiformes y/o cordones. Los tumores pobremente diferenciados tienen una distorsión de las estructuras tubulares más severa con marcado pleomorfismo celular.

- **Pronóstico:**

El pronóstico del CCI es sombrío, con gran deterioro del paciente y muerte a los 4-6 meses del diagnóstico (Yamamoto, 1998), con metástasis, preferentemente, en ganglios linfáticos regionales (Yamamoto, 1999) y pulmón, y, ocasionalmente, en suprarrenales, riñón y hueso. Los avances en métodos diagnósticos y técnicas quirúrgicas están permitiendo, en

casos favorables, la resección completa de tumores de vías biliares de pequeño tamaño.

### ***1.6. CISTADENOCARCINOMA DE CONDUCTOS BILIARES:***

Es un tumor muy raro, y es la contrapartida maligna del cistadenoma de conductos biliares, sugiriéndose que se desarrolla sobre un tumor benigno previo. Se presenta como una masa abdominal quística, multilocular, con patrón de crecimiento papilar con pleomorfismo y atipias celulares, y con invasión del tejido conectivo de la cápsula tumoral. Su evolución tiende a la invasión de estructuras adyacentes y, posteriormente, metástasis extrahepáticas (Moore, 1984).

### ***1.7. COLANGIOCARCINOMA Y HEPATOCARCINOMA COMBINADOS (HEPATOCOLANGIOCARCINOMA):***

Es un tumor raro (<1% de todos los tumores malignos hepáticos) que contiene de forma inequívoca elementos de CHC y CCI que están íntimamente mezclados. Debe ser diferenciado del CHC y del CCI que

surgen por separado en el mismo hígado (Goodman, 1985). Actualmente se consideran tumores de <<colisión>>, con origen celular independiente, más que tumores originados en una misma célula con diferente capacidad de diferenciación (Leong, 1998; Papotti, 1997; Haratake, 1995).

El pronóstico es peor que el de los pacientes con CHC.

### ***1.8. HEPATOBLASTOMA:***

Tumor embrionario maligno con patrones divergentes de diferenciación, que incluyen células hepáticas fetales, células embrionarias, y tejidos diferenciados como el material osteoide, tejido conectivo fibroso y fibras de músculo estriado.

Es el tumor hepático más frecuente en niños. El 4% de los hepatoblastomas están presentes en el nacimiento, y el 68% en los dos primeros años de vida (Ikeda, 1998). Sólo el 3% se ven en pacientes mayores de 15 años. Existe una predominancia del sexo masculino (1,5:1 ó 2:1).

En el 80% de los casos ocurren como una masa única, que afecta el lóbulo derecho en el 57% de los pacientes, el lóbulo izquierdo en el 15% y ambos lóbulos en el 27% (Stocker, 1997). Masas múltiples se observan en el 20% de los casos, ocurriendo en ambos lóbulos.

Cuando se diagnostican, una tercera parte ya ha metastatizado a pulmones, cerebro y ganglios linfáticos. No obstante, su crecimiento es más lento que el del hepatocarcinoma, lo que permite mejores resultados quirúrgicos. Estos tumores se asocian con frecuencia a anomalías congénitas (hemihipertrofia, macroglosia, malformaciones cardíacas y renales, etc.) y presentan niveles elevados de alfa-fetoproteína en suero (Abenoza, 1987).

**Macroscópicamente**, su tamaño varía de 5 a 22 cm de diámetro, y de 150 a 1400 gr de peso. Son lesiones únicas o múltiples bien circunscritas, que se separan del tejido hepático sano por una pseudocápsula irregular. Son nodulares y hacen prominencia sobre la superficie hepática. Su coloración es muy variada, desde marrón a verde o blanco. Pueden existir áreas de hemorragia o necrosis, que aparecen como un tejido gelatinoso marrón o rojo.

**Microscópicamente**, los hepatoblastomas se caracterizan por la presencia de células hepáticas en distintos estadios de maduración y componente mesenquimatoso variable; el componente epitelial está siempre presente, es predominante en la masa tumoral y suele ser de: a) células de tipo <<embrionario>>, pequeñas, fusiformes, de núcleo hipercromático y citoplasma escaso, que se disponen en línea o formando rosetas, y b) células de tipo <<fetal>>, que son mayores, con más citoplasma, de

aspecto granular o claro según la cantidad de glucógeno o grasa que contengan, y dispuestas en trabéculas o placas con sinusoides y canaliculos. Además, también pueden verse focos de queratinización y estructuras glandulares primitivas. El componente mesenquimatoso consiste fundamentalmente en osteoide y, en menor medida, cartilago o músculo.

1. Diferenciación pura fetal epitelial: corresponde a un tercio de los casos.

El patrón epitelial fetal se compone de delgadas trabéculas de células pequeñas cuboidales que recuerdan a hepatocitos del desarrollo fetal del hígado (Ruck, 1995; Rugge, 1998).

2. Combinación de epitelio fetal y embrionario: aproximadamente el 20% de los casos desarrollan este patrón. La actividad mitótica es más pronunciada en las áreas embrionarias (Kiss, 1998).

3. Macrotrabecular: un 3% de los hepatoblastomas contienen anchas trabéculas con 6-12 células de espesor. Estas macrotrabéculas están compuestas por células epiteliales fetales y embrionarias, y por un tercer tipo de células, grandes, con un citoplasma más abundante y mayor núcleo. Pueden recordar a un hepatocarcinoma de tipo pseudoglandular, pero contienen menos atipia, menos mitosis. El término macrotrabecular se reserva para los casos en los que predomina este patrón, no para los que se presenta como un foco aislado.

4. Indiferenciado de células pequeñas: hepatoblastoma compuesto por una sábana de células pequeñas no cohesivas, que recuerdan a las células pequeñas y azules del neuroblastoma. Este tipo representa la forma menos diferenciada de hepatoblastoma (González, 1985). Es útil la identificación de glucógeno, lípidos o pigmento biliar para excluir un origen metastásico (Ruck, 1992).

5. Mixto epitelial y mesenquimal: la mayoría de los hepatoblastomas (44%) muestran un patrón que combina elementos epiteliales fetales y embrionarios, con tejidos mesenquimales entremezclados (fibras de colágena, osteoide, cartílago) (Warfel, 1992).

6. Mixto con características teratoides: además de las características descritas en el tipo anterior, se observa músculo estriado, hueso, epitelio mucinoso, epitelio escamoso estratificado, y/o pigmento melánico. Es importante diferenciar estas características teratoides de un verdadero teratoma, el cual no contiene áreas de hepatoblastoma con elementos fetales y embrionarios (Conrad, 1993).

El pronóstico depende de la resección más o menos completa del tumor (Stocker, 1998; von-Schweinitz, 1994; Conran, 1992). Se relaciona un buen pronóstico con unos niveles elevados de alfa-fetoproteína, tumor confinado a un solo lóbulo, patrón de crecimiento epitelial fetal, y

diseminación multifocal (la diseminación unifocal se asocia a metástasis a distancia e invasión vascular) (Green, 1989; Robertson, 1997; von-Schweinitz, 1997).

## **2. TUMORES NO EPITELIALES:**

### ***2.1. ANGIOMIOLIPOMA:***

Esta lesión se define como un tumor benigno compuesto de una variable mezcla de tejido adiposo, músculo liso (fusado o epitelioide) y vasos sanguíneos de pared gruesa. La edad de aparición oscila entre 30 y 72 años, con una edad principal de 50 años (Nonomura, 1994). No existen diferencias en cuanto al sexo (Goodman, 1985). Se pueden asociar con esclerosis tuberosa.

Suelen ser tumores únicos, más frecuentemente localizados en el lóbulo derecho. Están claramente delimitados, pero no encapsulados. Al corte son firmes, con una superficie homogénea pardo-amarillenta, según su contenido en grasa.

Microscópicamente, los angiomiolipomas se componen de tejido adiposo, músculo liso y vasos sanguíneos de pared gruesa, en distinta proporción (Zamboni, 1996). El músculo liso lo conforman células fusiformes en haces, o células redondas mayores con un citoplasma 'vacío' (rico en glucógeno) o una apariencia epitelioide (Tsui, 1999). El músculo liso contiene melanina, y expresa los marcadores HMB-45 y Melan-A, así como actina músculo específica y actina de músculo liso. Una característica típica del angiomiolipoma es la presencia de hematopoyesis extramedular.

## ***2.2. LINFANGIOMA Y LINFANGIOMIOMATOSIS:***

El **linfangioma** es un tumor benigno caracterizado por múltiples espacios de revestimiento endotelial, que varían en tamaño desde capilares hasta grandes espacios quísticos que contienen linfa. Los espacios vasculares están delimitados por una capa de células endoteliales, pudiéndose observar proyecciones papilares. El contenido es claro, rosado.

La **linfangiomiomatosis hepática** frecuentemente se acompaña de linfangiomiomatosis del bazo, esqueleto, y otros tejidos, pudiendo representar un síndrome malformativo. Si es difusa el pronóstico es pobre, en cambio en los casos de lesión única con la resección quirúrgica es suficiente.

### **2.3. HEMANGIOMA:**

Es el tumor benigno más frecuente del hígado (0,4-20%), sobre todo el de tipo cavernoso. Es más frecuente en mujeres, fuera del grupo de edad pediátrica. Se sabe que aumenta su tamaño, e incluso su posibilidad de ruptura durante el embarazo, y también aumenta en pacientes con tratamiento estrogénico.

**Macroscópicamente**, suelen ser hemangiomas cavernosos que varían desde pocos milímetros hasta tumores enormes que pueden reemplazar casi todo el hígado. Normalmente son únicos. Al corte se colapsan parcialmente debido al escape de sangre y tienen una apariencia esponjosa.

**Microscópicamente**, se componen de canales vasculares llenos de sangre de distinto tamaño, delimitados por una capa de células endoteliales planas, sostenidos por un tejido fibroso. Pueden existir áreas de infarto, fibrosis o calcificación.

## **2.4. HEMANGIOENDOTELIOMA INFANTIL:**

Se define como un tumor generalmente benigno compuesto por vasos delimitados por células endoteliales gruesas, entremezclados con conductos biliares, en un estroma fibroso. Corresponde a un quinto de todos los tumores hepáticos y pseudotumores que acontecen desde el nacimiento hasta los 21 años de edad. Normalmente se presenta en los dos primeros años de edad (Stocker, 1998). Es más frecuente en mujeres (63%). Puede estar asociado a distintas anomalías congénitas. Los pacientes pueden desarrollar un fallo congestivo cardíaco o coagulopatía de consumo (Dehner, 1971; Selby, 1994).

**Macroscópicamente**, son grandes masas únicas (55%) o envuelve todo el hígado por múltiples lesiones (45%). Los tumores únicos tienen un máximo de 14 cm, mientras que las lesiones múltiples son menores de 1 cm. Las lesiones mayores, únicas, son pardo-rojizas o marrones, con centro fibrótico o hemorrágico y calcificación focal. Las lesiones menores tienen una apariencia esponjiforme y coloración rojiza oscura al corte.

**Microscópicamente**, están compuestas por numerosos canales vasculares pequeños delimitados por células endoteliales prominentes distribuidas en una sola capa con frecuencia. El estroma fibroso puede ser laxo o compacto. En el centro de las lesiones grandes se observan con

frecuencia grandes vasos cavernosos delimitados por una capa de células endoteliales planas. Otra característica es la presencia de pequeños ductos biliares entre los vasos, y focos de hematopoyesis extramedular.

La supervivencia general es del 70%; factores de riesgo incluyen fallo congestivo cardíaco, ictericia y la presencia de múltiples tumores (Selby, 1994). Los tumores únicos son resecaados generalmente; 5-10% regresan espontáneamente.

También se observan formas menos diferenciadas que presentan peor pronóstico.

## ***2.5. HEMANGIOENDOTELIOMA EPITELIOIDE:***

Es un tumor de variable potencial maligno, compuesto por células epitelioides o fusiformes que crecen entre vasos neoformados y otros ya existentes.

Se presenta entre los 12 y los 86 años (sobre todo los 47 años) (Ishak, 1984). Es más frecuente en mujeres (61%) (Makhlouf, 1999). Los factores de riesgo no se conocen.

Causa síntomas sistémicos y hepatoesplenomegalia. Algunos pacientes desarrollan ictericia y fallo hepático (Walsh, 1998).

**Macroscópicamente**, son generalmente multifocales; lesiones mal definidas que tienen un diámetro que oscila desde varios milímetros hasta pocos centímetros. Son firmes, blanquecinas al corte, con hiperemia periférica. Puede existir calcificación evidente macroscópicamente.

**Microscópicamente**, los nódulos tumorales están mal definidos y con frecuencia envuelven múltiples acinos contiguos. Las células crecen a lo largo de sinusoides preexistentes, vénulas hepáticas terminales y venas portales, y frecuentemente invaden la cápsula de Glisson.

Las células neoplásicas pueden ser ‘dendríticas’, con formas irregulares o fusadas y múltiples procesos interdigitantes, ‘epitelioides’, con una forma más redondeada y abundante citoplasma, o ‘intermedias’.

El estroma puede tener una apariencia mixoide. Existen fibras de reticulina rodeando los nidos de células tumorales.

La membrana basal alrededor de las células se puede demostrar con la técnica de PAS, así como ultraestructural o inmunohistoquímicamente. Un número variable de fibras musculares lisas se observa alrededor de la membrana basal.

Cuando progresan las lesiones se asocian a fibrosis y calcificación.

El diagnóstico diferencial incluye angiosarcoma y colangiocarcinoma. El angiosarcoma es más destructivo, con acinos obliterados, y resultando en la formación de una cavidad. El colangiocarcinoma tiene un patrón glandular o tubular, y frecuentemente produce mucina; las células son citoqueratinas positivas, y no expresan marcadores celulares endoteliales.

El pronóstico es impredecible, desde un curso fulminante hasta largos años de supervivencia sin tratamiento. La alta celularidad empeora el pronóstico (Makhlouf, 1999). El tratamiento incluye la resección, o incluso el trasplante hepático.

## **2.6. ANGIOSARCOMA:**

Tumor maligno compuesto de células pleomórficas o fusiformes que crecen en la luz de espacios vasculares preexistentes, tales como sinusoides hepáticos o pequeñas venas.

Es un tumor muy raro, con una incidencia sobre la población general que no excede los 0,5 casos por millón de habitantes, pero que muestra una alta frecuencia en sujetos en relación con diversos agentes químicos, entre los que destaca el Thorotrast, junto a arsénicos inorgánicos y cloruro de vinilo (Falk, 1981). El Thorotrast es una suspensión de dióxido de torio,

que fue usada como un medio de contraste radiológico durante algunos años; tiene un período de latencia largo, y las partículas radiactivas emitidas se depositan tanto en el hígado, en forma de cristales parduscos en las células de Kupffer, y en los macrófagos del espacio porta (fibrosis e hipertensión portal), como en células del sistema mononuclear fagocítico, en otras localizaciones.

Existe una mayor frecuencia en los varones (3:1) (Locker, 1979). Clínicamente se presenta en la quinta-sexta década de la vida, con hepatomegalia, dolor abdominal, anorexia y pérdida de peso, junto a hemorragia gastrointestinal o peritoneal y fallo hepático; puede acompañarse de pancitopenia, anemia hemolítica microangiopática y coagulación intravascular diseminada con posterior fibrinólisis.

**Macroscópicamente**, puede estar constituido por uno o varios nódulos de diferentes tamaños (desde milímetros a varios centímetros), de aspecto esponjoso, con abundante material hemático y que, en ocasiones, llegan a ofrecer un patrón cavernoso.

**Microscópicamente**, se caracteriza por una proliferación fusocelular, compuesta por células endoteliales atípicas con núcleos hipercromáticos y citoplasmas eosinófilos que adoptan disposición sinusoidal y/o cavernosa; con mitosis numerosas, y presencia de células gigantes tumorales. Es frecuente encontrar hematopoyesis extramedular, trombosis, infartos y

áreas de hemorragias. Los casos más indiferenciados muestran cúmulos sólidos de células fusiformes o poligonales (epitelioides), en las que es difícil observar disposición angiomatosa; la demostración inmunohistoquímica del antígeno asociado al factor VIII ayuda al diagnóstico. Otros marcadores inmunohistoquímicos son CD31 y CD34 (Miettinen, 1983).

El diagnóstico diferencial incluye metástasis de otros angiosarcomas o de otros tumores vasculares (sarcoma de Kaposi) y metástasis de carcinomas indiferenciados (páncreas, riñón).

El tumor metastatiza a ganglios linfáticos regionales, pulmón, médula ósea, bazo, suprarrenales, etc., y el pronóstico es muy sombrío, con muerte del paciente por fallo hepático, por amplia diseminación metastásica o hemoperitoneo tras rotura hepática (Ishak, 1997).

## ***2.7. SARCOMA EMBRIONARIO:***

Tumor maligno compuesto por células mesenquimales indiferenciadas.

El sarcoma embrionario (sarcoma indiferenciado) comprende el 6% de todos los tumores hepáticos primarios de la infancia (Weinberg, 1983).

Normalmente ocurre entre los 5 y los 20 años, con igual incidencia en ambos sexos (Stocker, 1978). Su etiología es desconocida, tal vez tenga relación con la fenitoína (Blattner, 1977).

Los síntomas incluyen aumento del tamaño del abdomen, fiebre, pérdida de peso (Stocker, 1978).

**Macroscópicamente**, se localiza en el lóbulo hepático derecho con más frecuencia, y varía entre 10 y 20 cm. Está bien delimitado, pero no encapsulado. La superficie de corte es sólida, de color blanco-grisáceo, que alterna con áreas quísticas gelatinosas y/o focos rojo-amarillentos de hemorragia o necrosis.

**Microscópicamente**, se compone de células malignas fusiformes o estrelladas que se disponen de forma compacta o laxa en un estroma mixoide. Las células tumorales muestran una prominente atipia nuclear con hiper cromasia; en muchos casos se observan células gigantes multinucleadas. Con frecuencia existen en el citoplasma glóbulos eosinofílicos de distinto tamaño, a veces muchos por célula; que son PAS positivos y resistentes a la diastasa, y expresan alfa1-antitripsina. Conductos biliares atrapados y elementos hepatocelulares se observan con frecuencia en la periferia del tumor.

El pronóstico del sarcoma embrionario es muy pobre, con una supervivencia media de menos de un año tras el diagnóstico. Se ha observado un aumento de la supervivencia en algunos pacientes sometidos a la modalidad de terapia combinada (resección quirúrgica, radioterapia, y quimioterapia).

### **3. MISCELÁNEA TUMORAL:**

#### ***3.1. TUMOR FIBROSO SOLITARIO:***

El tumor fibroso solitario tiene una edad de aparición de 32 a 83 años (57 años principalmente) (Moran, 1998). Su etiología es desconocida. Las lesiones varían considerablemente en tamaño, de 2 a 20 cm. Ocasionalmente son pedunculadas. La superficie externa es lisa y la consistencia firme. Están bien delimitados, pero no encapsulados.

Microscópicamente, muestra alternancia de áreas celulares y áreas relativamente acelulares. Las áreas celulares consisten en haces de células fusadas de forma desordenada o en un patrón estoriforme. Existe una red reticulínica bien desarrollada. Los núcleos de las células fusadas son uniformes y sin pleomorfismo. Pueden experimentar cambios malignos,

como la presencia de focos de necrosis, atipia celular prominente, y actividad mitótica de 2-4 mitosis por diez campos de gran aumento (Flint, 1995). Las áreas relativamente acelulares contienen abundantes haces de colágeno con delgadas hileras de células tumorales. Este tumor característicamente expresa CD-34.

### **3.2. CARCINOSARCOMA:**

Esta neoplasia se define como un tumor maligno que contiene una íntima mezcla de elementos carcinomatosos (hepatocelular y colangiocelular) y sarcomatosos; estas lesiones han sido llamadas ‘tumor mixto maligno’. Los carcinosarcomas deben diferenciarse de carcinomas con focos de células epiteliales fusiformes y de tumores de ‘colisión’ verdaderos.

### **3.3. SARCOMA DE KAPOSÍ:**

Esta lesión se define como un tumor compuesto por canales vasculares con forma de hendidura, células fusiformes, células inflamatorias mononucleares, con una mezcla de macrófagos hemosiderófagos.

El Sarcoma de Kaposi afecta al hígado en el 12-25% de los casos de Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), pero no se conoce como contribuye a la morbilidad/mortalidad. En pacientes con SIDA, se relaciona etiológicamente con la infección por virus herpes tipo 8 (VHH-8) (Chang, 1994; Noel, 1996).

Éste afecta áreas portaes pero puede infiltrar el parénquima adyacente, y se caracteriza macroscópicamente por lesiones irregulares, de diferente tamaño, de color rojo-marrón, que se localizan de forma dispersa por el hígado.

Histológicamente, las lesiones las conforman células fusadas con núcleos vesiculares, elongados u ovoideos, con nucleolos inconspicuos. En el citoplasma pueden observarse glóbulos eosinófilos PAS-positivos. Las células tumorales están separadas por hendiduras vasculares. Pueden existir agregados de gránulos de hemosiderina. Las células fusiformes expresan marcadores endoteliales (CD31, CD34).

## 4. TUMORES LINFOIDES Y HEMATOPOYÉTICOS:

El linfoma primario del hígado se define como un linfoma extranodal que surge en el hígado, con la mayor parte de la enfermedad localizada en otro sitio. Los ganglios linfáticos contiguos pueden estar afectados, y la extensión a distancia hepática puede ser vista en el momento de la presentación clínica, con el tratamiento dirigido a esas zonas.

- **Epidemiología:**

El linfoma primario del hígado es raro (Isaacson, 1999). Principalmente se presenta en varones de edad media (Lei, 1998; Memeo, 1999), aunque ocasionalmente ha sido identificado en la infancia (Ramos, 1997). La mayoría son linfomas de células B. Los linfomas primarios hepatoesplénicos de células T tienen una distribución diferente. Los pacientes son casi siempre varones (5:1) pero normalmente son más jóvenes, con una edad media de presentación de 20 años (Cooke, 1996).

En contraste con el linfoma primario, la infiltración secundaria hepática ocurre con frecuencia, en los casos de leucemia crónica en el 80-100%, en casos de linfomas no-Hodgkin en el 50-60%, y aproximadamente en el

30% de los casos de mieloma múltiple (Walz-Mattmuller, 1998; Castroagudin, 1999).

- **Etiología:**

Una proporción de casos se asocia con infección por virus de hepatitis C con o sin crioglobulinemia (De Vita, 1997; Andres, 1997; Mohler, 1997; Ascoli, 1998; Dammacco, 1998). Otros linfomas se ha observado que surgen en un trasfondo de infección por virus de hepatitis B (Ozaki, 1998; Matano, 1998), infección por VIH (Picciocchi, 1998; Scerpella, 1996), y cirrosis biliar primaria (Prabhu, 1998).

- **Características clínicas:**

La mayoría de los linfomas presentan síntomas como dolor abdominal alto, pérdida de peso y fiebre. La mayoría de los casos son masas múltiples o solitarias en un hígado mal diagnosticado como tumor primario hepático o cáncer metastásico (Lei, 1998; Memeo, 1999). Algunos casos presentaban infiltración difusa del hígado asociada con hepatomegalia pero sin una masa aparente, simulando inflamación hepática (Harris, 1996).

Los linfomas hepatoesplénicos de células T se presentan con hepatoesplenomegalia, normalmente sin linfadenopatía periférica y sin

linfocitosis. Casi siempre existe trombocitopenia y la mayoría de los pacientes están anémicos. Los test de función hepática son anormales, con moderada elevación de los niveles de transaminasas y de fosfatasa alcalina. Los niveles séricos de LDH suelen ser muy altos (Cooke, 1996).

- **Histopatología:**

- 1. Linfoma de células B:**

La mayoría de los linfomas hepáticos primarios son de tipo B difuso de células grandes, con hileras de grandes células con núcleos grandes y prominentes nucleolos. Inmunofenotípicamente se caracterizan por expresar marcadores pan-B: CD20 y CD79a. Están descritos ocasionales casos de linfoma Burkitt en los que la morfología es idéntica a la de un linfoma Burkitt encontrado en el tracto digestivo. Inmunofenotípicamente las células expresan CD20, CD79a y CD10. Generalmente son negativas con los anticuerpos para la proteína bcl-2.

Los linfomas de células B de bajo grado de tipo MALT han sido descritos. Se caracterizan por un infiltrado linfoide denso en los tractos portales. Las células linfoides atípicas tienen una morfología de tipo 'centrocito' y rodean centros germinales reactivos. Las lesiones linfoepiteliales están formadas por células de tipo 'centrocito' y epitelio de ductos biliares. Los nódulos del hígado normal se ven atrapados en el tumor. Las células

expresan marcadores pan-B y son negativas para CD5, CD10 y CD23. No existe expresión de ciclina D1 (Isaacson, 1995; Kirk, 1999).

La afectación secundaria del hígado en una leucemia linfática crónica y el linfomas no-Hodgkin de células B, tiende a mostrar una distribución de triadas portales, aunque también puede observarse la infiltración nodular en los linfomas no-Hodgkin y en el mieloma múltiple.

## **2. Linfoma hepatoesplénico de células T:**

Se caracteriza por una infiltración de los sinusoides por una población monomorfa de células de mediano tamaño con moderada cantidad de citoplasma eosinófilo. Los núcleos son redondos o ligeramente indentados, con una moderada cantidad de cromatina dispersa y con un nucleolo pequeño, normalmente basófilo. Existe una dilatación leve sinusoidal que ocasiona lesiones pseudo-peliosis. Puede existir fibrosis perisinusoidal. La infiltración portal es variable. Se observa un patrón sinusoidal de infiltración similar en bazo y médula ósea, cuando están infiltrados por este linfoma en el momento del diagnóstico (Farcet, 1990; Cooke, 1996).

Las células son normalmente inmunoreactivas para CD2, CD3 y CD7. Generalmente no expresan CD5. La mayoría de los casos son CD4-/CD8+, aunque algunos son CD4-/CD8-. Ha sido escrita una variante muy

infrecuente CD4+. Existe una expresión variable de CD16 y CD56. Todos los casos son negativos para  $\beta$ F1 y positivos con anticuerpos para el receptor  $\delta$  de células T.

- **Pronóstico:**

El pronóstico del linfoma hepático primario es generalmente pobre. Quimioterapia o radioterapia usadas de forma aislada han sido demostradas como un tratamiento inefectivo, pero en combinación, incluyendo cirugía en casos resecables, pueden dar buenos resultados (Lei, 1998; Memeo, 1999). Los linfomas hepatoesplénicos de células T son muy agresivos con una supervivencia media de un año (Cooke, 1996), aunque el subtipo CD4+ ha sido asociado con una supervivencia ligeramente mayor (Ichinohasama, 1996).

## **5. TUMORES SECUNDARIOS:**

Son neoplasias malignas metastatizadas al hígado desde tumores primarios extrahepáticos.

- **Epidemiología:**

En Europa y Norte América, las metástasis predominan sobre los tumores primarios hepáticos (40:1) (Berge, 1977). En Japón la proporción es 2,6:1. En el Sureste Asiático y en África Subsahariana, los tumores hepáticos primarios son más frecuentes que las metástasis, debido a la alta incidencia de carcinoma hepatocelular y a la baja incidencia de otros tipos tumorales (por ejemplo, carcinoma de pulmón y colorrectal).

- **Etiopatogénesis:**

El hígado tiene un sistema sanguíneo rico, tanto sistémico (arterial) como portal (venoso), dando lugar a una potencial abundante circulación de células neoplásicas. La circulación de las células tumorales está controlada por las células de Kupffer en los sinusoides (Kan, 1995; Bayon, 1996), y puede ser aumentada por factores de crecimiento tales como TGF $\alpha$  (De-Jong, 1998), TNF (Orosz, 1995) e IGF-1 (Long, 1994).

La mayoría de las metástasis derivadas de órganos abdominales alcanzan el hígado vía vena portal, y las que derivan de otras localizaciones vía circulación arterial sistémica. La extensión linfática es menos frecuente, y la extensión al hígado mediante la vía del líquido peritoneal es rara (Craig, 1989).

La cirrosis crea cierta protección contra los tumores secundarios (Uetsuji, 1992; Melato, 1989). Se ha sugerido que las metástasis son raras en hígados grasos (Hayashi, 1997), pero el exceso de consumo de alcohol aparentemente aumenta las metástasis hepáticas (Maeda, 1998).

En la mayoría de los casos, las metástasis hepáticas son una manifestación de enfermedad diseminada sistémica. Carcinoma colorrectal, tumores neuroendocrinos, y carcinoma de células renales son excepciones de estas neoplasias produciendo depósitos solitarios aislados.

- **Origen de las metástasis:**

La mayoría de las neoplasias hepáticas secundarias son carcinomas, la infiltración por linfomas y sarcomas es infrecuente. El orden de frecuencia de los lugares primarios en poblaciones del Oeste es: tracto superior gastrointestinal (estómago, vesícula biliar, páncreas) 44-78%; colon 56-58%; pulmón 42-43%; mama 52-53%; esófago 30-32% y órganos genito-urinarios 24-38% (Berge, 1977). Los carcinomas de próstata y de ovarios preferentemente se extienden a ganglios linfáticos y columna vertebral, y a cavidad peritoneal, respectivamente.

Los linfomas pueden afectar al hígado en un 20% de los casos en el momento de la presentación y en un 55% de las autopsias (Roth, 1978; Jaffe, 1987). Los sarcomas son mucho menos frecuentes, existiendo

metástasis hepáticas en un 6% de los casos en el momento de la presentación (Jaques, 1995), y en un 34% de las autopsias.

- **Características clínicas:**

Las metástasis hepáticas producen manifestaciones clínicas en dos tercios de los casos, y generalmente revelan síntomas referidos al hígado. Los pacientes presentan ascitis, hepatomegalia o abombamiento abdominal, dolor hepático, ictericia, anorexia y pérdida de peso. Pueden existir síntomas constitucionales, tales como malestar, fatiga y fiebre. En el examen se puede palpar nódulo o masa en un 50% de los casos. Desgraciadamente, la presentación sintomática suele estar asociada a tumores rápidamente progresivos, con peor pronóstico (Wagner, 1984).

Los niveles sanguíneos de fosfatasa alcalina (FA) y transaminasa glutámico-oxalacética (GOT), aunque no son específicos, están elevados en un 80% y 67% de los pacientes respectivamente. Los niveles elevados de LDH son relativamente específicos de la presencia de metástasis de melanoma. Los niveles de AFP pueden estar moderadamente elevados, pero altas concentraciones son sugestivas de carcinoma hepatocelular (Kew, 1989). Los niveles de CEA suelen estar elevados en el 90% de los pacientes con metástasis de carcinoma colorrectal, sin embargo estos niveles no se correlacionan bien con el pronóstico (Wanebo, 1978; Steele, 1991).

Los ultrasonidos pueden identificar tumores de 1-2 cm de diámetro, pudiendo diferenciar lesiones quísticas y sólidas. Sin embargo, la definición anatómica es pobre.

La tomografía computerizada (TC), tanto con contraste como sin contraste, puede servir como herramienta de screening. Pudiendo detectar tumores menores de 0,5 cm de diámetro (Sitzmann, 1990).

La resonancia magnética es más sensible que la TC en la detección de tumores hepáticos, y puede demostrar lesiones adicionales, demasiado pequeñas para ser vistas en la TC.

La tomografía por emisión de positrones puede detectar enfermedad metastásica en hígado y en otras localizaciones.

El uso de la angiografía ha disminuido en los últimos años. Ésta resulta útil para planear resecciones hepáticas, quimioterapia selectiva, quimioembolización, o procedimientos de desvascularización.

- **Estudio macroscópico:**

La distribución de las metástasis de carcinoma colorrectal es homogénea, a pesar del sitio de origen del primario (Schulz, 1985), aunque

otros estudios sugieren que los cánceres situados en el lado derecho metastatizan predominantemente al lóbulo hepático derecho y los cánceres izquierdos a ambos lóbulos (Shirai, 1996).

Las metástasis suelen ser múltinodulares o infiltrativas difusas, pero raramente son solitarias y masivas (por ejemplo, carcinoma colorrectal y carcinoma de células renales). La umbilicación es debida a necrosis o cicatrización, y es típica de adenocarcinoma de estómago, páncreas o colon-recto. Se observa con frecuencia un anillo vascular en la periferia tumoral. Los adenocarcinomas secretores de mucina aparecen como masas gelatinosas, mientras que los carcinomas de células escamosas queratinizantes bien diferenciados son granulares. Los tumores carcinoides metastásicos pueden ser pseudoquísticos (Dent, 1984). Los depósitos hemorrágicos secundarios sugieren angiosarcoma, coriocarcinoma, carcinoma de tiroides o riñón, tumor neuroendocrino, o leiomiomas vascular. Algunos carcinomas infiltrantes difusos, linfomas y sarcomas, tienen una apariencia blanda, opaca, en 'carne de pescado'. Las metástasis de carcinoma de mama pueden producir un hígado intensamente fibroso, granular (Borja, 1975; Schreiner, 1998). Las metástasis de melanoma con frecuencia, pero no siempre, tienen un color marrón-negrusco.

Los tumores secundarios pueden aparecer en el hígado después de largo tiempo de la resección quirúrgica del primario.

- **Histopatología:**

El CHC puede ser distinguido de los tumores metastásicos por su estructura trabecular, sinusoides, pérdida de estroma, producción de bilis, ausencia de secreción de mucina, y la demostración de canalículos biliares mediante antisuero policlonal CEA, que es específico para las células de origen hepático. Los tumores metastásicos que recuerdan al CHC son el carcinoma adrenal cortical y el carcinoma de células renales. El melanoma amelanótico puede causar problemas, pero es fácilmente identificable por su positividad para la proteína S100 y HMB45.

La distinción entre colangiocarcinoma primario y adenocarcinoma metastásico es más difícil, pudiendo llegar a ser imposible (Craig, 1989). El colangiocarcinoma puede tomar todos los patrones histológicos de un adenocarcinoma, siendo el más frecuente el tubular, aunque también puede ser mucinoso, en anillo de sello, papilar, quístico, o indiferenciado. La secreción de mucina y la producción de CEA son casi siempre demostrables en tumores primarios y secundarios. Glándulas pequeñas tubulares o tubulo-papilares frecuentemente derivan de estómago, vesícula biliar y árbol biliar extrahepático, y la presencia de células en anillo de sello sugiere origen gástrico. Quizás el patrón más fácil de reconocer el origen de la metástasis es el que exhiben los adenocarcinomas de colon y recto, los cuales casi siempre muestran

glándulas de variable tamaño y forma que están delimitadas por un epitelio columnar alto y contienen detritus en su luz.

La presencia de carcinoma “in situ” en los conductos biliares intrahepáticos en la vecindad de un adenocarcinoma es evidencia de que es un colangiocarcinoma. Sin embargo, éste puede ser imitado por el crecimiento intrabiliar ductal de un adenocarcinoma colónico metastásico (Riopel, 1997). Para su diagnóstico diferencial es útil el análisis de la expresión de citoqueratinas; en el caso del tumor primario es positivo para citoqueratinas 7 y 19, pero no para 20, y en el de metástasis de adenocarcinoma gastrointestinal es negativo para citoqueratina 7 y positivo para 20 (Maeda, 1998).

El carcinoma de mama produce un infiltrado sinusoidal difuso que en los estudios de imagen puede recordar a la cirrosis. Sin embargo es raro que un carcinoma de mama oculto se presente con metástasis hepáticas, normalmente existe una historia pasada de carcinoma primario de mama.

La mayoría de las metástasis hepáticas de pulmón en la práctica clínica son carcinomas de células pequeñas, que clásicamente producen un aumento del hígado debido a una extensión difusa o miliar. El tumor primario suele ser pequeño, asintomático e indetectado. Los adenocarcinomas y los carcinomas epidermoides pueden metastatizar al hígado pero la existencia del primario es conocida ya. El mismo ejemplo se

puede aplicar al carcinoma epidermoide de esófago y de cérvix. El carcinoma escamoso de cabeza y cuello raramente afecta al hígado.

Los tumores neuroendocrinos son fácilmente identificables por su patrón organoide, citología uniforme, y positividad inmunohistoquímica para cromogranina, sinaptofisina y enolasa neuroespecífica.

La mayoría de los sarcomas que metastatizan al hígado son tumores estromales gastrointestinales positivos para CD34 y c-kit, o leiomiomas de útero positivos para desmina o actina músculo específica.

La leucemia produce en el hígado un infiltrado difuso sinusoidal. Los linfomas Hodgkin y no-Hodgkin de alto grado producen masas tumorales, mientras que los linfomas no-Hodgkin de bajo grado producen infiltrados portales difusos.

En el hígado adyacente a la lesión ocupante de espacio suele observarse una triada de características histológicas (proliferación de conductos biliares, leucocitos y dilatación sinusoidal focal) que nos debe hacer sospechar la existencia de una metástasis.

- **Pronóstico:**

En la mayoría de los casos la enfermedad diseminada impide la cirugía. Con el desarrollo de adelantos en las técnicas de imagen, la mayoría de los carcinomas metastásicos son diagnosticados precozmente, dando lugar a la posibilidad de una resección quirúrgica en gran número de pacientes. Cuando la resección curativa es viable, la supervivencia a los 5 años es del 40%; sin resección quirúrgica se debe esperar una supervivencia media de 1 año (Stangl, 1994).

## **6. ANORMALIDADES EPITELIALES:**

### ***6.1. DISPLASIA DE CÉLULAS HEPÁTICAS:***

#### **A) DISPLASIA DE CÉLULAS GRANDES:**

Corresponde a cambios caracterizados por aumento del tamaño celular, pleomorfismo nuclear y multinucleación de las células hepáticas. Estos cambios se observan en el 1% de los pacientes con hígado normal, en el 7% de los pacientes con cirrosis, y en el 65% de los pacientes con

cirrosis y CHC. Existe una fuerte relación con la seropositividad para HBsAg (Anthony, 1973). La presencia de esta displasia identifica a un grupo de pacientes con alto riesgo de CHC, debiendo ser seguidos con determinaciones seriadas de AFP.

### **B) DISPLASIA DE CÉLULAS PEQUEÑAS:**

En esta displasia de células pequeñas está aumentado el índice núcleo/citoplasma, situándose entre los hepatocitos normales y el CHC. En contraste con la displasia de células grandes, donde el índice es normal. Las células displásicas pequeñas tienen más tendencia a formar pequeños focos redondos que las células displásicas grandes. Existe la hipótesis de que la displasia de células pequeñas es una lesión precancerosa, más que la de células grandes (Watanabe, 1983).

## ***6.2. NÓDULOS DISPLÁSICOS (HIPERPLASIA ADENOMATOSA):***

Esta lesión se caracteriza por un marcado aumento de los nódulos cirróticos de forma individual que muestra láminas gruesas de hepatocitos. Son lesiones nodulares pequeñas, la mayoría menores de 1,5 cm de tamaño. Estos nódulos muestran variable atipia, pero sin características definitorias de malignidad.

Macroscópicamente, son lesiones vagamente nodulares y no son muy diferentes de pequeños CHC bien diferenciados.

Microscópicamente, se caracterizan por un incremento moderado de la densidad celular con un patrón irregular trabecular. No existe invasión de los tractos portales. Estos nódulos pueden contener focos de CHC bien diferenciado. Son consideradas lesiones precancerosas (Takayama, 1990; Sakamoto, 1998). Algunos de estos nódulos contienen áreas con marcado incremento de la densidad celular, patrón trabecular más irregular, y frecuentes cambios grasos, característicos del CHC pero insuficientes para el diagnóstico de éste (Ishak, 2000).

Estos nódulos han recibido varios nombres, como hiperplasia adenomatosa, nódulos macrorregenerativos, nódulos hiperplásicos y lesiones borderline (Liver Cancer Study Group of Japan, 1997; Anon, 1995).

### ***6.3. ANORMALIDADES DE CONDUCTOS BILIARES:***

#### **A) HIPERPLASIA:**

Dilatación e hiperplasia difusa, severa, macroscópicamente reconocible, de las glándulas peribiliares de los conductos biliares

intrahepáticos y extrahepáticos (Nakanuma, 1997; Dumas, 1998). Algunos conductos pueden estar quícticamente dilatados. Se puede confundir con un colangiocarcinoma bien diferenciado. Ésta ocurre en hígados aparentemente normales y en displasias hepáticas adquiridas.

#### **B) DISPLASIA (NEOPLASIA INTRAEPITELIAL BILIAR):**

Se caracteriza por células epiteliales anormales con proyecciones papilares en la luz ductal (Nakanuma, 1985). Las células anormales tienen un índice núcleo/citoplasma aumentado, una pérdida parcial de la polaridad nuclear, y una hiper cromasia nuclear. Se dividen en lesiones de alto y bajo grado (Terada, 1992; Ozaki, 1999; Vatanasapt, 1999; Ludwig, 1992).

Numerosos estudios sugieren la existencia de la secuencia hiperplasia-displasia-carcinoma (Uttaravichien, 1996).

#### ***6.4. HIPERPLASIA NODULAR FOCAL:***

Es un proceso de naturaleza imprecisa que se ha considerado como un fenómeno degenerativo, un hamartoma, o tumor benigno. Hay datos contrapuestos sobre su asociación o no con el uso de anticonceptivos orales.

**Macroscópicamente** consiste en un nódulo solitario (80% de los casos) bien delimitado, pero no encapsulado, generalmente menor de cinco centímetros de diámetro, de consistencia firme y de coloración más pálida que el parénquima hepático de la vecindad. Cuando la lesión es madura, puede mostrar bandas delgadas de tejido conectivo, que, partiendo de una depresión situada central o excéntricamente, dividen la lesión en distintos nódulos, dando la apariencia de una <<cirrosis focal>>.

**Histológicamente**, los nódulos están constituidos por hepatocitos de aspecto normal sin disposición acinar. Los septos fibrosos contienen conductos biliares proliferados e infiltrado inflamatorio crónico. A menudo se observan arterias y venas de gran calibre, con engrosamiento mural concéntrico o excéntrico (de ahí la hipótesis sobre su origen vascular malformativo) (Wanless, 1989; Wanless, 2000).

---

## **7. MISCELÁNEA DE LAS LESIONES:**

### ***7.1. HAMARTOMA MESENQUIMAL:***

El hamartoma mesenquimal es una 'malformación tumoral'. Corresponde al 8% de todos los tumores y pseudotumores hepáticos que surgen desde el nacimiento hasta los 21 años de edad, pero durante los 2 primeros años de vida corresponde al 12% de los tumores y pseudotumores hepáticos, y al 22% de los tumores benignos (Stocker, 1998). Existe un ligero predominio del sexo masculino. Las lesiones envuelven el lóbulo derecho en el 75% de los casos, el lóbulo izquierdo en el 22% y ambos en el 3%.

Se presenta típicamente con hinchazón abdominal, debido a la rápida acumulación de líquido en el tumor (Stocker, 1983).

Macroscópicamente, normalmente es una masa única de gran tamaño (>30 cm), con una superficie de corte que exhibe áreas sólidas de coloración rosada y áreas quísticas que contienen un líquido claro. Tras la resección tiene un excelente pronóstico. No existen evidencias de transformación maligna.

Microscópicamente, esta lesión se compone de tejido conectivo laxo y elementos epiteliales ductales en variable proporción. El tejido conectivo es laxo o edematoso con una matriz de ácidos mucopolisacáridos, o es fibrocolágeno con una distribución concéntrica alrededor de los ductos. Pueden existir áreas de linfangioma y grandes cavidades por acumulación de líquido. El componente epitelial consiste en ductos biliares tortuosos y ocasionalmente dilatados. Existen islotes de hepatocitos sin estructura acinar. Pueden existir focos de hematopoyesis extramedular.

## ***7.2. TRANSFORMACIÓN NODULAR (HIPERPLASIA NODULAR REGENERATIVA):***

Esta condición se caracteriza por pequeños nódulos regenerativos dispersos por el hígado, asociados a atrofia acinar con lesiones vasculares oclusivas portales.

El hígado tiene un peso normal, con una superficie externa finamente granular. La superficie de corte demuestra una difusa nodularidad con la mayoría de los nódulos de 1-2 mm (Wanless, 1985; Wanless, 1990). Los nódulos son más pálidos que el parénquima atrófico que los rodea.

Microscópicamente, la arquitectura normal está distorsionada por la mezcla de atrofia y numerosos nódulos monoacinares regenerativos. Los

nódulos se componen de hepatocitos de apariencia normal en láminas de 1-2 células alrededor de tractos portales. Las regiones atróficas tienen pequeños hepatocitos en delgadas trabéculas con sinusoides dilatados. No se observa fibrosis. El patrón se observa mejor con la técnica de la reticulina.

Cirrosis macronodular, cirrosis incompleta septal y cirrosis regresiva comúnmente tienen regiones con la misma configuración que la hiperplasia nodular regenerativa, especialmente en hígados con trombosis de la vena porta. Estas formas de cirrosis son difíciles de excluir con una biopsia pequeña (Shimamatsu, 1993).

### ***7.3. PSEUDOTUMOR INFLAMATORIO:***

Esta lesión se define como una masa benigna, no neoplásica, no metastatizante, compuesta de tejido fibroso y una proliferación de miofibroblastos, con un marcado infiltrado inflamatorio, predominantemente de células plasmáticas.

La edad principal de presentación del pseudotumor inflamatorio del hígado es los 56 años; siendo más común en varones (70%) (Moran, 1998). En el 81% de los casos son lesiones solitarias, y normalmente intrahepáticas (Morimitsu, 1995). La mitad de los casos se localizan en el

lóbulo hepático derecho. Su tamaño varía desde 1 cm hasta grandes masas que afectan un lóbulo entero, y son firmes, pardas, amarillentas o blanquecinas. Algunos de los pseudotumores inflamatorios se han relacionado con el virus de Epstein-Barr, otros no son más que el residuo de abscesos bacterianos resueltos (Arber, 1995; Coffin, 1995).

Microscópicamente, las lesiones son similares a las que ocurren en otros sitios. Se componen de células inflamatorias en un estroma de haces de miofibroblastos, fibroblastos y colágeno. La mayoría de las células inflamatorias son células plasmáticas maduras, pero pueden estar presentes linfocitos, eosinófilos y neutrófilos. Pueden existir cambios xantomatosos, ocasionales granulomas, y, raramente, flebitis de las venas portales.

## **VII. TRANSPLANTE HEPÁTICO**

El primer trasplante hepático en humanos fue llevado a cabo con éxito en el año 1967 (Starzl, 1968). Los resultados fueron pobres durante la primera década de trasplante hepático clínico con menos del 30% de supervivencia al año y una actividad de trasplantes durante ese periodo confinada a un pequeño número de centros (Starzl, 1979). Los adelantos respecto a la preservación del órgano del donante, técnicas quirúrgicas y terapia inmunosupresora han mejorado en gran medida los resultados en los trasplantes hepáticos siguientes, con una supervivencia al año superior al 80% en la mayoría de los grandes centros. Debido a estos adelantos ha habido un aumento mundial en la actividad de trasplantes.

### **1. INDICACIONES DEL TRANSPLANTE HEPÁTICO**

El trasplante hepático está establecido como tratamiento para la mayoría de las enfermedades incurables del hígado. Las indicaciones se dividen en tres grandes grupos:

1. Indicaciones de transplante hepático en adultos, basadas en UNOS y The European Liver Registry Report, 5/1968-6/1997:

- **Enfermedad crónica hepática** (70-80%):

1. Cirrosis biliar primaria
2. Colangitis esclerosante
3. Cirrosis alcohólica
4. Cirrosis por hepatitis C
5. Cirrosis por hepatitis B
6. Hepatitis autoinmune
7. Metabólicas: déficit de alfa1-antitripsina, hemocromatosis.
8. Otras

- **Fallo hepático agudo** (5-15%):

1. Hepatitis aguda/subaguda no A, no B, no C.
2. Hepatitis fulminante A, B (o E).
3. Toxicidad por paracetamol u otras drogas.
4. Enfermedad de Wilson (presentación aguda).
5. Otras.

- **Malignas** (4-10%):

1. Carcinoma hepatocelular.
2. Hemangioendotelioma epiteliode.
3. Colangiocarcinoma.

**- Defectos metabólicos del hígado sin enfermedad hepática (<1%)**

1. Hiperoxaliuria primaria.
2. Polineuropatía amiloidea familiar.

**2. Indicaciones de transplante hepático en niños:**

**- Enfermedad crónica hepática (75-80%):**

1. Atresia biliar extrahepática.
2. Déficit de alfa1-antitripsina.
3. Colestasis inducida por TPN.
4. Fibrosis quística.
5. Síndrome de Allagille.
6. Tirosinemia hereditaria.
7. Hepatitis autoinmune.
8. Colangitis esclerosante.
9. Cirrosis criptogenética.
10. Enfermedad de Wilson.
11. Colestasis intrahepática familiar progresiva.
12. Protoporfiria.

**- Fallo hepático agudo (9-17%):**

1. Hepatitis aguda/subaguda no A, no B, no C.
2. Hepatitis A.
3. Enfermedad de Wilson (presentación aguda).

4. Toxicidad por paracetamol u otras drogas.
5. Otras.

- **Neoplasias** (<4%):

1. Hepatoblastoma (quimioterapia fallida)
2. Otras.

- **Corrección de defectos metabólicos** (<4%):

1. Acidemia propiónica.
2. Acidemia metil malónica.
3. Oxalosis.
4. Criggler-Najjar tipo 1.

3. Principales indicaciones para el retransplante:

- **Disfunción primaria.**
- **Isquemia/infarto del injerto (trombosis de la arteria hepática).**
- **Necrosis hemorrágica masiva (rechazo hiperagudo, idiopática).**
- **Complicaciones biliares (componente isquémico).**
- **Rechazo crónico.**
- **Enfermedad recurrente (VHB, VHC, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria).**

La indicación más frecuente para el trasplante hepático es la enfermedad hepática crónica en estadios finales, que tiene lugar en el 70-80% de todas las operaciones de trasplantes. La proporción relativa de tipos de enfermedades crónicas varía de unos centros a otros; en Europa o Estados Unidos la hepatitis viral crónica (especialmente VHC) es la principal indicación para trasplante hepático, siendo de gran importancia en este grupo el tema de las recurrencias. En segundo lugar, como indicación para trasplante, está la cirrosis alcohólica; para estos casos se requiere un mínimo de 6 meses de abstinencia antes de llevar a cabo el trasplante. En la población pediátrica, la más frecuente indicación para el trasplante hepático continúa siendo la atresia de vías biliares.

Aproximadamente el 10-20% de todos los trasplantes de hígado son llevados a cabo sobre fallos hepáticos agudos o subagudos, siendo las dos principales causas las infecciones virales (hepatitis A y B) y las drogas. Sin embargo, no existe una causa obvia que pueda ser identificada en gran proporción de casos que experimentan un trasplante por fallo hepático agudo. Estos casos son llamados 'hepatitis fulminante no A, no B', debido a que recuerdan a una hepatitis viral fulminante. Existe alguna evidencia de que estos casos puedan estar relacionados con virus de hepatitis C, E o G (Sergi, 1998). Sin embargo, en la mayoría de los casos no existe una etiología viral implicada (Mohamed, 1997). Es importante establecer un diagnóstico etiológico de certeza por si existe relación con el desarrollo de

enfermedad recurrente y el diagnóstico diferencial de hepatitis autoinmune postransplante.

El transplante hepático ha sido usado también en el tratamiento de neoplasias hepáticas primarias. Un bajo número de personas ha sido transplantado por enfermedad hepática metastásica. En casos seleccionados, por ejemplo cirrosis y carcinoma hepatocelular pequeño (4-5 cm), el transplante es considerado como un método efectivo de tratamiento.

Además, el transplante se ha realizado en casos de enfermedad metabólica con o sin signos de daño hepático (Starzl, 1989).

Aproximadamente un 10-20% de los pacientes que han recibido un injerto requieren un retransplante por fallo del injerto relacionado con complicaciones del transplante hepático (Quiroga, 1991; Backman, 1993). La principal indicación para retransplante durante el primer mes está en relación con una pobre preservación del injerto ('disfunción primaria') o isquemia del injerto. Raros casos de rechazo humoral severo (hiperagudo) ocurren durante este periodo. Más allá del primer mes, las indicaciones más comunes de retransplante incluyen el rechazo crónico y las complicaciones isquémicas biliares. En pacientes con supervivencia superior al año las complicaciones se relacionan con enfermedad

recurrente, particularmente hepatitis viral, comenzando a aumentar la indicación para retransplante (Facciuto, 2000).

## **2. VALORACIÓN HISTOPATOLÓGICA EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO**

La valoración histopatológica tiene un papel importante en todos los estadios del manejo de los pacientes sometidos a trasplante hepático. El punto de comienzo es el examen del hígado nativo (huésped) en el propio acto quirúrgico. En muchos centros una biopsia del hígado donante es llevada a cabo inmediatamente después de la reperusión. Esta biopsia se llama "tiempo cero", y es usada como una línea de base en la valoración para detectar enfermedades preexistentes en el hígado donante y para identificar cambios relacionados con la preservación y reperusión del órgano. Recientemente, según el protocolo de biopsias, se toma otra nueva biopsia en torno al día siete post-trasplante. Ésto ha dado lugar, a que al final de la primera semana, sean reconocidos los cambios morfológicos del rechazo agudo celular (Nakhleh, 1990; Hübscher, 1990; Slapak, 1997; Pessoa, 1998).

En algunas condiciones donde la biopsia hepática es tomada para investigar una disfunción del injerto, la histología puede ser considerada la técnica "gold standar" para el diagnóstico. El mejor ejemplo es el rechazo del injerto, para el cual no existe otro método diagnóstico alternativo. En otras condiciones (infección por hepatitis B o C) la causa de disfunción del injerto puede ser identificada usando otros métodos, pero la biopsia hepática aporta una importante información adicional (ej. severidad de actividad de necroinflamatoria y fibrosis) y puede determinar la presencia de otras causas coexistentes de disfunción del injerto. La citología por aspiración con aguja fina puede también ser usada en unión con la biopsia hepática en la valoración post-operatoria.

### **3. EXAMEN DE MUESTRAS DE HEPATECTOMÍAS NATIVAS**

En la mayoría de los casos, el examen de las muestras hepáticas obtenidas en el trasplante confirma el diagnóstico clínico-patológico hecho previamente. Sin embargo, estudios patológicos detallados de muchas muestras proporcionan una información adicional valorable. En particular, la oportunidad de examinar hígados enteros en un estado de buena preservación proporciona un mejor entendimiento del modo en que la enfermedad hepática se desarrolló.

Para muchas enfermedades crónicas hepáticas, particularmente aquellas asociadas con el daño de conductos biliares, la severidad de la fibrosis puede ser variable, siendo posible ver áreas de cirrosis avanzada junto a áreas en las que la arquitectura normal todavía se conserva (Hübscher, 1998).

Otros ejemplos de enfermedad de distribución parcheada ocurren en casos de fallo hepático fulminante asociados con necrosis hepática submasiva. Grandes áreas de necrosis masiva son vistas junto a áreas de regeneración nodular en las que frecuentemente existe una colestasis pronunciada con mínima o ninguna inflamación. Una biopsia hepática tomada de una área de necrosis masiva puede sobrestimar la severidad de la enfermedad presente en el hígado, mientras que una biopsia tomada de un nódulo de regeneración colestática puede no proporcionar la verdad de la naturaleza o de la severidad de la enfermedad hepática presente (Hanau, 1995). Para algunas enfermedades hepáticas, el manejo de la pieza hepática permite un estudio de las grandes estructuras vasculares o biliares, las cuales no se podrían estudiar en una muestra de biopsia. Ejemplos de éstas incluyen, la colangitis esclerosante primaria, en la cual las lesiones de los conductos biliares afectan a ductos de todos los tamaños, y trombosis de la vena hepática (síndrome de Budd-Chiari) en el cual las lesiones pueden ser vistas en venas hepáticas de distintos tamaños.

Una pequeña proporción de piezas hepáticas, de pacientes con enfermedad crónica hepática, puede contener previamente neoplasias hepáticas no sospechadas. El ejemplo más común es el carcinoma hepatocelular que emerge sobre una cirrosis. La incidencia varía de acuerdo con sus condiciones de base, pero es mayor en niños con tirosinemia y en adultos con infección viral crónica. La mayoría de los carcinomas hepatocelulares incidentales son lesiones solitarias pequeñas que curan con el trasplante. Sin embargo una pequeña proporción de casos puede tener factores pronósticos adversos, tales como la invasión vascular, existiendo ocasionales casos de carcinoma hepatocelular incidental recurrente (Achkar, 1998). La posibilidad de un proceso clínico maligno no detectado debería ser considerada en pacientes sometidos a trasplante hepático por colangitis esclerosante primaria. En recientes estudios, más del 10% de las colangitis esclerosantes primarias contienen previamente colangiocarcinomas no diagnosticados. Estos tumores son frecuentemente hiliares, no siendo extirpados completamente en muchos casos, y están asociados con un alto riesgo de recurrencia. La incidencia de colangiocarcinoma descubierto incidentalmente parece estar disminuyendo por dos principales razones. La primera, es la tendencia a trasplantar de forma precoz, temprana, a las colangitis esclerosantes primarias, antes de que la transformación neoplásica aparezca. En segundo lugar, métodos desarrollados para detectar radiológicamente pequeñas neoplasias biliares.

## **4. RECHAZO DEL INJERTO HEPÁTICO**

El rechazo puede ser definido como una respuesta inmunológica a antígenos extraños en el órgano donante que tienen el potencial para resultar en un daño del injerto (International Working Party, 1995). En el contexto del trasplante hepático, una importante distinción debe ser hecha entre los cambios morfológicos que son vistos en ausencia de cualquier anomalía clínica o bioquímica ("rechazo biológico") y aquéllos que acompañan a signos clínicos de disfunción del injerto ("rechazo clínico"). Tres principales patrones de rechazo son reconocidos: hiperagudo, agudo y crónico. Esta subdivisión está basada en parte en el tiempo en que ocurre (hiperagudo-inmediato, agudo-temprano, crónico-tardío), y en parte en mecanismos patofisiológicos y características clínico-patológicas.

### **4.1. RECHAZO HIPERAGUDO (HUMORAL):**

El rechazo hiperagudo se define como un fallo y disfunción del injerto que ocurre inmediatamente después de la reperusión en un receptor con anticuerpos anti-donante preformados. Debido a que la presentación clínica en receptores de un injerto hepático se retrasa con

frecuencia a un período de unos pocos días, el rechazo humoral ha sido sugerido como un término alternativo.

El rechazo hiperagudo se ha identificado en más del 33% de pacientes receptores de injertos ABO incompatibles. Existen ocasionales casos de rechazo, publicados, en injertos ABO compatibles (Imagawa, 1992). En estos casos anticuerpos antilinfocíticos o, menos frecuentemente, anticuerpos antiendoteliales pueden ser responsables del daño del injerto.

La mayoría de los casos se presentan con una disfunción severa del injerto en las dos primeras semanas post-trasplante, donde los signos de rechazo hiperagudo son visibles a los pocos minutos de la reperfusión, los cambios en el injerto hepático pueden tardar varias horas o incluso días en manifestarse. Un período inicial de función del injerto estable, puede estar seguido de una rápida elevación en el suero de la aminotransferasa y un tiempo de protrombina prolongado asociado con signos de fallo hepático agudo. También ocurre una disminución de la actividad del complemento en el suero, como signo indirecto del rechazo humoral. El tratamiento inmunosupresor es inefectivo y se indica un retrasplante urgente.

Los **hallazgos histopatológicos** varían de acuerdo con la severidad del rechazo humoral y el momento en que la muestra tisular fue obtenida. Existe una típica secuencia de eventos, no siempre observados. Los primeros cambios se observan en biopsias obtenidas en las 2-6 horas

siguientes al implante, e incluyen depósito de fibrina, disminución de plaquetas, neutrófilos y hematies en pequeños vasos y sinusoides hepáticos. Como consecuencia del daño endotelial, existe un amplio exudado neutrofilico, congestión y necrosis coagulativa hepatocitaria, observadas en el primer y segundo día postrasplante. En varios casos, estos estados dan un cuadro característico de necrosis difusa masiva hemorrágica. La pérdida del infiltrado linfocítico, u otras características típicas del rechazo celular, se pueden observar en este cuadro. Los estudios inmunohistológicos han mostrado depósitos de inmunoglobulinas, complemento y fibrinógeno en el endotelio vascular y sinusoidal. Estos depósitos tienden a ser más marcados durante los primeros estadios del rechazo hiperagudo, entre las dos horas y los dos días después de la inserción del injerto, y rápidamente disminuyen después. Posteriormente pueden existir depósitos focales de IgM y C1q, la mayoría confinados a las arterias.

En suma al fallo del injerto precoz, otros patrones de daño del injerto han sido descritos en asociación con anticuerpos antidonante preformados. Estos incluyen una forma modificada de rechazo agudo celular asociado con infiltrado neutrofilico prominente en tractos portales, proliferación colangiolar periportal y cambios perivenulares de colestasis.

Los anticuerpos antidonante pueden estar implicados también en la patogénesis del rechazo crónico, daño isquémico de conductos biliares y otras complicaciones vasculares en el injerto hepático.

Las características clínicas e histológicas no son exclusivas del rechazo hiperagudo. Su diagnóstico clínico requiere la exclusión de otras causas de fallo del injerto. Éstas incluyen la existencia de lesiones en el donante tales como cambios grasos severos y factores relacionados con el daño de la preservación de la reperfusión. En contraste con una disfunción primaria la mayoría de los casos de rechazo hiperagudo se asocian con un período inicial de función del injerto.

Casos de fallo agudo del injerto en el período precoz post-trasplante se asocian con el cuadro histológico de necrosis masiva hemorrágica del injerto y han sido descritos en ausencia de cualquier mecanismo humoral demostrable.

Otros factores no humorales han sido postulados en la patogénesis del fallo del injerto, incluyendo la isquemia relacionada con daño arterial hepático, sepsis Gram-negativa, infecciones virales oportunistas.

Demetris y cols (1988) identificaron una tetrada de cambios considerados como característicos del rechazo humoral primario:

- Fallo del injerto precoz sin otra alternativa clínica o patológica.
- Hallazgos consistentes en microscopia óptica e inmunofluorescencia.
- Demostración de un estado de presensibilización en el donante.
- Presencia de anticuerpos específicos del donante en el injerto fallido.

## **4.2. RECHAZO AGUDO:**

El rechazo agudo puede ser definido como un daño inmuno-mediado del injerto hepático caracterizado por infiltrados celulares, principalmente presentes en áreas portales, y asociados con un daño de conductos biliares y estructuras vasculares. Cambios inflamatorios son también frecuentemente vistos en el parénquima hepático, principalmente alrededor de las vénulas hepáticas terminales. La mayoría de los casos ocurren en un periodo post-quirúrgico temprano y responden a la inmunosupresión. Debido a que el diagnóstico se basa principalmente en el hallazgo de infiltrados celulares en el injerto hepático, rechazo celular es ampliamente usado como término alternativo a rechazo agudo. Otros términos usados son: rechazo no ductopénico, rechazo sin pérdida de conductos, rechazo precoz y rechazo reversible.

El rechazo agudo es la forma más común de rechazo del injerto hepático. La incidencia del rechazo agudo varía de acuerdo a si éste está definido en base a rechazo clínicamente significativo o si éste está definido

simplemente en base a anormalidades histológicas. El rechazo clínicamente significativo ocurre aproximadamente en un 20-50% de los pacientes, mientras que las anormalidades histológicas pueden ser vistas en más del 80% de las biopsias de protocolo obtenidas al final de la primera semana post-trasplante. Una alta incidencia de rechazo agudo se ha observado en pacientes sometidos a trasplante con enfermedades hepáticas autoinmunes (Neuberger, 1999). En cambio, es menor la incidencia de rechazo agudo en pacientes con enfermedad alcohólica del hígado y hepatitis crónica viral, sometidos a trasplante (Berlakovich, 1996).

El 90% de los episodios de rechazo agudo ocurren en el primer mes post-trasplante. Las manifestaciones clínicas incluyen pirexia, aumento del tamaño del injerto y reducción del flujo biliar. Típicamente, existe un patrón colestático predominante. Leucocitosis y eosinofilia sanguíneas periféricas están presentes con frecuencia. Tanto las anormalidades clínicas como las bioquímicas no son específicas y el diagnóstico requiere confirmación histológica.

- **Hallazgos histopatológicos:**

Las muestras de biopsia hepática tienen distintas combinaciones de una tríada diagnóstica, observada en primer lugar por Snover y cols (1984), y confirmadas posteriormente en otros estudios (Vierling, 1985;

Demetris, 1990). Los tres componentes de la triada son inflamación portal, daño de conductos biliares e inflamación endotelial venular (también conocida como endotelitis, endoteliitis o endoteliatitis). Al menos dos de estas tres características son necesarias para un diagnóstico de rechazo agudo. Las lesiones inflamatorias que ocurren en el rechazo agudo pueden tener una considerable variación en intensidad, de manera que es recomendable que las biopsias obtenidas presenten al menos cinco tractos portales para ser consideradas como suficientes (International Panel, 1997).

La inflamación portal comienza como un infiltrado linfocítico. A la vez que el rechazo se presenta clínicamente existe típicamente un infiltrado mixto de linfocitos, células blásticas grandes activadas, macrófagos, neutrófilos y eosinófilos. Todos estos tipos de células están implicados en el daño a las células endoteliales y conductos biliares. Existe un considerable interés en el papel de los eosinófilos en el rechazo agudo (Datta Gupta, 1995; Nagral, 1998). La presencia de un gran número de eosinófilos parece correlacionarse con un grado más severo de rechazo. Raramente se observan en el rechazo agudo granulomas del tracto portal. La presencia de una hepatitis de superficie prominente puede ser considerada como característica de un rechazo más severo.

El daño inicial de los conductos biliares está mediado por linfocitos, pero cuando el rechazo es clínicamente evidente el infiltrado es mixto,

incluyendo gran cantidad de neutrófilos. Los conductos biliares muestran cambios degenerativos en forma de vacuolización citoplasmática, picnosis y disrupción focal de la membrana basal. La inmunotinción con citoqueratinas es útil para demostrar que los conductos biliares están todavía presentes.

Los cambios inflamatorios venulares son vistos en venas hepáticas y venas portales, y consisten en un infiltrado linfocítico focal de la superficie luminal de las células endoteliales. En casos más severos el infiltrado subendotelial está asociado con disrupción de las células endoteliales. En la mayoría de los casos la inflamación endotelial sólo afecta a un pequeño segmento del vaso. La afectación de toda la circunferencia de la vena está confinada a casos más severos de rechazo. Las lesiones venulares portales tienden a ser más prominentes que las hepáticas en casos de rechazo medio, en cambio si el rechazo es severo, la inflamación de las venas hepáticas es más conspicua, pero está asociada con lesiones venooclusivas, resultando en focos de necrosis y congestión perivenular.

La inflamación perivenular endotelial ha sido considerada como la característica más específica del rechazo del injerto hepático. Sin embargo, no siempre está presente, particularmente en casos de rechazo agudo ocurre después del periodo precoz post-transplante. Además, ésta puede ser vista en otras condiciones en las que existe infiltrado inflamatorio de

los tractos portales o del parénquima hepático, que incluyen la hepatitis viral, enfermedades linfoproliferativas.

Las lesiones arteriales, que incluyen inflamación endotelial y necrosis fibrinoide, son signo de daño severo.

Aunque el infiltrado inflamatorio se confina principalmente a los tractos portales en el rechazo agudo, también se puede ver en el parénquima. Tendiendo a ser más marcado en las zonas perivenulares, y a veces en asociación con inflamación endotelial venular.

Otros cambios en el parénquima vistos con frecuencia son colestasis, balonización hepatocitaria, formación de cuerpos acidófilos y necrosis focal. No está claro que exista una relación directa entre el daño del parénquima y la severidad del rechazo, lo que sí parece es que este daño del parénquima está relacionado con el daño de la preservación de la perfusión.

- **Grados del rechazo agudo:**

Existen numerosos sistemas de gradación. Para que un sistema de gradación histológico fuera útil sería necesario que cumpliera estos cuatro criterios: veracidad científica, simplicidad (para el patólogo y el clínico), reproducibilidad, y utilidad clínica para el tratamiento y el pronóstico.

El sistema de gradación europeo de rechazo del injerto agudo hepático, se basa en la severidad de las tres principales características del rechazo agudo:

- Grado 1 (leve): cambios inflamatorios portales leves y de distribución parcheada. Daño de conductos biliares e inflamación venosa endotelial leves.
  
- Grado 2 (moderado): cambios inflamatorios portales más severos y amplios. Daño de conductos biliares e inflamación venosa endotelial conspicuos.
  
- Grado 3 (severo): las tres características clásicas de rechazo agudo están presentes en un grado marcado. Se acompañan de cambios vasculares, parenquimatosos, sinusoidales o periportales.

Se puntúan en una escala del cero (ausente) al tres (severo) dichas características principales del rechazo agudo.

El <sistema Birmingham> usa las 3 principales características de la triada diagnóstica de Snover, pero puntúa desde el cero al nueve.

El Hospital Royal Free de Londres, incorpora la eosinofilia del tracto portal como la cuarta característica, puntuando desde el cero al doce.

Para resolver dichas diferencias se ha creado un panel internacional: el **esquema Banff** (International Panel, 1997), para gradar el rechazo del injerto hepático. Este esquema incorpora dos principales componentes. El primero es una visión global del grado de rechazo. El segundo puntúa las tres principales características del rechazo de forma semi-cuantitativa.

1. Esquema Banff para la gradación del rechazo del injerto hepático: valoración global del grado de rechazo.

- Indeterminado: infiltrado inflamatorio portal que no cumple los criterios para el diagnóstico de rechazo agudo.
- Leve: infiltrado del rechazo en un pequeño número de las triadas, siendo leve generalmente, y confinado a las triadas portales.
- Moderado: infiltrado del rechazo, que se expande a la mayoría de las triadas portales.
- Severo: similar al moderado, con extensión a las áreas periportales, e inflamación perivenular moderada o severa que se extiende al parénquima hepático y se asocia con necrosis hepatocitaria perivenular.

2. Esquema Banff para la gradación del rechazo del injerto hepático: actividad del rechazo.

- Inflamación portal:

**1** inflamación linfocítica que afecta a un pequeño número de triadas portales

**2** infiltrado mixto que contiene linfocitos y ocasionales blastos, neutrófilos y eosinófilos, que se extiende a la mayoría de las triadas

**3** marcada expansión a la mayoría de las triadas, de un infiltrado mixto que contiene numerosos blastos y eosinófilos, con extensión al parénquima periportal

- Daño/inflamación de conductos biliares:

**1** una minoría de los conductos está infiltrada por células inflamatorias y muestra cambios mínimos reactivos, con un aumento del índice núcleo/citoplasma de las células epiteliales

**2** la mayoría de los conductos están infiltrados por células inflamatorias. Ocasionales conductos muestran cambios degenerativos como pleomorfismo nuclear, desórdenes de polaridad y vacuolización del citoplasma del epitelio

**3** similar al apartado anterior, con la mayoría de los conductos con cambios degenerativos o disrupción focal de su luz

- Inflamación venosa endotelial:

**1** infiltrado linfocítico subendotelial que afecta a algunas de las vénulas hepáticas y/o portales

**2** infiltrado subendotelial que afecta a la mayoría de las vénulas hepáticas y/o portales

**3** similar al apartado anterior, con inflamación perivenular moderada o severa que se extiende al parénquima perivenular, y se asocia con necrosis hepatocitaria perivenular

Este sistema es ahora ampliamente usado, particularmente en el contexto clínico, y con la esperanza de que se use un único sistema de comunicación entre los distintos centros de trasplante.

Todos los sistemas de gradación tiene un número de problemas inherentes, que incluyen variación de muestreo, variación de observador, toma de biopsia y la presencia de otras complicaciones de trasplante hepático.

- **Diagnóstico diferencial:**

La gran mayoría de los episodios de rechazo agudo ocurren entre los días cinco y treinta siguientes al trasplante. Raramente hay problemas diagnósticos con otras causas de inflamación del injerto durante este período. Algunas lesiones parenquimatosas, incluyendo colestasis y vacuolización hepatocitaria, se dan con frecuencia en el rechazo en el período precoz post-trasplante y pueden ser atribuidos a un rechazo por daño de la perfusión.

Los problemas son mayores en el diagnóstico de rechazo agudo tras el período precoz post-trasplante. El rechazo en sí mismo tiene distintas características, que incluye un daño menos prominente de los conductos biliares e inflamación endotelial venular, y cambios parenquimatosos más conspicuos (Cakaloglu, 1995). En días posteriores, otros cambios de inflamación del rechazo son más frecuentes. Además, aunque la combinación de los cambios vistos en la triada diagnóstica es casi específica, ninguno de los componentes de forma individual puede ser considerado como específico. Quizás la característica más útil para el diagnóstico de rechazo agudo sea la presencia de una población mixta de células inflamatorias en los tractos portales. Enfermedades que pueden recordar algunas de las características del rechazo agudo incluyen la hepatitis viral, enfermedades asociadas con daño de conductos biliares (cirrosis biliar primaria o colangitis esclerosante primaria) y síndromes linfoproliferativos post-trasplante asociados con el virus de Epstein-Barr.

En suma a la colestasis, una reacción ductular es vista con frecuencia en el rechazo agudo. La extensión de la proliferación ductular se demuestra con inmunohistoquímica para citoqueratinas, estando correlacionada con la severidad del rechazo. La reacción ductular puede ser un efecto del daño de la preservación en el rechazo. La posibilidad de patología del tracto biliar debería ser considerada particularmente si existe edema del tracto portal y un infiltrado desproporcionado rico en neutrófilos. La obstrucción de grandes conductos es relativamente fácil de excluir

radiológicamente. Sin embargo, en algunos casos las características biliares, en los primeros estadios de daño isquémico de conductos biliares, pasan desapercibidas radiológicamente.

- **Respuesta al tratamiento:**

Existe una evidencia en aumento que sugiere que el rechazo agudo leve debe resolver espontáneamente sin necesidad de tratamiento inmunosupresor adicional (Hübscher, 1996). Además el desarrollo de rechazo histológico subclínico en el período precoz post-trasplante puede ser un efecto beneficioso en la tolerancia a largo plazo del injerto. Algunos pacientes con características clínicas e histológicas de rechazo agudo han resuelto espontáneamente sin inmunosupresión. El concepto de rechazo autolimitado ha sido bien estudiado en modelos animales de trasplante hepático y puede ser también relevante en humanos.

En la mayoría de los casos donde las características histológicas de rechazo agudo están acompañadas de signos clínicos o bioquímicos de disfunción del injerto se da tratamiento inmunosupresor. En los casos donde las características de rechazo celular persisten tras el tratamiento con corticoesteroides, se sigue un tratamiento con otras drogas tales como OKT3 o FK506. Una pequeña proporción de casos que no responden a ningún tratamiento inmunosupresor, desarrollan en el futuro características de rechazo crónico y fallo del injerto.

### 4.3. RECHAZO CRÓNICO:

El rechazo crónico puede ser definido como un daño inmunomediado del injerto hepático que se caracteriza histológicamente por dos principales hechos: pérdida de los conductos biliares pequeños y vasculopatía obliterativa de las arterias de mediano y gran tamaño. El rechazo crónico ocurre después del rechazo agudo y la mayoría de los casos no responden a la inmunosupresión. Debido a que la pérdida de conductos biliares es considerada como la característica diagnóstica más importante, el término de rechazo ductopénico es ampliamente usado como alternativa a rechazo crónico. Otros términos usados son rechazo tardío, rechazo irreversible, rechazo con pérdida de conductos biliares, rechazo vascular y síndrome de desaparición de los conductos biliares.

La incidencia de rechazo crónico en pacientes trasplantados antes del año 1991 oscilaba entre el 2 y el 20%. Esta amplia variación es reflejo directo de los criterios usados entonces para definir el rechazo crónico. Existen buenas evidencias de que la incidencia de rechazo crónico está disminuyendo presumiblemente como consecuencia de la inmunosupresión más efectiva. En un reciente estudio de 870 trasplantes consecutivos la incidencia de rechazo crónico fue del 2,4% durante un periodo de seguimiento de tres años (Wiesner, 1998).

Los factores de riesgo que han sido identificados en el rechazo crónico se pueden dividir en dos principales categorías:

- Factores del donante/receptor incluido a trasplante por enfermedad hepática autoinmune, no coincidencia de sexo de donante/receptor, origen étnico del receptor no caucasiano, receptor de joven edad; el papel de las diferencias de histocompatibilidad es todavía controvertido.

- Factores post-trasplante relacionados con el rechazo agudo, incluyendo número de episodios, severidad, presentación tardía (más de un mes post-trasplante) y otros factores de riesgo que incluyen infección por citomegalovirus (Lautenschlager, 1997), terapia con interferón en la infección por virus de la hepatitis B o C (Charco, 1996), e ingesta de alcohol (Van Thiel, 1995).

La mayoría de los casos de rechazo crónico ocurren como consecuencia de episodios repetidos de rechazo agudo que no responden al tratamiento inmunosupresor. El pico de incidencia de daño del injerto en el rechazo crónico es 2-6 meses post-trasplante. En algunos casos existe una presentación más aguda, a las pocas semanas post-trasplante, debido a un rechazo agudo intratable rápidamente progresivo. El rechazo crónico raramente se presenta después de un año post-trasplante. En estos casos el diagnóstico diferencial histológico debería incluir a la hepatitis (Kemnitz,

1989). Clínicamente, el rechazo crónico se caracteriza por una ictericia progresiva acompañada de un aumento de GGT, FA y bilirrubina. La transición de rechazo agudo a crónico puede estar asociada a un aumento de AST. Las manifestaciones clínicas y analíticas no son específicas, requiriéndose una confirmación histológica.

- **Características histológicas:**

Las dos principales anomalías vistas en el rechazo crónico son la pérdida de conductos biliares y una arteriopatía obliterativa que afecta a arterias de mediano y gran tamaño. También pueden existir cambios en el parénquima hepático, pero son menos específicos.

- Durante los primeros estadios del rechazo crónico, los conductos biliares muestran un infiltrado inflamatorio, que es difícil de distinguir de un caso de rechazo agudo potencialmente reversible. Los conductos biliares en el rechazo crónico continúan mostrando el infiltrado linfocítico, además de unas anomalías morfológicas, como pleomorfismo nuclear, desórdenes de polaridad, y disrupción o focal atenuación del epitelio biliar, produciendo una apariencia 'displásica' o atrófica. Estos cambios son considerados como el signo más precoz de la pérdida de conductos biliares, y como la característica más útil para establecer el diagnóstico de rechazo crónico antes de que el daño sea irreversible (Blakomer, 1999). Cuando la enfermedad progresa, existe una pérdida de conductos biliares

asociada con una disminución del infiltrado celular, produciendo una apariencia característica de 'burn-out' en los estadios finales. En contraste con otras enfermedades asociadas con pérdida de conductos biliares, en el rechazo crónico hay una ausencia de proliferación ductular biliar o de expansión fibrosa periportal.

La pérdida de conductos biliares debe estar presente en más del 50% de los tractos portaes para poder hacer un diagnóstico firme de rechazo crónico. Con lo que, para poder diagnosticarlo se requiere una muestra adecuada con al menos 20 tractos portaes y/o la demostración de ductopenia en varias biopsias. En piezas de hepatectomía obtenidas en retransplantados debe existir una pérdida del epitelio de ductos medianos (septales) y grandes (hiliares).

- Las características lesiones vasculares de arterias de mediano y gran tamaño, consisten en agregados intimaes de macrófagos espumosos cargados de lípidos. Pueden producir anomalías detectadas angiográficamente. En casos de presentación más aguda puede existir un infiltrado inflamatorio, que sugiere una superposición con el rechazo agudo (Liu, 1993). Raramente se observa un adelgazamiento intimal fibromuscular en estadios avanzados, como sí podemos ver en los injertos renales o cardiacos. Si existiese, es un signo de daño antiguo.

Para el diagnóstico de rechazo crónico vascular es necesaria la pieza completa, ya que los vasos de pequeño tamaño que podríamos observar en una biopsia no suelen tener lesión alguna. Las lesiones inflamatorias o de células espumosas son vistas también en vénulas hepáticas y portales, sobre todo en presentaciones más agudas, que sugieren una superposición con el rechazo agudo. Las lesiones inflamatorias en las vénulas hepáticas resultan en una obliteración fibrosa de su luz. Se ha sugerido que la combinación de lesiones veno-oclusivas portales y de las venas hepáticas puede ser importante en la patogénesis de la fibrosis del parénquima en el injerto hepático (Nakazawa, 2000).

- En la mayoría de los casos están presentes la pérdida de conductos biliares y la arteriopatía oclusiva. Estudios morfométricos han demostrado el paralelismo entre la severidad de estos dos componentes de rechazo crónico, y han sugerido que la isquemia sea un factor que contribuya a la pérdida de conductos biliares.

Colestasis perivenular es un hallazgo prominente, relacionado con la pérdida de conductos. Aunque la colestasis puede ser vista en formas puras de rechazo crónico vascular.

La necrosis perivenular es un hallazgo frecuente. Tiene un patrón lítico acompañado de colapso reticulínico y depósito de fibras inmaduras de colágeno. Su patogénesis es incierta; isquemia y daño inmunomediado

directo pueden estar relacionados. Nakazawa y cols (2000) demostraron que las lesiones perivenulares severas en el rechazo crónico están asociadas con lesiones venosas oclusivas tanto portales como hepáticas. Existe una evidencia al alza de que la necrosis es una característica importante que indica progresión de rechazo agudo a crónico.

- Ha sido postulado un patrón ‘hepatitis-like’ de rechazo crónico. Muchas biopsias obtenidas después de doce meses del trasplante, con características histológicas de hepatitis crónica y sin causa aparente, se han encasillado en un rechazo crónico por un proceso de exclusión.

- **Grados del rechazo crónico:**

Hay dos problemas en el diagnóstico histológico de rechazo crónico. El primero relacionado con el diagnóstico temprano (identificar características en una fase precoz que sean factores predictivos de daño irreversible), mientras el segundo está en relación con el diagnóstico de enfermedad terminal (características de daño irreversible).

Es más correcto usar ‘grado’ en referencia a la actividad necroinflamatoria, con lo que es apropiado en el contexto de rechazo agudo; en cambio, ‘etapa’ se refiere más a la fibrosis, siendo más apropiado en el rechazo crónico.

Existe un gran número de esquemas de grados/etapas propuestos para el rechazo crónico, pero ninguno ampliamente aceptado. Un grupo de trabajo internacional ha actualizado el **esquema Banff** (International Panel, 2000) para gradar el rechazo del injerto hepático, incorporando un número de características nuevas, que se deben estudiar en la pieza de hepatectomía, no en una biopsia.

Características histopatológicas del rechazo crónico según el esquema Banff:

1. Rechazo crónico precoz:

- Ductos biliares pequeños>> cambios degenerativos en la mayoría de los conductos: transformación eosinofílica del citoplasma, aumento del índice núcleo/citoplasma, hipercromasia nuclear, ductos parcialmente delimitados por células epiteliales biliares. Pérdida de conductos en <50% de los tractos portales.

- Vénulas hepáticas terminales y hepatocitos perivenulares>> inflamación intimal/luminal, necrosis e inflamación perivenular lítica, fibrosis leve perivenular.

- Arteriolas del tracto portal>> afectados <25% de los tractos portales.

- Otros>> hepatitis de 'transición' con necrosis esporádica de hepatocitos.

- Ramas de la arteria hepática del tracto portal>> inflamación intimal, depósito focal de células espumosas sin compromiso de la luz.

- Ductos biliares grandes perihiliares>> depósito focal de células espumosas e inflamación.

## 2. Rechazo crónico tardío:

- Ductos biliares pequeños>> cambios degenerativos en los conductos biliares remanentes. Pérdida en  $\geq 50\%$  de los tractos portales.

- Vénulas hepáticas terminales y hepatocitos perivenulares>> obliteración focal, inflamación variable, fibrosis severa (puentes).

- Arteriolas del tracto portal>> afectados  $>25\%$  de los tractos portales.

- Otros>> acumulación de células espumosas sinusoidales: marcada colestasis.

- Ramas de la arteria hepática del tracto portal>> disminución de la luz por depósito subintimal de células espumosas. Proliferación fibrointimal.

- Ductos biliares grandes perihiliares>> fibrosis mural.

### • **Diagnóstico diferencial:**

Un gran número de enfermedades del hígado está asociado con inflamación portal, daño de conductos biliares y pérdida de conductos biliares (Ray, 1988; Gómez, 1994). Éstas incluyen la hepatitis viral

recurrente (sobre todo VHC), enfermedad biliar recurrente (cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria) y colangiopatía isquémica. Quizás, la característica más útil para distinguir el rechazo crónico de otras enfermedades con pérdida de conductos biliares sea la ausencia de características secundarias biliares tales como, proliferación ductular, fibrosis periportal y depósitos de proteínas.

- **Respuesta al tratamiento:**

El tratamiento del rechazo crónico depende de la etapa en la que se encuentre. Los rechazos crónicos precoces responden a potentes agentes inmunosupresores como el FK506 (tacrolimus) (US Multicenter Study Group, 1997). Los casos avanzados asociados a colestasis bioquímica severa y a avanzada pérdida de conductos biliares generalmente no responden al tratamiento inmunosupresor y requieren retransplante. Los pacientes retransplantados por rechazo crónico tienen un mayor riesgo de desarrollar rechazo crónico en los sucesivos injertos hepáticos (Van Hoek, 1991).

## **5. COMPLICACIONES DEL TRANSPLANTE HEPÁTICO**

Las principales complicaciones del trasplante hepático incluyen:

1. Problemas en la preservación y reperusión del órgano donante;
2. Complicaciones quirúrgicas técnicas que afectan estructuras vasculares y/o biliares;
3. Rechazo;
4. Complicaciones del tratamiento inmunosupresor ( infecciones oportunistas, enfermedades linfoproliferativas y procesos sólidos malignos post-trasplante, y toxicidad de las drogas);
5. Recurrencia de la enfermedad original por la que se trasplantó el hígado.

Además, hay que recordar que los pacientes trasplantados de hígado frecuentemente tienen complicaciones que afectan a otros órganos. Éstas pueden estar relacionadas con la enfermedad hepática original y con las complicaciones del trasplante hepático.

## 5.1. INFECCIONES:

Las infecciones son muy frecuentes en los receptores de injertos hepáticos. Incluyen las infecciones que ocurren tras una cirugía abdominal mayor, así como, las oportunistas consecuencia de la inmunosupresión. Además, el injerto hepático es el primer objetivo de las infecciones por virus hepatotrópicos.

### a) Infecciones virales:

- **Citomegalovirus (CMV):** es el organismo oportunista más común. El pico de incidencia oscila entre 4 y 12 semanas post-transplante. 30-50% desarrollan signos serológicos de infección. Un pequeño número de casos desarrolla infección sintomática (Kanj, 1996). El hígado es el lugar más frecuente de afectación en receptores de injertos hepáticos. Son característicos los microabscesos (agregados de neutrófilos) en el parénquima; también se observan microgranulomas con frecuencia. Las inclusiones virales son típicas en el citoplasma y/o núcleo de los hepatocitos infectados. Sólo algunos estudios informan sobre la asociación entre CMV y rechazo crónico, tal vez porque la terapia inmunosupresora predispone a la infección oportunista (Sampathkumar, 2000).

- **Virus de Epstein-Barr (VEB):** está asociado a un amplio espectro de enfermedades linfoproliferativas en individuos inmunocomprometidos. El espectro clínico-patológico oscila desde hiperplasia linfoide simple hasta linfoma maligno de alto grado (Hopwood, 2000). Según la Organización Mundial de la Salud se han denominado enfermedades linfoproliferativas post-transplante (Harris, 2000). La mayoría de los que ocurren en injertos hepáticos del receptor están derivados de células linfoides del propio receptor. Las infecciones por CMV (Walker, 1995) o por VHC (Hezode, 1999) son factores de riesgo para la infección por VEB. La mayoría de los casos ocurren durante el primer año post-transplante.

- **Otros raros virus oportunistas:** adenovirus (McGrath, 1998), virus herpes simple (Kusne, 1991), virus varicela zoster (Demetris, 1987).

- **Hepatitis B (VHB) y C (VHC):** tanto el VHB como el VHC deberían ser considerados en el diagnóstico diferencial de las hepatitis post-transplante. La mayoría de los casos representan a una enfermedad recurrente. Con respecto al VHB, pueden ser infecciones adquiridas, o bien de novo o por reactivación del virus latente del donante, aunque también existen casos de enfermedad recurrente, con peor pronóstico (Chazouillères, 1994; Roche, 1997; Marusawa, 2000). En cuanto al VHC, también existen casos adquiridos y de enfermedad recurrente, estos últimos con mayor riesgo de progresión a hepatitis crónica (Randhawa, 1995; Feray, 1994).

**b) Infecciones bacterianas:**

Aunque las infecciones bacterianas son frecuentes en injertos transplantados hepáticos, no se suelen observar datos morfológicos directos de infección en las biopsias. La sepsis por Gram-negativos está asociada con un cuadro de colestasis severa con proliferación colangiolar y obstrucción biliar en la periferia de los tractos portales.

**c) Infecciones fúngicas:**

Los hongos oportunistas más frecuentes son *Aspergillus* y *Candida* (Wade, 1995), aunque son extremadamente raros en biopsias post-transplante.

## **5.2. PROBLEMAS VASCULARES:**

El transplante hepático compromete tres puntos de anastomosis vasculares: arteria hepática, vena portal y vena cava. Todos asociados con complicaciones técnicas y/o trombosis vascular. Los efectos de una oclusión vascular en el injerto hepático son los mismos que en un hígado no transplantado. En los trasplantes pediátricos y cuando se trasplanta

un segmento hepático, existe mayor riesgo de complicaciones vasculares (Sieders, 2000).

La isquemia es una causa importante de fallo del injerto en el periodo precoz post-trasplante. Más del 50% de los injertos sin éxito durante el primer mes tenían signos morfológicos de daño isquémico. Se caracteriza por áreas irregulares geográficas de infarto rodeadas por bordes hemorrágicos. Histológicamente se observa necrosis coagulativa del parénquima con infiltrado variable de neutrófilos.

Una complicación tardía de la trombosis de la arteria hepática es la necrosis isquémica de conductos biliares.

Las tres principales formas de rechazo están asociadas con isquemia del injerto, siendo los cambios más marcados en el rechazo hiperagudo.

El síndrome de Budd-Chiari ha sido descrito como una rara consecuencia de la técnica 'piggy back' para la anastomosis venosa hepática (Parrilla, 1999).

### 5.3. COMPLICACIONES BILIARES:

Las complicaciones biliares ocurren en dos principales sitios en el injerto hepático; en la anastomosis de conductos biliares donante-receptor y en los grandes conductos biliares en el propio injerto.

#### **a) Complicaciones anastomóticas:**

Ha reducido la incidencia la mejora de las técnicas quirúrgicas, aunque en el caso de los niños sigue siendo alta, debido al escaso tamaño de los conductos biliares (Heffron, 1992).

Ocurren sobre todo en el periodo precoz post-trasplante.

Histológicamente se caracterizan por cambios portales del tipo de edema, proliferación de conductos biliares e infiltrado de neutrófilos, acompañados por una variable colestasis. Varias de estas características son vistas también en el rechazo agudo. Cambios a favor del diagnóstico de rechazo agudo son infiltrado mononuclear prominente portal, daño de conductos biliares conspicuo e inflamación endotelial venular.

**b) Complicaciones no anastomóticas:**

Cada día son más reconocidas como unas complicaciones importantes del trasplante hepático (Sanchez-Urdazpal, 1993). Tiene una base isquémica. Son factores de riesgo reconocidos: trombosis de la arteria hepática, vasculopatía obliterativa del rechazo crónico, uso de injertos con incompatibilidad ABO y daño de la preservación relacionado con isquemia prolongada.

Estas complicaciones afectan a 1 o más grandes conductos biliares intrahepáticos, entre 1 y 6 meses post-trasplante. Los conductos muestran atipia citológica con una apariencia atrófica, que recuerda al rechazo crónico precoz. Sin embargo, el rechazo crónico se caracteriza por lesiones que afectan predominantemente a pequeños conductos biliares, en ausencia de daños biliares secundarios, como la proliferación ductular o la fibrosis periportal.

Al examinar injertos fallidos en retrasplantes, se observan colecciones irregulares de un material teñido por bilis en conductos biliares grandes y medianos ulcerados y necróticos.

## 5.4. ENFERMEDAD RECURRENTE:

Muchas enfermedades por las que se trasplanta un hígado, se sabe que recurren. En algunos casos, como neoplasias malignas hepáticas, la recurrencia es en los dos primeros años y se asocia a alta mortalidad. En otros casos (cirrosis biliar primaria...), aparece en un estadio temprano, sin obvio impacto en el injerto o en la supervivencia del paciente.

Hay dos importantes factores que influyen en el diagnóstico histológico de enfermedad recurrente. El primero es la existencia de similitudes entre las características histológicas de enfermedad recurrente y otras complicaciones del trasplante. Por ejemplo, hepatitis C y B, y rechazo agudo; cirrosis biliar primaria y rechazo crónico; colangitis esclerosante primaria y colangitis isquémica. El segundo es que los pacientes son sometidos a terapia inmunosupresora por tiempo indefinido y no se conocen los efectos de este tratamiento en el desarrollo de enfermedad recurrente.

Aunque está ampliamente aceptado que algunas enfermedades autoinmunes recurren tras el trasplante, hay que tener en cuenta que se deberían llamar enfermedades aloinmunes más que autoinmunes, ya que a día de hoy no se llevan a cabo trasplantes sin compatibilidad y la respuesta es contra antígenos extraños, no contra antígenos propios

(Kerkar, 1998; Neuberger, 1997). Este es un tema en controversia actualmente.

**a) Hepatitis virales:**

**- Hepatitis B:**

Los factores que influyen en la recurrencia son la presentación clínica, el estado de replicación del virus en el momento del trasplante, presencia de coinfección con el virus de hepatitis delta (VHD) y el uso de tratamiento antiviral.

Pacientes cirróticos que son positivos para VHB-DNA y/o HBeAg tienen un alto riesgo para desarrollar enfermedad recurrente, asociada con una reducción de la supervivencia del injerto. Si la infección es fulminante, es bajo el riesgo de reinfección, gracias a que la respuesta inmune masiva ayuda a eliminar los antígenos virales. Cuando existe coinfección con el virus delta, la incidencia de recurrencia es menor, ya que el VHD inhibe la replicación del VHB.

Pacientes con carcinoma hepatocelular y cirrosis por VHB tienen un gran riesgo de recurrencia de la infección VHB y desarrollo de enfermedad más severa con resultado en fallo del injerto (Wong, 1995).

Las características histopatológicas que se observan son tanto las típicas de una infección VHB, como patrones atípicos relacionados tal vez con el propio receptor del hígado.

Existen tres fases en la reinfección (Davies, 1991), la primera es la 'fase de incubación' (primeros tres meses post-trasplante), donde los cambios histológicos son del tipo rechazo agudo... durante la segunda fase 'reinfección temprana' (1-6 meses post-trasplante) las biopsias muestran hepatitis lobular leve. En la tercera fase 'infección establecida (crónica)' (más de 6 meses postrasplante) los cambios inflamatorios portales y periportales son más prominentes.

Todas estas fases ocurren con más rapidez y severidad en el hígado trasplantado que en el no trasplantado.

Entre los patrones atípicos destacan balonización de los hepatocitos, cambios grasos y síndrome colestásico.

Existe un patrón denominado 'hepatitis fibrosante colestática' que se asocia a un fallo del injerto rápidamente progresivo. Consiste en una fibrosis periportal que se extiende en forma de delgados haces a las zonas perisinusoidales, acompañado de engrosamiento de las estructuras ductulares con desaparición de su luz.

### **- Hepatitis C:**

Más del 90 % de los pacientes con infección crónica por VHC que se trasplantan tienen marcadores virológicos de recurrencia post-trasplante (Weinstein, 1995). Sólo el 50% de los pacientes desarrollan síntomas de hepatitis durante el primer año post-trasplante según algunos autores, siendo del 70% para otros (Gane, 1996).

Los factores de riesgo incluyen el genotipo del VHC (1b según algunos estudios), número y severidad de episodios de rechazo agudo, y niveles de viremia (Gretch, 1995).

Un número de características histológicas en biopsias tempranas puede predecir una futura mayor agresividad, tales como la severidad de la actividad necroinflamatoria, la presencia y/o severidad de esteatosis macrovesicular, y la presencia de hepatocitos balonzados prominentes y/o colestasis (Greenon, 1996).

Al igual que en la infección por VHB, existen características típicas de pacientes no trasplantados y patrones atípicos relacionados con el receptor.

En principio, es raro ver características histológicas atribuibles a VHC. En las biopsias posteriores, se ve una progresión hacia datos más típicos, como cambios grasos, cuerpos acidófilos, hepatitis lobular (2-4 meses post-trasplante), aumento de células de Kupffer. A partir de los 6 meses post-trasplante lo típico es signos de una hepatitis crónica.

La infección se comporta de forma más agresiva en pacientes trasplantados que en no trasplantados.

Han sido descritos casos de hepatocarcinoma de novo asociado a cirrosis por VHC recurrente 7 años post-trasplante (Saxena, 1999).

Con respecto a las manifestaciones atípicas, son similares al VHB; balonización hepatocitaria, síndrome colestásico (Doughty, 2000), necrosis masiva, puentes fibrosos y cirrosis. También se han descrito lesiones granulomatosas de los conductos biliares (Barcena, 1998).

Un problema importante es el diagnóstico diferencial con el rechazo agudo. No existe ninguna característica específica que nos pueda ayudar (Petrovic, 1997). El periodo en que ocurre cada evento puede ser de utilidad; aproximadamente el 90% de los rechazos agudos ocurren en el primer mes post-trasplante, y los cambios inflamatorios por VHC suelen tardar varios meses en desarrollarse, aunque pueden estar presentes en ese primer mes.

#### **- Coinfección hepatitis B y C:**

Muchos pacientes sometidos a trasplante hepático están coinfectados por VHB y VHC (Loda, 1996). En pocos de estos casos la coinfección ocurre después del trasplante. La relación entre ambos virus no es bien conocida. Parece ser que la coinfección es menos severa que la infección por VHB sólo o por VHC sólo (Huang, 1996).

#### **- Hepatitis delta (VHD):**

Pacientes con coinfección con VHD tienen menor riesgo de desarrollar infección VHB recurrente, sobre todo si tienen inmunoprolifaxis. Si aún así existe la recurrencia, es menos severa que con VHB sólo (Davies, 1992; O'Grady, 1992). Puede existir reinfección con VHD sin infección VHB.

**- Otros virus:**

Se han descrito casos de hepatitis recurrente: hepatitis A (Gane, 1995), hepatitis F (Fagan, 1992), hepatitis G (Fried, 1997; Haagsma, 1997). En cambio no hay evidencias en el caso de la hepatitis E.

**b) Cirrosis biliar primaria:**

Existe un aumento evidente del número de recurrencias de la cirrosis biliar primaria (CBP) tras el trasplante (Van de Water, 1996; Sebagh, 1998). La prevalencia oscila entre el 8 y el 75%. Ocurriendo la mayoría de casos entre 1 y 10 años post-trasplante. Las posibles razones para explicar ese rango de años tan grande son los distintos protocolos de biopsias, longitud de seguimiento, tipo de inmunosupresión usada y criterios usados para el diagnóstico de CBP recurrente.

Hay dificultad para aplicar los criterios estándar de CBP en un paciente sometido a trasplante. Existen otras causas de colestasis en el injerto hepático, como son el rechazo y distintas complicaciones biliares. La interpretación de los hallazgos histológicos es un problema potencial, por ejemplo existe inflamación de los conductos biliares y pérdida de conductos biliares en el rechazo del injerto también (Gouw, 1994). Aunque en la mayoría de los casos, la distinción de rechazo y CBP no es un problema ya que el resto de características histológicas acompañantes los diferencian.

Algunos estudios histológicos han aplicado criterios estrictos para diagnosticar CBP recurrente, como son la presencia de granulomas portales y lesiones granulomatosas de los conductos biliares. Con estos criterios se infraestima la incidencia de CBP recurrente. Además, se está cuestionando la especificidad de los granulomas portales y lesiones granulomatosas de los conductos biliares, ya que se han observado en ocasionales casos de rechazo agudo y en infección VHC recurrente.

La gran mayoría de los casos son diagnosticados precozmente. Solamente unos pocos casos desarrollan una enfermedad más severa, con síntomas recurrentes y fibrosis progresiva. Estos casos son inusuales y no existe clara evidencia de la repercusión de la CBP recurrente en la supervivencia del paciente o del injerto.

Hay estudios que sugieren que la CBP recurrente aparece de forma más precoz o frecuente en pacientes tratados con FK506, comparados con otros inmunosupresores.

**c) Colangitis esclerosante primaria:**

La prevalencia de la colangitis esclerosante primaria (CEP) recurrente (Narumi, 1995; Jeyarajah, 1998) es del 8-27%. Sin embargo, es difícil atribuir los hallazgos a enfermedad recurrente, ya que las mismas

características también se observan en otras enfermedades (complicaciones isquémicas biliares). En distintos estudios se ha concluido que son necesarias una evidencia histológica (colangitis fibrosa) y una evidencia radiológica para el diagnóstico.

Los pacientes sometidos a trasplante por CEP tienen una mayor incidencia de rechazo crónico. En algunos casos se superponen datos histológicos, lo que hace difícil diferenciar entre estos dos procesos.

**d) Hepatitis autoinmune:**

Los criterios usados para diagnosticar enfermedad recurrente incluyen cambios bioquímicos, anormalidades serológicas (autoanticuerpos positivos e hipergammaglobulinemia), y características histológicas (hepatitis portal con abundantes células plasmáticas y prominente actividad de interfaz) (Te, 1997).

La incidencia de la recurrencia oscila entre el 11 y el 83%.

Algunos estudios han referido que la hepatitis autoinmune recurrente está en relación con un tratamiento inmunosupresor subóptimo y que los hallazgos bioquímicos e histológicos rápidamente resuelven con la restauración de una adecuada inmunosupresión (Sempoux, 1997).

Se ha descrito un mayor riesgo de rechazo crónico.

**e) Enfermedades del hígado por alcohol:**

La enfermedad alcohólica del hígado está aumentando como indicación para el trasplante hepático (Neuberger, 1998). El 10-30% de los pacientes vuelven a beber tras el trasplante (Gerhardt, 1996); incluso pueden asociarse a problemas relacionados con el rechazo debido a la incompatibilidad del alcohol con el tratamiento inmunosupresor (Lucey, 1997).

Debido a que el trasplante hepático por consumo de alcohol, no se suele seguir de signos clínicos o bioquímicos de rechazo del injerto, los estudios histológicos post-trasplante son escasos. Algunos estudios realizados han demostrado anomalías del tipo de la esteatosis y hepatitis, fibrosis pericelular, e incluso cirrosis a los 2 años post-trasplante.

**f) Neoplasias hepáticas:**

**- Carcinoma hepatocelular:**

La incidencia oscila entre el 30 y el 50%. Los factores que influyen en el pronóstico son el número y tamaño tumoral, ganglios linfáticos afectados, invasión vascular, grado histológico y la presencia concomitante de cirrosis (McPeake, 1993; Marsh, 1997; Bismuth, 1999). La

supervivencia a los 5 años de pacientes trasplantados por carcinoma hepatocelular (CHC) es del 25-30%. Debido a este pobre pronóstico el trasplante ahora está confinado a un pequeño grupo de pacientes con 3 o menos lesiones, menores de 4-5 cm de diámetro (Heneghan, 1999).

CHC pequeños previamente indetectados al trasplante, son frecuentes en pacientes con cirrosis de etiología viral. La mayoría son lesiones solitarias <2cm, que sólo de forma ocasional recurren tras el trasplante.

#### **- Colangiocarcinoma:**

La supervivencia en el hígado trasplantado por colangiocarcinoma es pobre (Jeyarajah, 1998). Las neoplasias hiliares son particularmente problemáticas, siendo difícil de identificar la extensión macroscópicamente. Histológicamente, muestran con frecuencia extensión microscópica del tumor en el margen de resección hilar, con distribución perineural. Estos hallazgos se asocian a recurrencia temprana del tumor, en los primeros meses post-trasplante. En caso de que los márgenes de resección sean amplios y no exista metástasis ganglionar, el pronóstico es favorable.

#### **- Otras neoplasias primarias del hígado:**

Incluyen el carcinoma fibrolamelar, hepatoblastoma, hemangioendotelio epitelioide y hemangiosarcoma; muchos de estos tumores han recurrido.

**- Metástasis:**

El número de trasplantes llevados a cabo por metástasis es muy bajo, y los resultados generalmente son pobres. Sin embargo, en el caso de metástasis neuroendocrinas el pronóstico es favorable (Lehnert, 1998).

**g) Hemocromatosis:**

Existen pocos estudios sobre el seguimiento de personas trasplantadas por hemocromatosis hereditaria. Uno de estos estudios revela una siderosis leve del parénquima en biopsias obtenidas en el post-trasplante, aunque esos pacientes recibieron gran cantidad de sangre transfundida durante el periodo preoperatorio (Farrell, 1994). Es necesario un periodo de seguimiento mayor para determinar la incidencia y el significado clínico de la acumulación de hierro en el injerto hepático, ya que esta acumulación es un proceso muy lento en la hemocromatosis.

**h) Hepatitis de células gigantes:**

Se han descrito ocasionales casos de recurrencia de hepatitis de células gigantes en pacientes adultos y pediátricos (Pappo, 1994). También se han detallado dos casos de hepatitis de células gigantes de novo tras un trasplante.

**i) Esteatosis y hepatitis no alcohólica:**

Aislados casos de recurrencia tras el trasplante hay descritos en la bibliografía, progresando éstos rápidamente hacia la cirrosis, en los dos primeros años post-trasplante. Los casos con presentación de novo tras un trasplante son raros.

**j) Otras enfermedades recurrentes:**

Incluyen el síndrome de Budd-Chiari, enfermedad venooclusiva portal y/o hepática, protoporfiria eritropoyética, hepatitis granulomatosa de etiología desconocida, sarcoidosis y echinococcosis alveolar.





# **4. MATERIAL Y MÉTODOS**

---



# **I PACIENTES Y MATERIAL DE ESTUDIO**

Se han revisado todos los enfermos trasplantados de hígado en el H. U. Reina Sofía de Córdoba desde el año 1989 hasta Diciembre de 2005, seleccionando aquellos hígados con cirrosis y sobre los que asienta una lesión tumoral, en su mayoría carcinoma hepatocelular.

Estos pacientes se seleccionaron para trasplante siguiendo los criterios de Milán: nódulo único menor a 5 cm, ó un máximo de 3 nódulos menores o iguales a 3 cm.

Los criterios que se siguieron para diagnosticar el carcinoma hepatocelular son los consensuados en la Conferencia de Barcelona: criterios cito-histológicos, y criterios no invasivos (criterios radiológicos y criterios combinados).

## II METODOLOGÍA

### *1. MÉTODO CLÍNICO:*

**Los datos generales** que se recogieron de cada paciente fueron: edad, sexo, tiempo de evolución, recidiva tumoral, recidiva de la enfermedad, rechazo del injerto, éxitus del paciente y causas.

### *2. MÉTODO MORFOLÓGICO:*

**El estudio macroscópico** de cada pieza de hepatectomía incluyó: tipo de cirrosis, localización tumoral, número de nódulos, tamaño tumoral, así como color y consistencia de los nódulos tumorales.

**Las muestras tisulares** obtenidas de cada pieza quirúrgica se fijaron en Formaldehído al 10% tamponado, y se procesaron e incluyeron en parafina según procedimiento estandarizado. Las secciones tisulares, entre 4 y 5 micras de espesor, fueron teñidas con Hematoxilina-Eosina y en ocasiones con técnica de PAS, tricrómico de Masson, impregnación argéntica para reticulina y método de Perls para hierro.

**La técnica de Inmunohistoquímica**, aplicada principalmente al grupo de carcinomas hepatocelulares, se realizó en los siguientes pasos:

- 1.- Desparafinación y rehidratación de cortes.
- 2.- Pretratamiento con calor para el desenmascaramiento de antígenos mediante olla a presión.
- 3.- Inhibición de la actividad peroxidasa.
- 4.- Inhibición de la tinción inespecífica.
- 5.- Incubación con el anticuerpo primario.
- 6.- Sistema de detección mediante el método de estreptavidina-biotina (inmunoglobulinas biotinadas y complejo estreptavidina-peroxidasa).
- 7.- Visualización de la reacción inmunohistoquímica con diaminobencidina como cromógeno.
- 8.- Contratinción, deshidratación y montaje.

Los controles positivos utilizados en cada caso fueron procesados de forma similar.

**La revisión histológica** de cada caso incluyó los siguientes criterios morfológicos:

- Tipo de cirrosis: macronodular, micronodular o mixta.
- Tipo tumoral: según la clasificación histológica modificada de los tumores del hígado y vías biliares intrahepáticas

de la OMS, tanto primarios del hígado como secundarios. Se centró el estudio principalmente en el carcinoma hepatocelular (CHC), como entidad más frecuente en esta revisión.

- Estructura del tumor: patrón morfológico del CHC, codificado como sólido, trabecular, acinar o pseudoglandular, esclerosante o escirro, fibrolamelar, de células claras, sarcomatoide (fusocelular), de células gigantes, hepatocolangiocarcinoma (mixtos).

- Grado de diferenciación: CHC bien diferenciado, moderadamente diferenciado o pobremente diferenciado.

- Atipia: anisocariosis (variabilidad marcada del tamaño nuclear), pleomorfismo (irregularidad del contorno nuclear) y relación núcleo-citoplasma. Se codifica según la morfología predominante de la muestra como ausente, escasa, moderada o abundante.

- Mitosis: número de imágenes de mitosis por 10 campos de gran aumento (250x) en las zonas de mayor proliferación celular. Se codifican como escasas (de 0 a 5 mitosis), moderadas (de 6 a 15) o abundantes (más de 15).

- Estigmas: valorar la presencia de inclusiones celulares, como hialina de Mallory, glóbulos hialinos intra o extracelulares, cuerpos pálidos, inclusiones en vidrio esmerilado, megamitocondrias, grasa, glucógeno, o bilis.

- Necrosis: área de restos celulares con o sin macrófagos. Se valora de ausente, escasa, moderada o abundante.

- Presencia de hemorragia: restos hemáticos extravasculares y macrófagos cargados de hemosiderina. Se codifica como ausente, escasa, moderada o abundante.
- Presencia de inflamación: 4 grados de intensidad: ausente, escasa, moderada o abundante, especificando los diversos tipos celulares: neutrófilos, linfocitos, células plasmáticas o macrófagos.
- Presencia de vascularización: se valora como ausente, escasa, moderada o abundante.
- Tipo de estroma: existencia de mayor o menor grado de desmoplasia: se valora como ausente, escasa, moderada o abundante.
- Infiltración capsular: cordones o nidos tumorales que atraviesan la cápsula. Se codifica como ausente o presente.
- Presencia de invasión vascular: nidos tumorales en luces tapizadas por endotelio, y adheridos a su pared. Se codifica como ausente o presente.

### ***3. MÉTODO ESTADÍSTICO:***

- Análisis descriptivo con cálculo de medias, desviaciones estándar, valores máximos y mínimos para las variables cuantitativas; y cálculo de frecuencias absolutas y relativas (porcentajes) para las variables cualitativas.

- Para la variable cuantitativa “tamaño tumoral” se determinó la bondad de ajuste a una “distribución normal” mediante las pruebas de normalidad con cálculo del estadístico de Shapiro-Wilk.
- Comparación de los valores medios del tamaño entre tumores incidentales y no incidentales mediante la prueba *t de Student* para muestras independientes, previa comprobación de la igualdad de varianzas con la prueba de Levene.
- Comparación de los valores medios del tamaño tumoral según el grado de diferenciación y el de necrosis mediante Análisis de Varianza (ANOVA) de un factor y comparaciones múltiples post-hoc.
- Comparación de proporciones de las variables cualitativas categóricas (poli o dicotómicas) mediante tests *Ji-cuadrado* ( $\chi^2$ ) para tablas de contingencia; en el caso de tablas 2x2 se utilizó el estadístico  $\chi^2$  con corrección de Yates y cuando alguna frecuencia esperada fue menor de 5 se aplicó la prueba exacta de Fisher.

En todas las pruebas estadísticas se consideraron “significativos” los valores de  $p < 0,05$ ; y cuando los valores de  $p$  estaban comprendidos entre

0,05 y 0,1 se consideró la existencia de una “tendencia estadística” ( $0,1 > p > 0,05$ ). Todos los contrastes de hipótesis realizados fueron bilaterales.

El software utilizado en este estudio fue:

Como procesador y editor de textos: Microsoft Word<sup>®</sup>

Como gestor de bases de datos y paquete estadístico: SPSS<sup>®</sup> 11.0 para Windows<sup>®</sup>.

#### ***4. MÉTODO BIBLIOGRÁFICO:***

La búsqueda bibliográfica se efectuó mediante el programa informático MED-LINE (INDEX MEDICUS) y la revisión del material bibliográfico de diversas bibliotecas.

Las citas bibliográficas se han expresado según los requisitos de uniformidad para manuscritos presentados a revistas biomédicas, desarrollados por el International Committee of Medical Journal Editors, en su última revisión.





# **5.RESULTADOS**

---



En este estudio retrospectivo de todos los pacientes trasplantados de hígado en el H. U. Reina Sofía de Córdoba en el intervalo de años 1989-2005, se seleccionaron los hígados con cirrosis y sobre los que asentaba una lesión tumoral, en su mayoría carcinoma hepatocelular (CHC). Se obtuvieron 114 casos con todas estas características, sobre un total de aproximadamente 650 trasplantados de hígado.

Nuestro estudio de estos 114 casos de CHC en pacientes con trasplante hepático analizó distintas características de cada uno de ellos, tanto clínicas, como histopatológicas, o evolutivas, que se detallan a continuación.

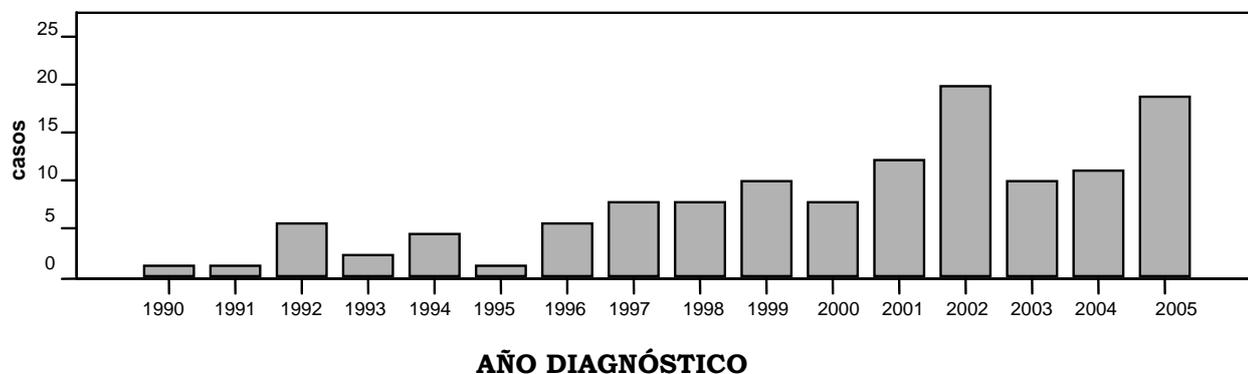
# I CARACTERÍSTICAS GENERALES

Las características generales de cada uno de los pacientes vienen reflejadas en los **Anexos**.

El número de casos por año va aumentando, existiendo solamente un caso diagnosticado en el año 1990, también un único caso en el año 1991, cinco en el 1992, etc. Llegando a ser diagnosticados y trasplantados 17 casos en el año 2005. (Tabla 1) (Gráfico 1)

**Tabla 1.- AÑO DIAGNÓSTICO**

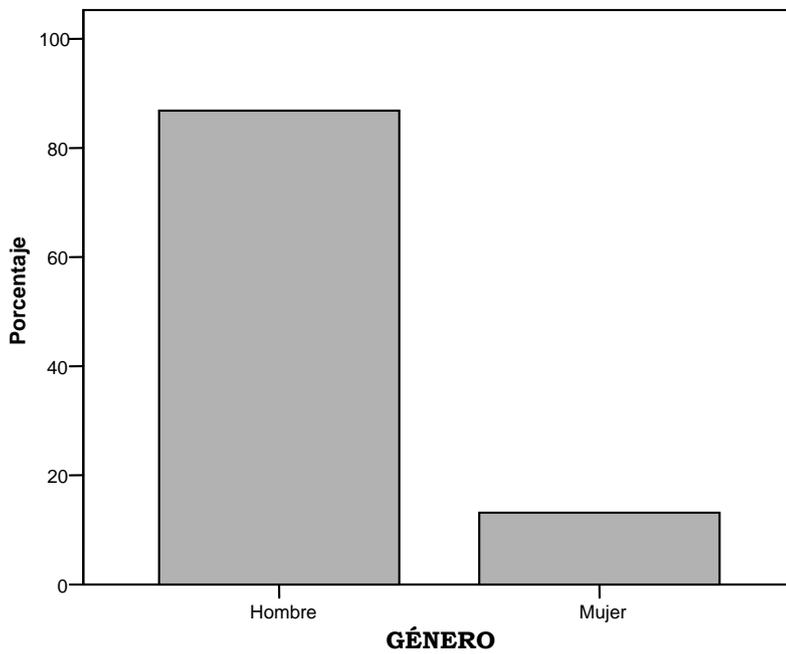
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Válidos 1990	1	,9	,9
1991	1	,9	1,8
1992	5	4,4	6,1
1993	2	1,8	7,9
1994	4	3,5	11,4
1995	1	,9	12,3
1996	5	4,4	16,7
1997	7	6,1	22,8
1998	7	6,1	28,9
1999	9	7,9	36,8
2000	7	6,1	43,0
2001	11	9,6	52,6
2002	18	15,8	68,4
2003	9	7,9	76,3
2004	10	8,8	85,1
2005	17	14,9	100,0
Total	114	100,0	

**Gráfico 1.- AÑO DIAGNÓSTICO**

Respecto al género de dichos pacientes se evidencia como más frecuente la presencia de CHC en varones (99 casos), con un porcentaje de 86,8 %; las mujeres corresponden a un 13,2 % del total de transplantados de hígado (15 casos). (Tabla 2) (Gráfico 2)

**Tabla 2.- GÉNERO**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Válidos Hombre	99	86,8	86,8
Mujer	15	13,2	100,0
Total	114	100,0	

**Gráfico 2.- GÉNERO**

En cuanto a la edad, el rango en el momento del diagnóstico es muy amplio (1-68), con una edad media de 53,5 años. Lo más frecuente es que los pacientes pertenezcan a la 4<sup>a</sup>, 5<sup>a</sup> ó 6<sup>a</sup> década de la vida. Sólo existen 6 casos menores de 40 años, que corresponden a 1, 22, 26, 32, 39 y 39 años.

## II CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

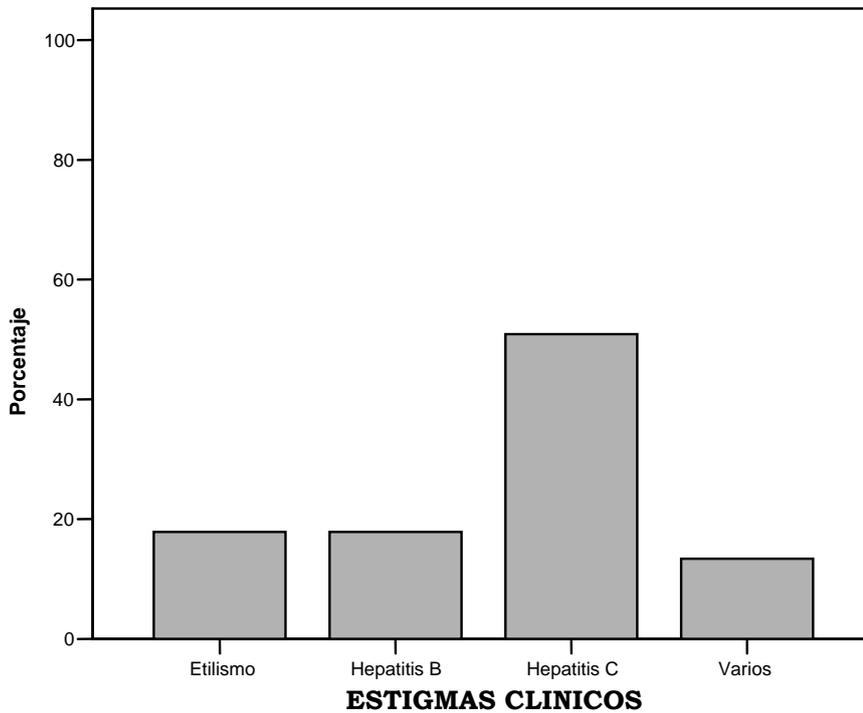
Las características clínicas de los pacientes vienen reflejadas en los **Anexos**.

Todos los pacientes fueron transplantados por la existencia de cirrosis hepática, sobre la que asentaba una lesión tumoral, no siempre conocida por el clínico, de ahí la presencia de CHC incidentales.

Las cirrosis presentan **estigmas** personales clínicos que las hacen pertenecer a distintas formas específicas, como cirrosis alcohólica, post-hepatítica, biliar, etc. (Tabla 3) (Gráfico 3)

**Tabla 3.- ESTIGMAS CLINICOS**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Etilismo	20	17,5	17,9	17,9
	Hepatitis B	20	17,5	17,9	35,7
	Hepatitis C	57	50,0	50,9	86,6
	Etilismo + Hepatitis	10	8,8	8,9	95,5
	Varios	5	4,4	4,5	100,0
	Total	112	98,2	100,0	
Perdidos	Sistema	2	1,8		
	Total	114	100,0		

**Gráfico 3.- ESTIGMAS CLINICOS**

Se ha determinado, entre otras cosas, mediante la historia clínica si existe un antecedente de consumo excesivo de alcohol o si analíticamente hay presencia de virus de la hepatitis. De manera que se obtiene, gracias a marcadores serológicos, que la forma más frecuente es la **cirrosis post-hepatítica**, representando el 81,2 % de todos los casos (91 pacientes): 26 casos corresponden a cirrosis post-hepatitis B (21,5 %) y 69 casos a cirrosis post-hepatitis C (61,6 %).

La **cirrosis alcohólica** es la segunda forma en frecuencia, con 30 pacientes y un 26,8 % de los casos de nuestra serie.

En un mismo paciente se pueden solapar distintos estigmas personales con relación al origen de su cirrosis, debido a la alta frecuencia de asociación entre virus de hepatitis B, C, etilismo, etc., de manera que estas cifras de frecuencia corresponden a valores relativos en los que un mismo paciente puede estar incluido en más de un recuento. Como valores absolutos, en los que un caso de nuestra serie sólo se debe a un único origen etiológico, nos encontramos con 57 casos de hepatitis C (50,9 %), 20 casos de hepatitis B (17,9 %), 20 casos de etilismo (17,9 %), 10 casos de etilismo+hepatitis y 5 casos de estigmas varios.

Existe un caso de infección por **citomegalovirus**, también determinado serológicamente, asociado a virus de hepatitis B y C (0,9 %).

Nos encontramos en nuestra serie con un único caso de desorden metabólico del tipo de la **tirosinemia** (0,9 %).

### III CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS

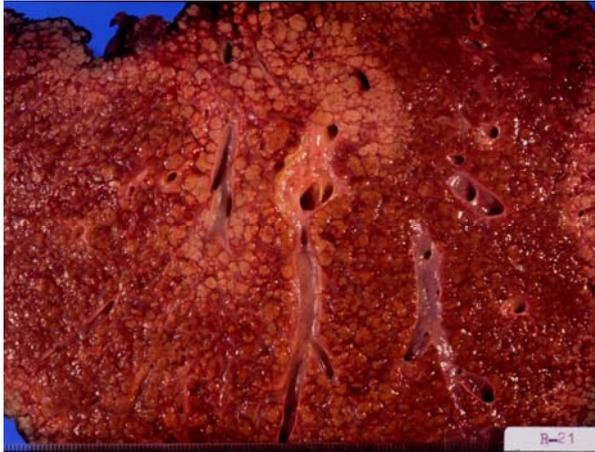
#### *1. CARACTERÍSTICAS MACROSCÓPICAS:*

Las características macroscópicas se detallan en los **Anexos**.

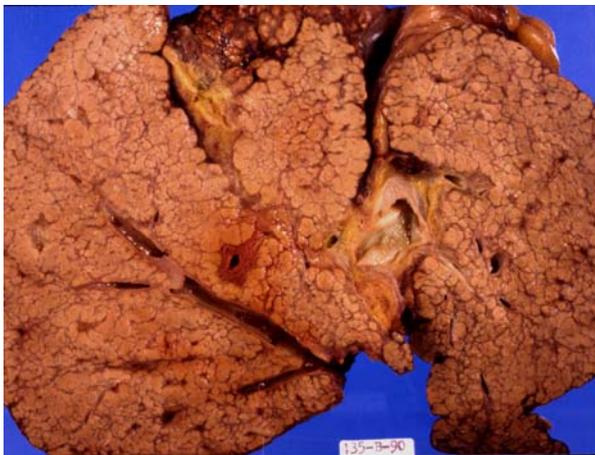
Las piezas de hepatectomía recibidas corresponden a hígados cirróticos de tamaño alterado, normalmente disminuido, con una superficie típicamente nodular, con presencia de macronódulos (mayores de 3 mm) (Fig. 1) o de micronódulos (menores de 3 mm) (Fig. 2 y 3), o incluso un aspecto finamente granular. La forma general se conserva o se altera por completo. La consistencia está aumentada, firme o dura. El color es grisáceo o rosado.



**Figura 1.- Cirrosis macronodular**



**Figura 2.- Cirrosis micronodular**

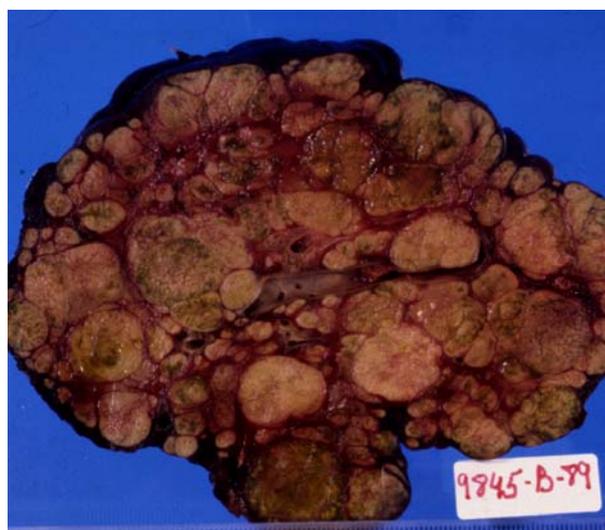


**Figura 3.- Cirrosis macro y micronodular**

En algunos casos haciendo prominencia en la superficie hepática, y otras veces sólo mostrándose al corte del hígado, aparecen lesiones tumorales únicas (Fig. 4) o múltiples (Fig. 5), de distinto tamaño y localización.

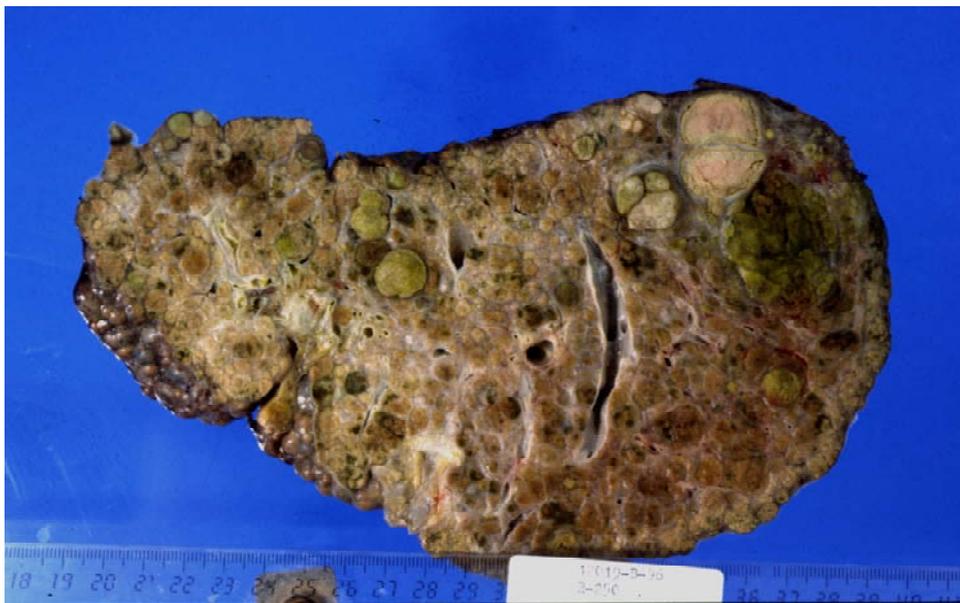


**Figura 4.- Cirrosis macro y micronodular y hepatocarcinoma único**



**Figura 5.- Cirrosis macronodular y hepatocarcinoma múltiple**

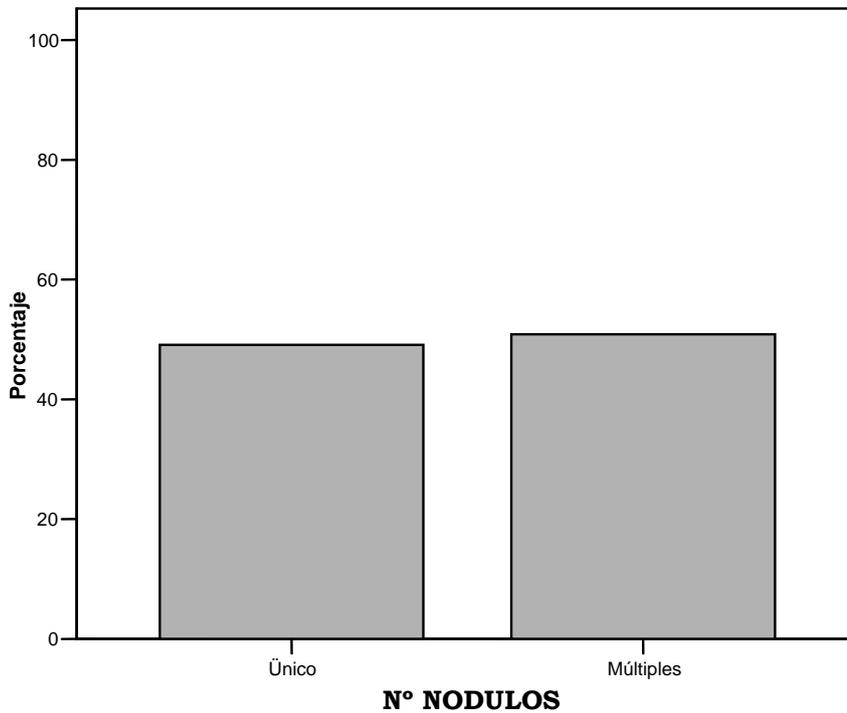
En nuestra serie lo más frecuente es la existencia de lesiones únicas, presentes en 56 casos (49,1 % del total). Nos encontramos con dos lesiones en el mismo paciente en 25 casos, es decir, el 21,9 % del total de casos del estudio. A partir de tres nódulos tumorales la frecuencia va decayendo paulatinamente: 8 casos con 3 nódulos, 4 casos con 4 nódulos, 3 casos con 5 nódulos, 3 casos con 6 nódulos, etc. Llegando a existir lesiones difusas en 14 casos (12,3 % del total) (Fig. 6). (Tabla 4) (Gráfico 4)



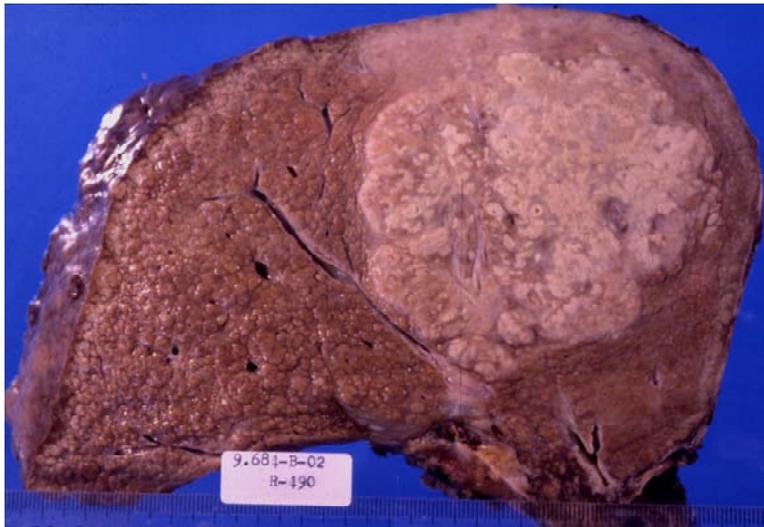
**Figura 6.- Cirrosis macronodular y hepatocarcinoma múltiple difuso**

**Tabla 4.- NÚMERO DE NÓDULOS**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Válidos	Único	56	49,1	49,1
	Múltiples	58	50,9	100,0
	Total	114	100,0	

**Gráfico 4.- NÚMERO DE NÓDULOS**

Los tamaños son muy variables, con un rango de 0,3-9,0 y una media de 3,03 cm. En nuestra serie hay 26 casos con un tamaño tumoral menor de 2 cm, es decir, un 22,8 % del total. En cambio, hay 45 casos con un tamaño tumoral superior a 3 cm, es decir, un 39,47 % del total (Fig. 7 y 8).



**Figura 7.- Cirrosis macronodular y hepatocarcinoma**



**Figura 8.- Cirrosis macronodular y hepatocarcinoma**

La localización más frecuente en general es el lóbulo hepático derecho (50 casos, que corresponden a un 46,3 % del total). Siendo además la localización más frecuente en lesiones únicas y en los casos con dos lesiones hepáticas.

En segundo lugar de frecuencia se encuentra el lóbulo hepático izquierdo, representando el 24,1 % del total, es decir, 26 casos. Es la segunda localización más frecuente en general, y también en lesiones únicas y en los casos con dos lesiones.

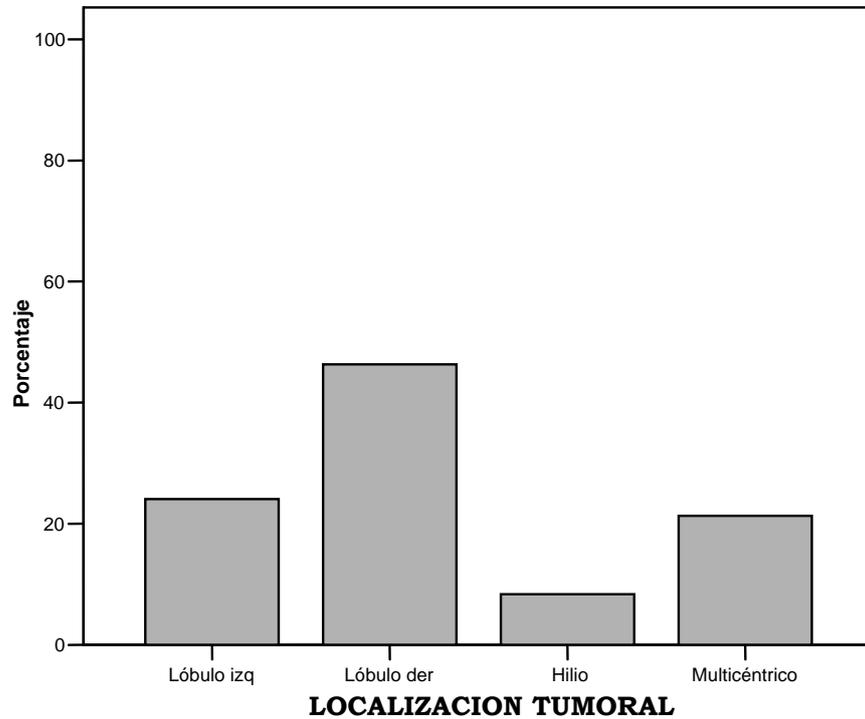
Si se localiza en el hilio la frecuencia es de 8,3 % (9 casos). Ésta es la localización menos frecuente.

Cuando las lesiones son múltiples, difusas, la localización multifocal es lo más frecuente. En nuestra serie la frecuencia es del 21,3 %, con 23 casos.

(Tabla 5) (Gráfico 5)

**Tabla 5.- LOCALIZACIÓN TUMORAL**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Lóbulo izq	26	22,8	24,1	24,1
	Lóbulo der	50	43,9	46,3	70,4
	Hilio	9	7,9	8,3	78,7
	Multicéntrico	23	20,2	21,3	100,0
	Total	108	94,7	100,0	
Perdidos	Sistema	6	5,3		
	Total	114	100,0		

**Gráfico 5.- LOCALIZACION TUMORAL**

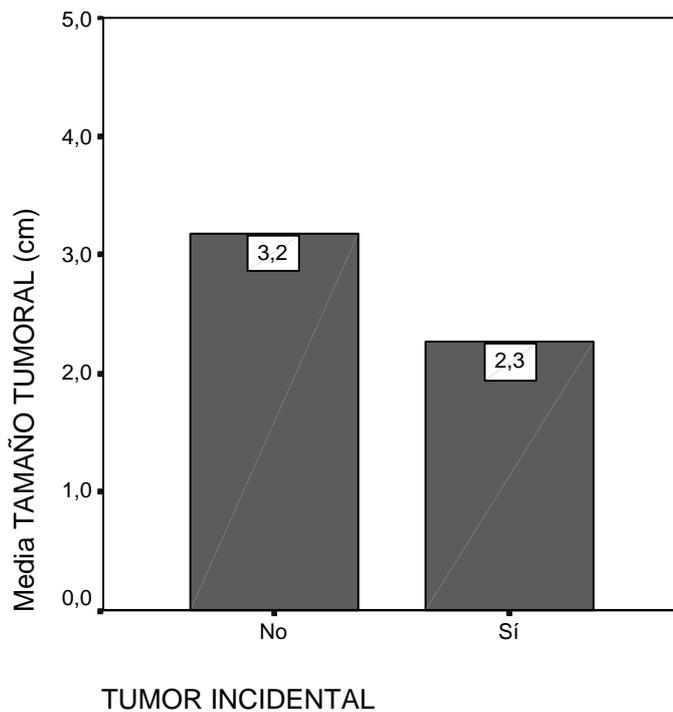
No siempre en un hígado cirrótico se sospecha clínicamente la existencia de una lesión tumoral, de manera que se diagnostica por primera vez en el momento del tallado macroscópico de la pieza quirúrgica; denominándose entonces tumor incidental. Nosotros tenemos 18 casos de CHC incidental en nuestra serie (15,7 % del total).

El tamaño medio de los tumores incidentales es significativamente menor que el de los tumores no incidentales ( $p=0,018$ ). (Tabla 6) (Gráfico 6)

**Tabla 6.- RELACIÓN ENTRE TAMAÑO TUMORAL (cm) y TUMOR INCIDENTAL**

	TUMOR INCIDENTAL	N	Media*	Desviación típica
TAMAÑO TUMORAL (cm)	No	94	3,186	1,5327
	Sí	18	<b>2,272</b>	1,1549

\*Comparación de medias mediante prueba *t de Student* para muestras independientes. Diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ( $p = 0,018$ )

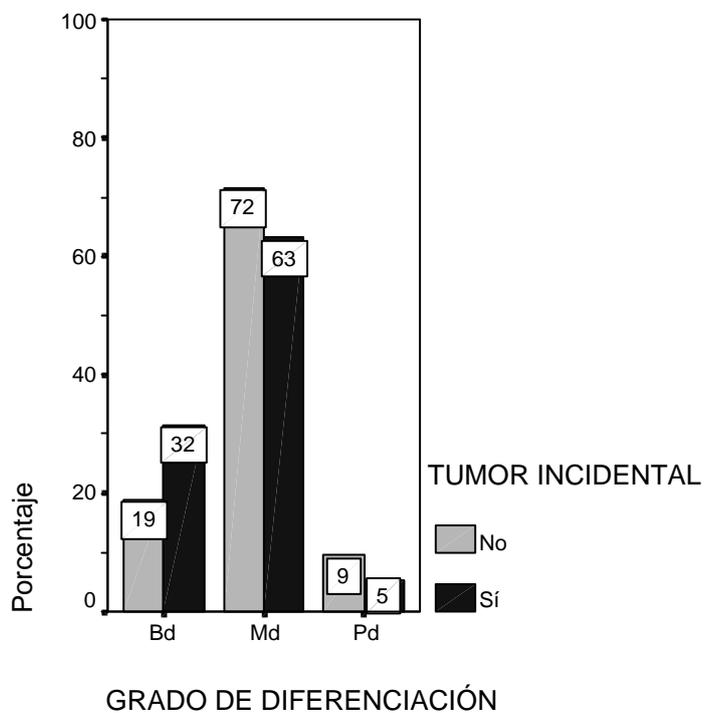
**Gráfico 6.- RELACIÓN ENTRE TAMAÑO TUMORAL (cm) y TUMOR INCIDENTAL**

No existen diferencias estadísticamente significativas entre la asociación tumor incidental y grado de diferenciación tumoral ( $\chi^2=1,68$ ;  $p=0,432$ ) (Tabla 7) (Gráfico 7)

**Tabla 7.- Asociación entre GRADO DE DIFERENCIACIÓN y TUMOR INCIDENTAL**  
( $\chi^2=1,68$ ;  $p=0,432$ )

		TUMOR INCIDENTAL		Total
		No	Sí	
GRADO DE DIFERENCIACIÓN	Bien diferenciado	18	6	24
	Moderadamente diferenciado	68	12	80
	Pobrementemente diferenciado	9	1	10
Total		95	19	114

**Gráfico 7.- Asociación entre GRADO DE DIFERENCIACIÓN y TUMOR INCIDENTAL**

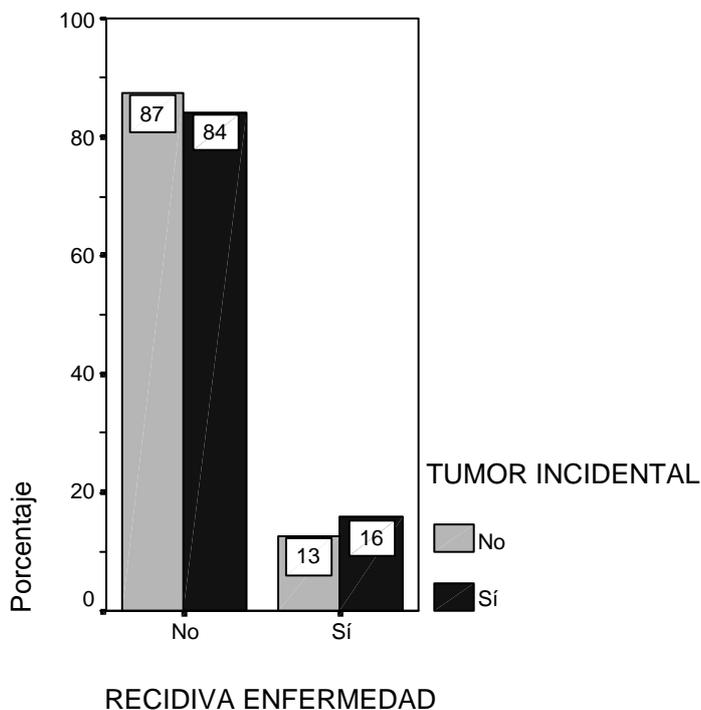


No existen diferencias estadísticamente significativas entre la asociación tumor incidental con recidiva de la enfermedad ( $\chi^2=0,14$ ;  $p=0,714$ ) o con recidiva tumoral ( $\chi^2=0,21$ ;  $p=0,523$ ). (Tablas 8 y 9) (Gráficos 8 y 9)

**Tabla 8.- Asociación entre RECIDIVA ENFERMEDAD y TUMOR INCIDENTAL**  
( $\chi^2=0,14$ ;  $p=0,714$ )

		TUMOR INCIDENTAL		Total
		No	Sí	
RECIDIVA ENFERMEDAD	No	83	16	99
	Sí	12	3	15
Total		95	19	114

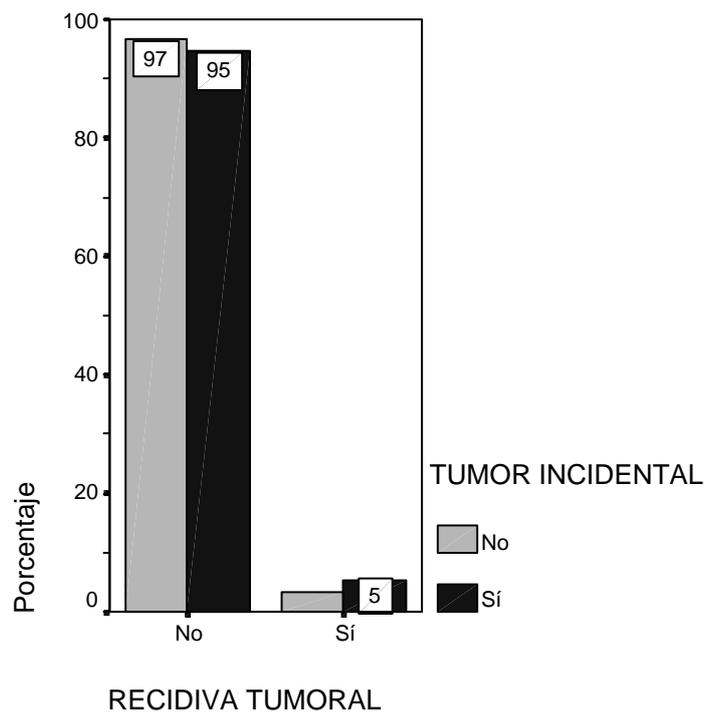
**Gráfico 8.- Asociación entre RECIDIVA ENFERMEDAD y TUMOR INCIDENTAL**



**Tabla 9.- Asociación entre RECIDIVA TUMORAL y TUMOR INCIDENTAL**  
 ( $\chi^2=0,21$ ;  $p=0,523$ )

		TUMOR INCIDENTAL		Total
		No	Sí	
RECIDIVA TUMORAL	No	92	18	110
	Sí	3	1	4
Total		95	19	114

**Gráfico 9.- Asociación entre RECIDIVA TUMORAL y TUMOR INCIDENTAL**

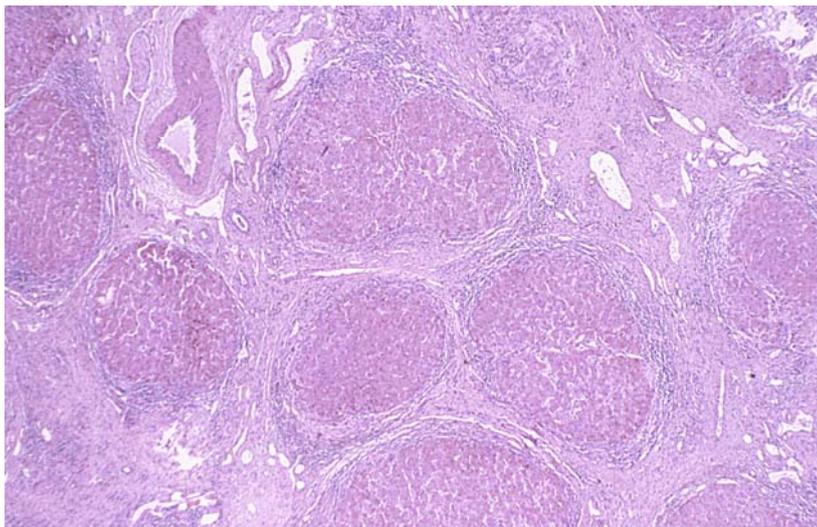


## **2. CARACTERÍSTICAS MICROSCÓPICAS:**

Las características microscópicas se detallan en los **Anexos**.

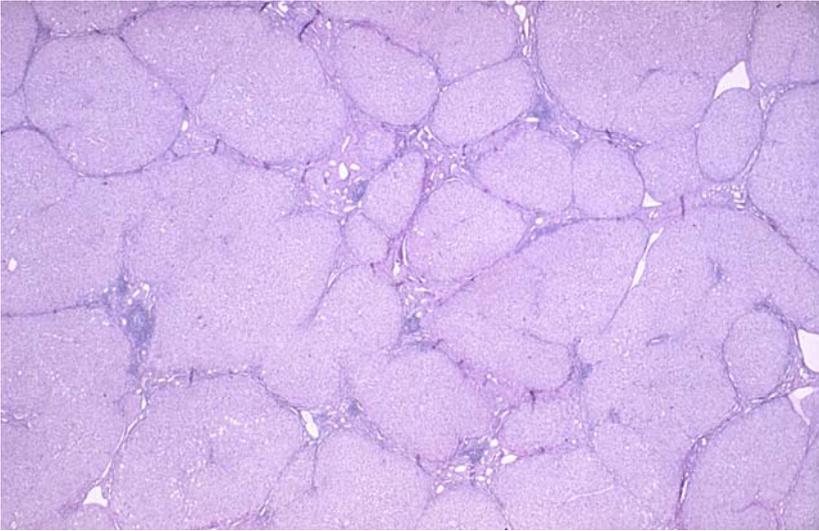
Las lesiones tumorales hepáticas descritas en nuestra serie en el apartado anterior corresponden a carcinomas hepatocelulares (CHC), como tipo más frecuente. Los CHC pueden variar ampliamente desde formas bien o moderadamente diferenciadas, en las que es posible reconocer el origen hepatocitario de estos tumores, hasta formas indiferenciadas o incluso anaplásicas, que muestran una mínima evidencia de su origen hepatocitario.

La **cirrosis**, está presente en todos los casos de este estudio, como una enfermedad hepática crónica difusa y lobulillar, seguida de inflamación y fibrosis, con formación de nódulos hepatocitarios regenerativos carentes de vena centrolobulillar (Fig. 9).

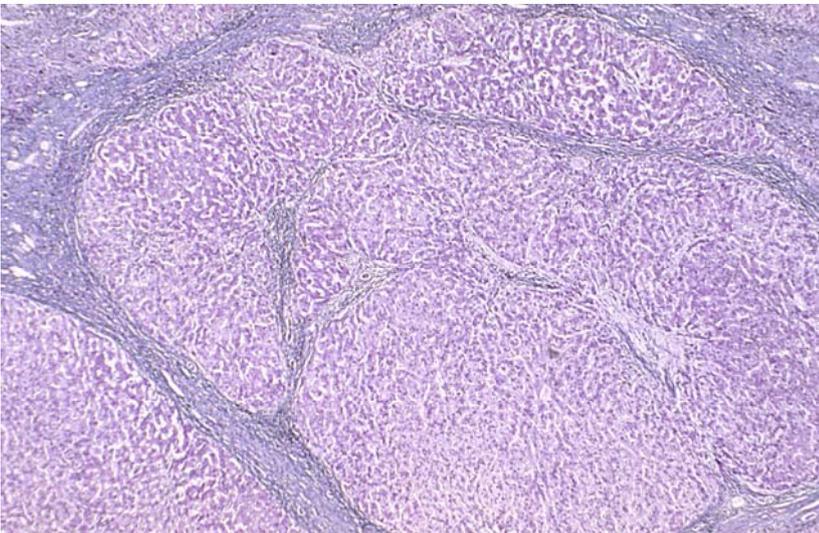


**Figura 9.- Hígado: nódulos cirróticos carentes de vena centrolobulillar. HE 40x**

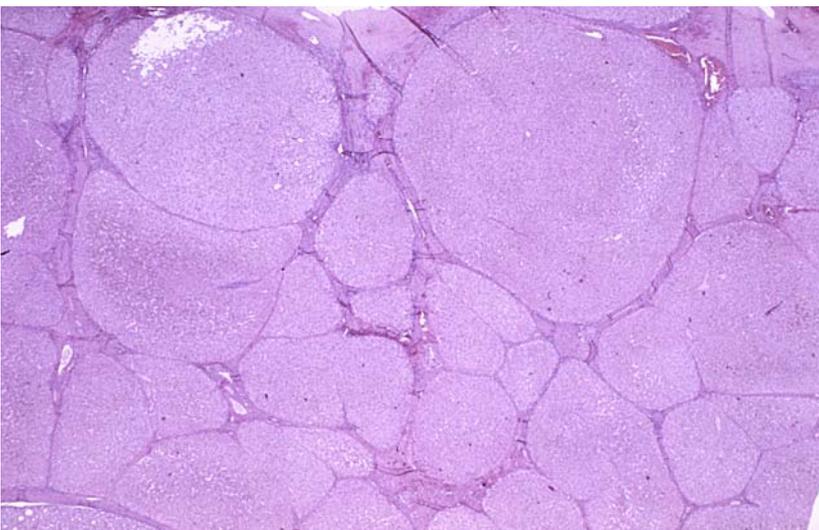
La cirrosis micronodular corresponde a la forma menos frecuente con tan sólo 15 casos, es decir, un 13,9 % del total (Fig. 10). En ésta el parénquima hepático se compone de nódulos pequeños, menores de 3 mm, bastante uniformes. La cirrosis macronodular es la segunda forma en frecuencia (25 casos) con un 23,1 % (Fig. 11). En ésta la formación de nódulos es de tamaño variable, algunos de hasta 5 cm. Y la cirrosis mixta (macro-micronodular), en la que existe una mezcla de las dos formas anteriores, es la forma más frecuente, con 68 casos, lo que corresponde a un 63 % del total de trasplantados (Fig. 12).



**Figura 10.- Hígado: cirrosis micronodular. HE 20x**



**Figura 11.- Hígado: cirrosis macronodular. Masson 40x**

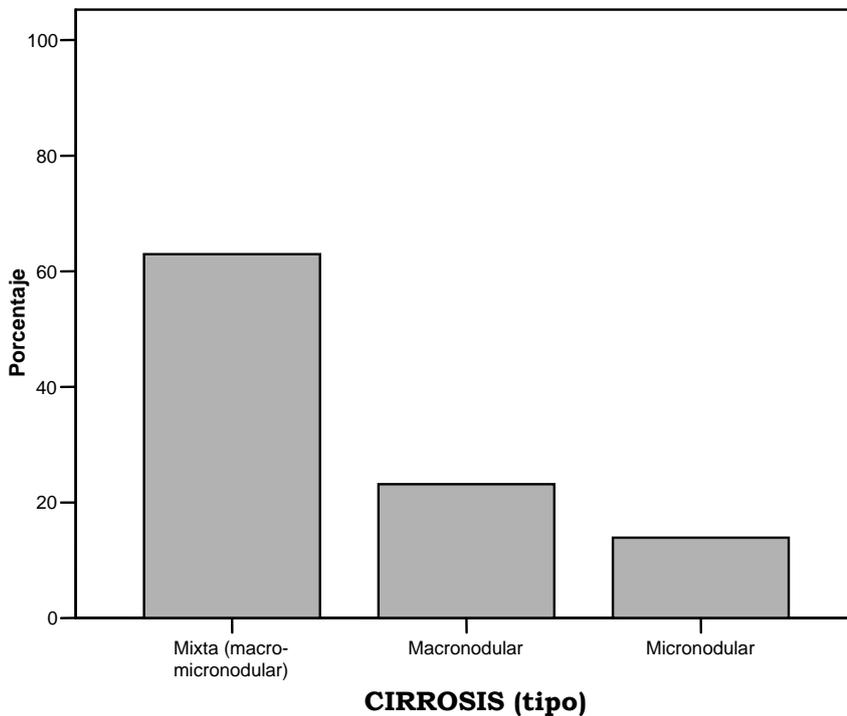


**Figura 12.- Hígado: cirrosis macro y micronodular. HE 20x**

En nuestra serie existen 49 casos de cirrosis micro-macronodular asociados a un origen viral (virus de la hepatitis B y/o C, y/o citomegalovirus), 13 casos asociados a un origen etílico y 6 casos a un origen viral y etílico. La cirrosis macronodular es la segunda forma en frecuencia, con 15 casos asociados a origen viral, 3 casos a origen etílico y 7 casos a un origen viral y etílico. Y por último, la cirrosis micronodular, con 9 casos de origen viral, 4 de origen etílico y 2 de origen viral y etílico. (Tabla 10) (Gráfico 10)

**Tabla 10.- CIRROSIS (tipo)**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Mixta (macro-micronodular)	68	59,6	63,0	63,0
	Macronodular	25	21,9	23,1	86,1
	Micronodular	15	13,2	13,9	100,0
	Total	108	94,7	100,0	
Perdidos	Sistema	6	5,3		
	Total	114	100,0		

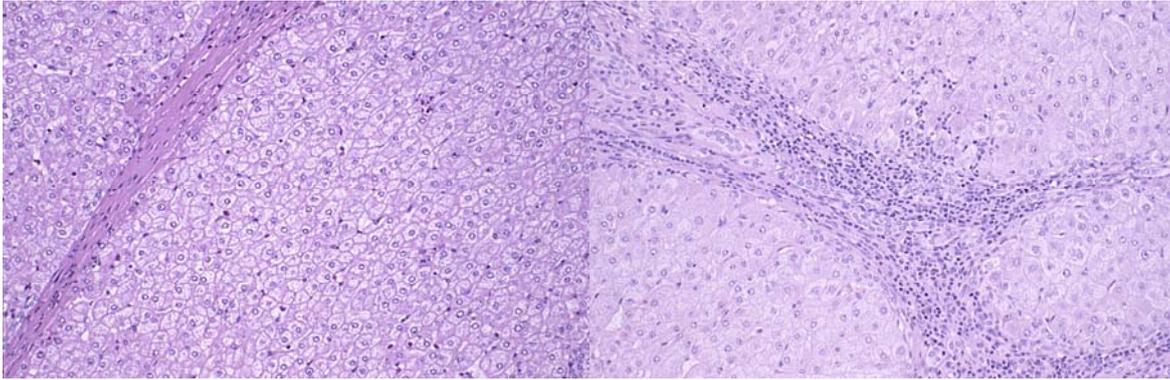
**Gráfico 10.- CIRROSIS (tipo)**

La **actividad histológica del hígado cirrótico** comprende distintas formas de inflamación y daño de las células hepáticas.

La cirrosis de actividad leve corresponde a la segunda forma en frecuencia (46,4 %), existiendo 52 casos en nuestro estudio. En estos casos existe una zona de necrosis hepática que afecta a la totalidad de un acino, extendiéndose desde un espacio porta a dos venas centrolobulillares (Fig. 13).

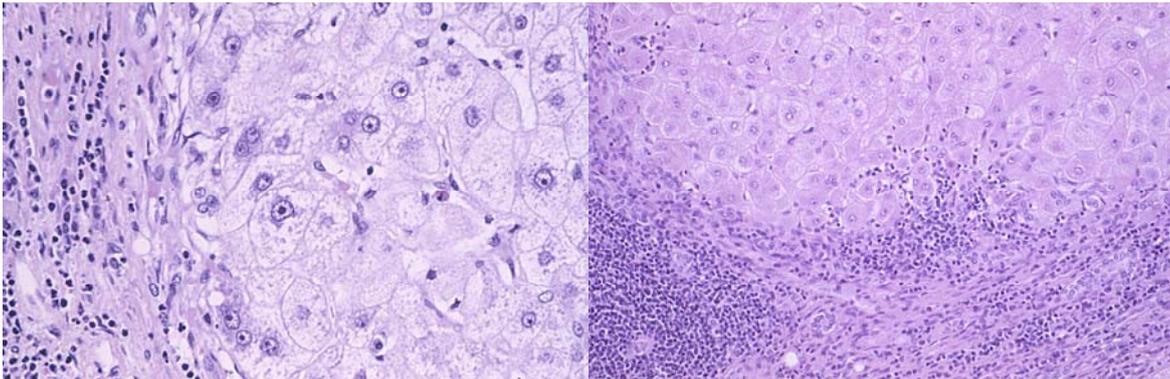
La cirrosis de actividad moderada es la más frecuente con un 49,1 %, que equivale a 55 casos. En esta forma de cirrosis la necrosis periportal o centrolobulillar afecta a regiones localizadas a distancia del eje vascular nutricional (Fig. 14 y 15).

Y por último, la cirrosis de actividad intensa, con 5 casos en nuestro estudio, siendo un 4,5 % del total de pacientes. En ésta los septos fibrosos se extienden a partir de los espacios porta y centrolobulillares para unirse separando el parénquima hepático (Fig. 16, 17 y 18).



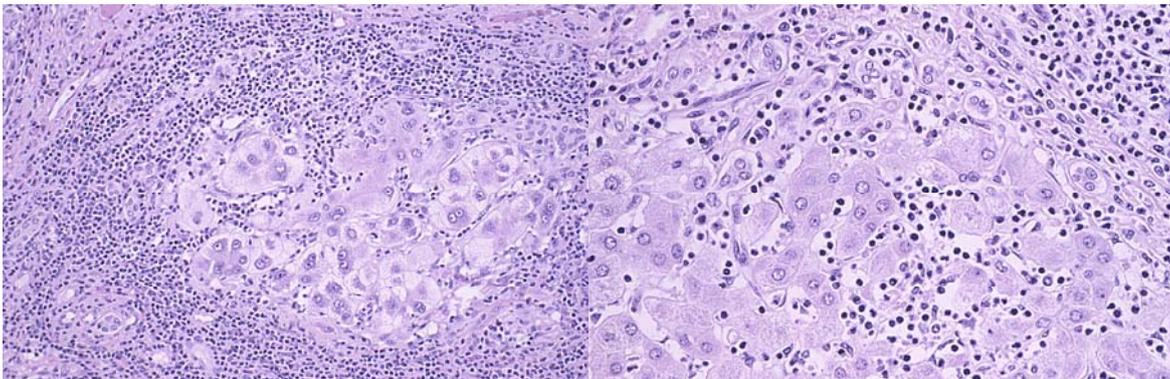
**Figura 13**

**Figura 14**



**Figura 15**

**Figura 16**



**Figura 17**

**Figura 18**

**Figura 13.- Hígado: cirrosis con mínima actividad. HE 250x**

**Figura 14.- Hígado: cirrosis con moderada actividad. HE 250x**

**Figura 15.- Hígado: cirrosis con moderada actividad. HE 400x**

**Figura 16.- Hígado: cirrosis con marcada actividad. HE 250x**

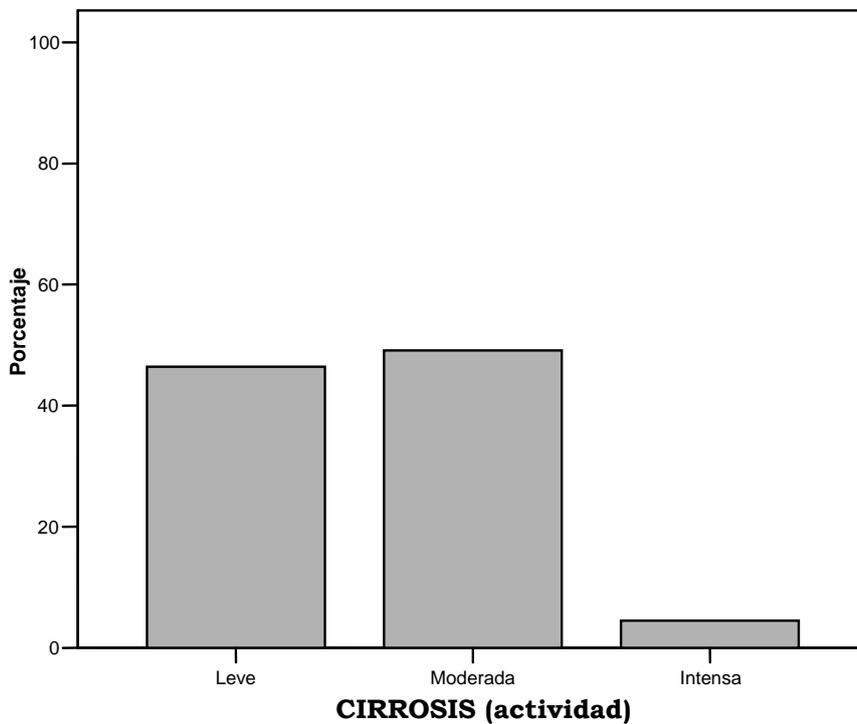
**Figura 17.- Hígado: cirrosis con marcada actividad. HE 250x**

**Figura 18.- Hígado: cirrosis con marcada actividad. HE 400x**

La regeneración inducida por la necrosis y no dirigida por la trama normal destruida acentúa estas modificaciones. De manera que en la cirrosis constituida se observan pequeños nódulos diseminados en la esclerosis, asociación de nódulos pequeños y grandes, o incluso amplias zonas separadas o limitadas por delgados tabiques fibrosos. (Tabla 11) (Gráfico 11)

**Tabla 11.- CIRROSIS (actividad)**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos Leve	52	45,6	46,4	46,4
Moderada	55	48,2	49,1	95,5
Intensa	5	4,4	4,5	100,0
Total	112	98,2	100,0	
Perdidos Sistema	2	1,8		
Total	114	100,0		

**Gráfico 11.- CIRROSIS (actividad)**

A nivel del hígado se observan distintas características histológicas que pueden relacionarse con el **origen de la cirrosis y del CHC**.

1. La **cirrosis post-hepatítica** corresponde a la primera forma en frecuencia en nuestra serie. Está en relación con los virus productores de hepatitis B y no A no B.

Hay 69 casos de cirrosis post-hepatitis C, que corresponden a un 61,6 % del total de pacientes estudiados. Es el virus de la hepatitis más frecuentemente productor de cirrosis en nuestra serie.

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) se caracteriza por un curso silente en la mayoría de nuestros pacientes, con una alta tasa de persistencia viral, y potencial para desarrollar el empeoramiento de la enfermedad hepática (cirrosis, hepatocarcinoma).

Histológicamente, la hepatitis crónica por VHC comienza de forma sutil, con poco daño del parénquima hepático (inflamación focal y apoptosis hepatocitaria).

La histopatología de nuestros casos es característica, con un grado leve de necroinflamación. El infiltrado portal es rico en linfocitos, formando con frecuencia agregados linfoides, y con presencia de folículos con centros germinales prominentes. Los folículos no son exclusivos de la hepatitis C, también se pueden observar en la hepatitis B, en la hepatitis autoinmune y en la cirrosis biliar primaria. Aunque son llamativamente prominentes en nuestros casos de hepatitis C.

Las lesiones de los conductos biliares interlobulares son frecuentes en nuestros pacientes. Lo que se observa con más frecuencia consiste en un infiltrado linfocitario entre los colangiocitos, con distintos grados de vacuolización, y estratificación de las células de la pared del conducto biliar. La lesión de los conductos biliares más pronunciada se caracteriza por hinchazón y poliestratificación de las células del conducto biliar, con

un infiltrado de linfocitos y de grandes células mononucleares, y con preservación de la membrana basal del conducto.

Las lesiones lobulares comprenden un gran número de cuerpos acidófilos (apoptóticos).

Con frecuencia se observa esteatosis leve-moderada, de tipo macrovesicular (27 casos del total de pacientes del estudio).

Los hepatocitos periportales contienen grupos de citoplasma eosinófilo (del tipo cuerpos de Mallory), observándose 14 casos en nuestra serie. El infiltrado linfocitario forma series en fila india a lo largo de los sinusoides.

Las lesiones venosas son parecidas a una endotelitis. (Tabla 12)

En un bajo número de casos (3 pacientes de la serie) se observan granulomas epitelioides, en relación principalmente con el tratamiento con  $\alpha$ -interferón.

La cirrosis post-hepatitis C presenta pérdida de conductos biliares o un bajo grado de ductopenia.

En algunos casos se observa presencia de hierro, en ausencia de transfusión sanguínea o abuso de alcohol.

---

El segundo tipo en frecuencia de virus de la hepatitis, productor de cirrosis, es el B (VHB). En nuestra serie tenemos 26 casos de cirrosis post-hepatitis B, es decir, un 21,5 % del total de pacientes incluidos en el estudio.

El virus de la hepatitis B produce, en algunos estadios de la infección, marcadores que lo permiten reconocer rápidamente al microscopio óptico. Tales marcadores son los “hepatocitos en vidrio esmerilado” y los “núcleos arenosos”.

En nuestra serie encontramos 18 casos de infección por VHB con “hepatocitos en vidrio esmerilado”, que son células del parénquima hepático con todo su citoplasma o parte de éste más pálido o finamente granular. Las áreas “en vidrio esmerilado” se separan de la membrana celular por un halo claro, el cual es un artefacto realmente. La apariencia en vidrio esmerilado es debida a una hipertrofia del retículo endoplásmico liso, el cual desplaza a las demás organelas citoplasmáticas a la periferia de la célula. El retículo endoplásmico liso contiene abundantes estructuras filamentosas de HBsAg en sus cisternas, lo que le confiere esa hipertrofia.

Los “núcleos arenosos” son núcleos hepatocitarios con una apariencia finamente granular, eosinofílica clara, de una gran parte central del núcleo. Esto es debido a la acumulación masiva de HBcAg.

Los hallazgos clínicos, histopatológicos e inmunohistoquímicos varían durante el curso de la enfermedad de nuestros pacientes. Una primera fase revela sólo un mínimo daño hepatocitario e inflamación. Inmunohistoquímicamente, la fase de replicación viral se caracteriza por la localización nuclear y citoplasmática de HBcAg y HBeAg, los cuales también se localizan en las membranas hepatocitarias. HBsAg se localiza en el citoplasma de algunos hepatocitos y en la membrana de numerosas células hepáticas, lo que le da un patrón en panal de abeja.

La segunda fase se caracteriza por una baja replicación viral y por una limpieza inmune de los hepatocitos: fase de eliminación viral. La biopsia hepática revela más lesiones necroinflamatorias, incluyendo necrosis lítica confluyente de variable extensión en los casos más severos. Inmunohistoquímicamente, hay tinción nuclear, citoplasmática y de membrana para HBcAg. HBsAg es positivo débilmente en el citoplasma de algunos hepatocitos, asociado a un patrón de tinción membranoso. HBeAg revela tinción nuclear y citoplasmática.

La tercera fase o de integración viral presenta sólo mínimas anomalías histológicas. Desarrollando posteriormente cirrosis. Se acumula HBsAg en grupos de hepatocitos, dando una apariencia a las células en vidrio esmerilado, y tiñendo la periferia de los hepatocitos. HBcAg está ausente.

La cirrosis, presente en la fase de integración viral, inicialmente es de tipo micronodular, progresando a macronodular con el tiempo.

La infección combinada de VHB y VHC incrementa la severidad de las lesiones histológicas del hígado. Existen 4 casos de coinfección B y C, es decir, un 3,5 % del total de pacientes del estudio.

**2. La cirrosis alcohólica** se caracteriza por la presencia de esteatosis.

Nosotros tenemos 35 casos con esteatosis, es decir, un 30,7 % del total de pacientes de esta serie. Corresponde a la segunda forma en frecuencia de nuestro estudio. (Tabla 12) (Gráfico 12)

Es más frecuente en tumores menores de 2 cm de diámetro, disminuyendo la frecuencia cuando aumenta el tamaño tumoral.

En general, el patrón más frecuente de la esteatosis es el macrovesicular, en el que una gran vacuola distiende el hepatocito y desplaza su núcleo. La esteatosis microvesicular es más infrecuente, en ésta el hepatocito tiene su citoplasma ocupado por múltiples vacuolas de pequeño tamaño. En cambio el patrón más frecuente en la cirrosis alcohólica es el micronodular.

En los estadios tempranos, la esteatosis en la hepatitis afecta a la zona centrolobulillar. Normalmente está presente en todos los lóbulos hepáticos. Son varias las características más esenciales de la esteatosis en la hepatitis que presentan nuestros casos. La primera es el daño celular,

reflejado por la existencia de hepatocitos balonizados con o sin “cuerpos de Mallory”, y la muerte hepatocitaria por necrosis y/o apoptosis. La segunda es la presencia de un infiltrado inflamatorio compuesto predominantemente, pero no de forma exclusiva, por neutrófilos polimorfonucleares. La tercera es la fibrosis pericelular, acompañada de fibrosis perivenular y lesiones veno-oclusivas. Una minoría de casos se caracteriza por áreas centrolobulillares confluentes donde el parénquima está reemplazado por fibrosis y puentes centro-centrales de fibrosis (“necrosis hialina esclerosante”); nosotros encontramos en nuestra serie un sólo caso (0,9 %).

Los hepatocitos balonizados contienen los “cuerpos de Mallory”: inclusiones perinucleares, homogéneas, eosinofílicas, de forma y tamaño variables. Sólo en 21 casos se observan con claridad cuerpos de Mallory (18,4 % del total de casos de la serie, 60 % del total de casos con esteatosis). (Tabla 12) (Gráfico 12)

Son estructuras complejas compuestas de agregados de polipéptidos hiperfosforilados que incluyen las citoqueratinas 7, 18 y 19, junto a ubiquitina, y distintas proteínas (de alto peso...). Ayudan las técnicas de inmunohistoquímica de las citoqueratinas o la ubiquitina. En ocasiones, los granulocitos neutrófilos rodean a los hepatocitos que contienen cuerpos de Mallory, dando una imagen de “satelitosis”. Macrófagos y linfocitos también están presentes en algunos casos.

Las megamitocondrias se observan en un sólo caso (0,9 % del total de casos de nuestro estudio, 0,35 % del total de casos con esteatosis). Aparecen como inclusiones de variable tamaño eosinofílicas, PAS-diestasa negativas, con forma redonda, oval o de cigarro. (Tabla 12)

En un caso está presente la formación de granulomas. Éstos contienen macrófagos, ocasionalmente linfocitos, eosinófilos, y a veces células gigantes.

La fibrosis es una característica constante de la esteatosis en la hepatitis alcohólica. Aparece con distintos patrones. El más frecuente en nuestros casos es el pericelular o perisinusoidal. También la fibrosis puede envolver la vena central, resultando en un adelgazamiento de su pared (fibrosis perivenular). Para su adecuada identificación hemos empleado técnicas de colágeno.

En los casos graves de esteatosis en la hepatitis alcohólica, la luz de las venas centrales está disminuida u ocluida por una fibrosis subendotelial. La fibrosis se va extendiendo a la perifería lobulillar, y los septos fibrosos y los puentes necróticos empiezan a unir venas centrales con tractos portales, obscureciendo la topografía lobular y, junto con la regeneración del parénquima, dan paso a la cirrosis.

La cirrosis de origen alcohólico es con mayor frecuencia en nuestro estudio de tipo micronodular, observándose una densa fibrosis que borra la estructura, esteatosis y oclusiones de la vena centrolobulillar.

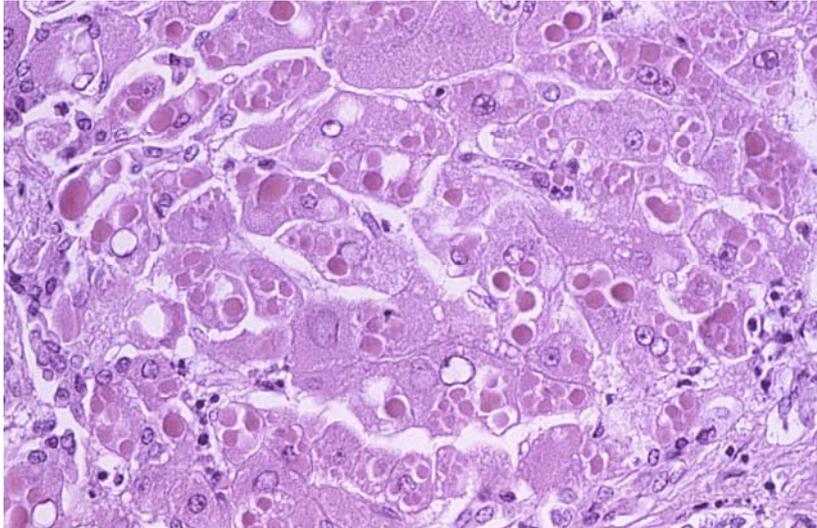
**3.** En un caso de nuestra serie (0,9 %) existe coinfección de virus de la hepatitis B y C, y **citomegalovirus**.

Histológicamente se observan en nuestro caso microabscesos de neutrófilos dispersos en el parénquima hepático. Los microgranulomas se observan con frecuencia. Ocasionalmente hay focos de inflamación lobular. También se observa anisocitosis, anisocariosis, hipercromatismo nuclear y aumento del número de mitosis.

Las inclusiones virales se ven en el citoplasma y/o núcleo de los hepatocitos infectados (normalmente vecinos a las lesiones inflamatorias), y con menos frecuencia en el epitelio de los conductos biliares o en las células mesenquimales.

**4.** El **déficit de  $\alpha$ 1-antitripsina** está presente en un caso de nuestra serie (0,9 %).

Se reconoce por la existencia de inclusiones hepatocitarias de esta glicoproteína; que son eosinofílicas, PAS positivas y PAS diastasa-resistentes. Se sitúan en los hepatocitos periportales (Fig. 19).



**Figura 19.- Hígado: Déficit de  $\alpha$ 1-antitripsina. Cuerpos hialinos. HE 400x**

Se observan células gigantes en el parénquima hepático, reacción ductular, y fibrosis. A veces con disminución de los conductos biliares interlobulares.

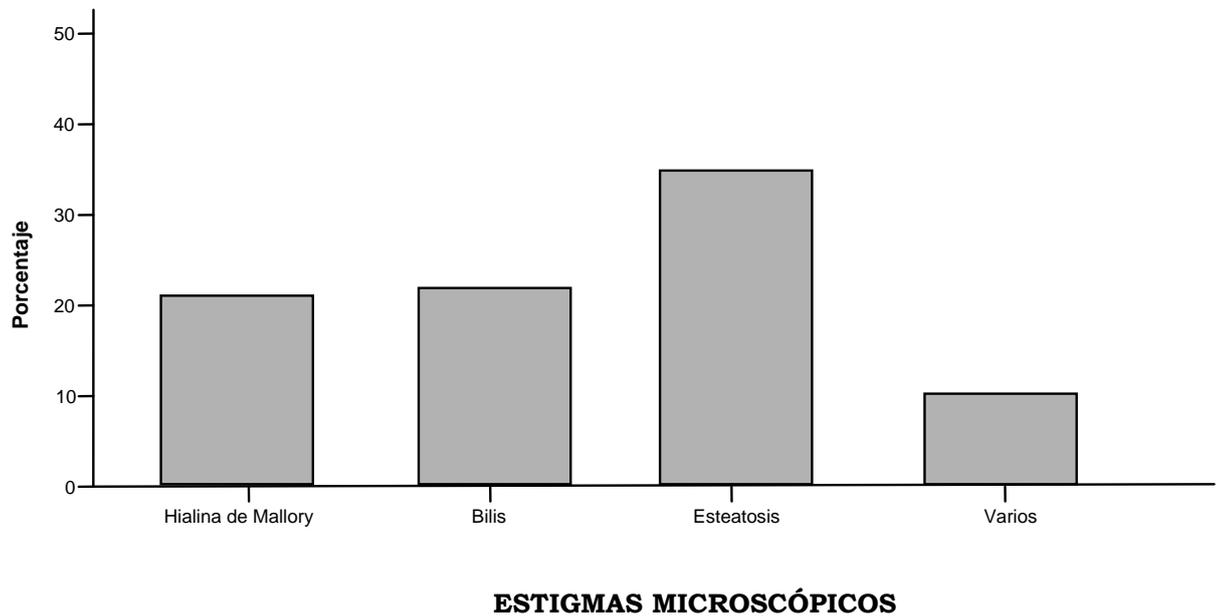
5. La **tirosinemia** es una forma crónica de un error congénito del metabolismo. Existe un caso en nuestra serie con este trastorno (0,9 %).

El cuadro histológico consiste en un severo éstasis de la bilirrubina, con depósitos biliares en túbulos pseudoglandulares de hepatocitos, acompañados de esteatosis.

Además existe depósito de hierro en el parénquima hepático, hematopoyesis extramedular, y focos o nódulos de regeneración del parénquima.

**Tabla 12.- ESTIGMAS MICROSCÓPICOS**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Hialina de Mallory	2	1,8	2,3	2,3
	H. de Mallory + Bilis	2	1,8	2,3	4,5
	Bilis	7	6,1	8,0	12,5
	Bilis + Cél. gigantes	1	,9	1,1	13,6
	Cél. binucleadas	1	,9	1,1	14,8
	Cél. gigantes	2	1,8	2,3	17,0
	Esteatosis	29	25,4	33,0	50,0
	Esteatosis + Bilis	14	12,3	15,9	65,9
	Esteatosis + Cél claras	1	,9	1,1	67,0
	Esteatosis + Cél. gigantes	2	1,8	2,3	69,3
	Esteatosis + Granulomas	3	2,6	3,4	72,7
	Esteatosis + H. de Mallory	16	14,0	18,2	90,9
	Esteatosis + H. de Mallory + Megamitocondrias	1	,9	1,1	92,0
	Granulomas esclerosantes calcificados	1	,9	1,1	93,2
	Histiocitos	1	,9	1,1	94,3
	Inclusiones intranucleares	5	4,4	5,7	100,0
	Total	88	77,2	100,0	
Perdidos	Sistema	26	22,8		
	Total	114	100,0		

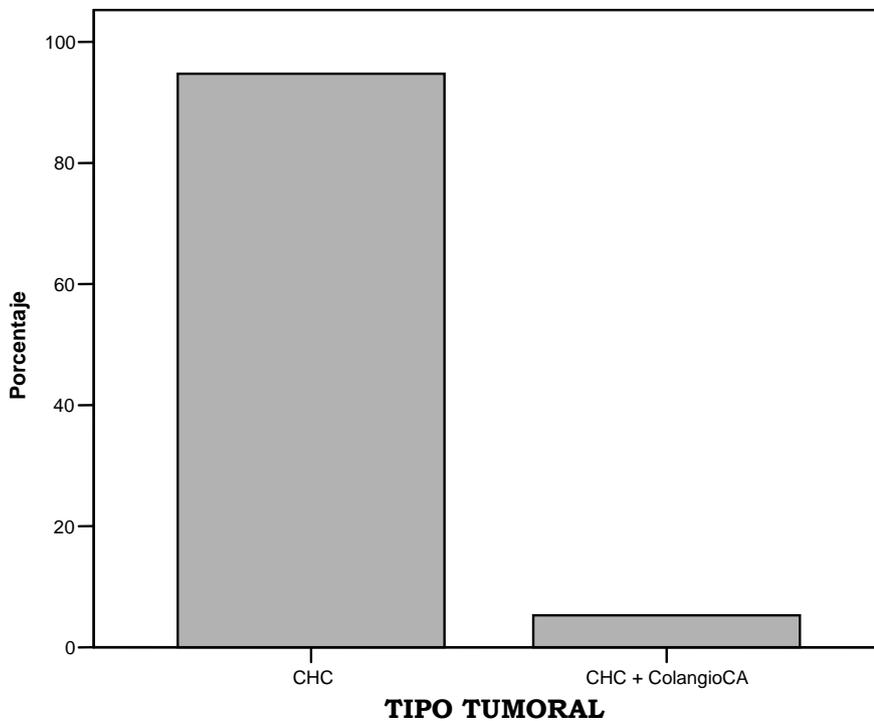
**Gráfico 12.- ESTIGMAS MICROSCÓPICOS**

Centrándonos en los **tipos tumorales** que presentan los pacientes cirróticos de nuestro estudio, observamos dos más frecuentes: el carcinoma hepatocelular y el colangiocarcinoma.

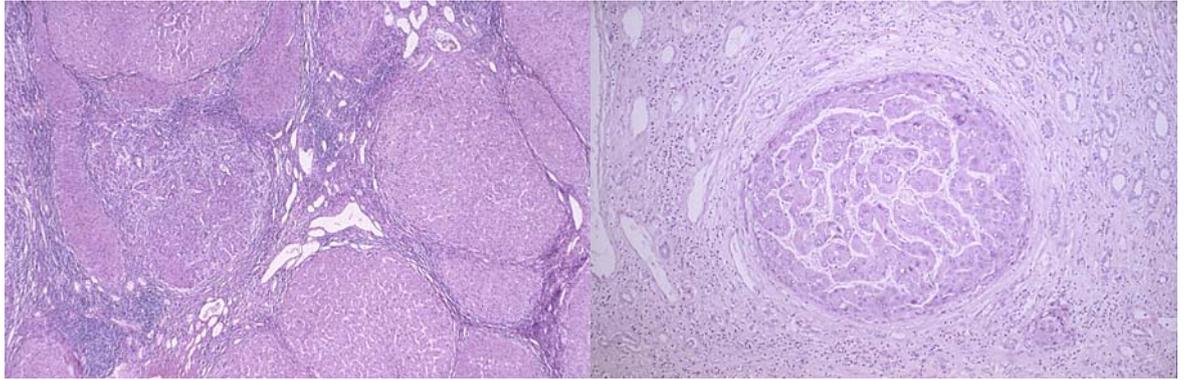
El **carcinoma hepatocelular** (CHC) es con diferencia el más frecuente, existiendo 114 casos, es decir, está presente en el total de pacientes de la serie. De estos 114 casos, seis están asociados a colangiocarcinoma (colangioCA). (Tabla 13) (Gráfico 13)

**Tabla 13.- TIPO TUMORAL**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	CHC	108	94,7	94,7	94,7
	CHC + ColangioCA	6	5,3	5,3	100,0
	Total	114	100,0	100,0	

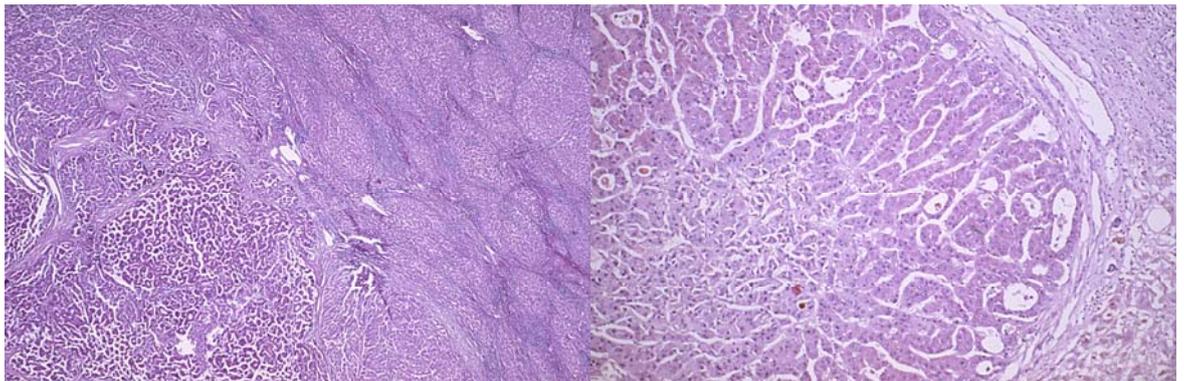
**Gráfico 13.- TIPO TUMORAL**

Podemos observar casos de hepatocarcinoma de pequeño tamaño (Fig. 20 y 21), de mediano tamaño (Fig. 22) y de gran tamaño (Fig. 23). A veces, con una pseudocápsula que envuelve el nódulo tumoral (Fig. 24 y 25).



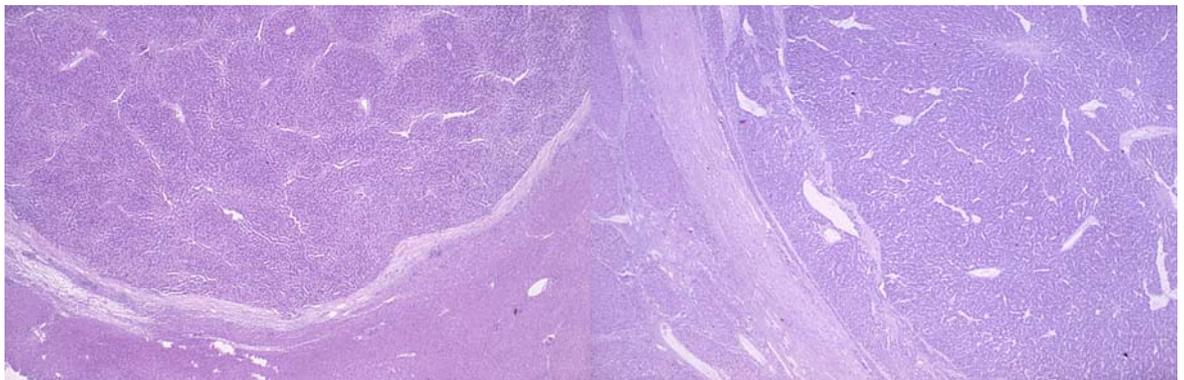
**Figura 20**

**Figura 21**



**Figura 22**

**Figura 23**



**Figura 24**

**Figura 25**

**Figura 20.- Hígado: Hepatocarcinoma. Nódulo de pequeño tamaño. HE 40x**

**Figura 21.- Hígado: Hepatocarcinoma. Nódulo muy pequeño. HE 100x**

**Figura 22.- Hígado: Hepatocarcinoma. Nódulo de tamaño medio. HE 100x**

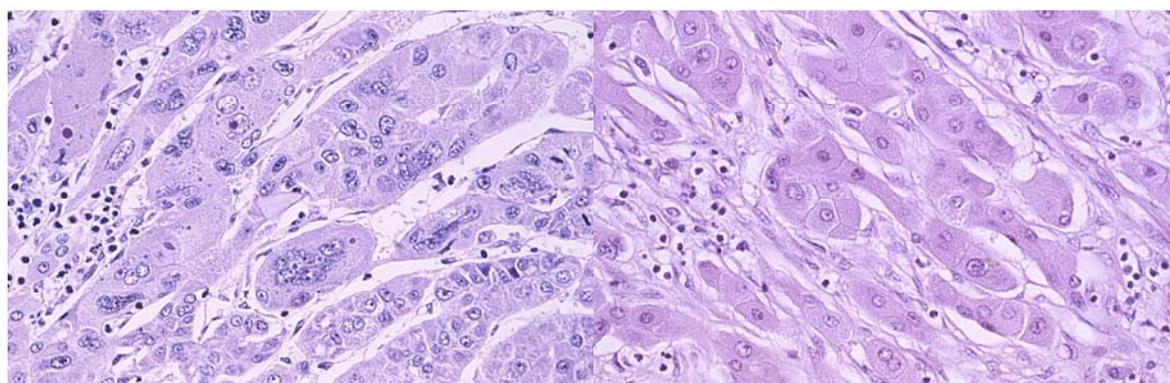
**Figura 23.- Hígado: Hepatocarcinoma. Nódulo grande. HE 20x**

**Figura 24.- Hígado: Hepatocarcinoma. Pseudocápsula conjuntiva. HE 20x**

**Figura 25.- Hígado: Hepatocarcinoma. Pseudocápsula conjuntiva. HE 20x**

- El CHC tiene varios **patrones histológicos** de crecimiento.

El patrón trabecular es el patrón más frecuente en nuestra serie con 107 casos (93,85 % del total de pacientes) (Fig. 26 y 27).



**Figura 26**

**Figura 27**

**Figura 26.- Hígado: Hepatocarcinoma trabecular. Trabéculas gruesas. HE 400x**

**Figura 27.- Hígado: Hepatocarcinoma trabecular. Trabéculas delgadas. HE 400x**

Lo habitual es que se presenten varios patrones asociados entre sí. Un patrón puro trabecular sólo lo hemos encontrado en 17 casos, es decir, un 14,9 % del total. En 41 casos se asocia sólo con el patrón acinar (36 %). En 33 casos se asocia sólo con un patrón sólido (28,9 %). En 14 casos se asocia con los patrones sólido y acinar (12,3 %). Por último, en 2 casos se asocia a los patrones adenoide y acinar (1,8 %). (Tabla 14)

**Tabla 14.- ESTRUCTURA TUMORAL**

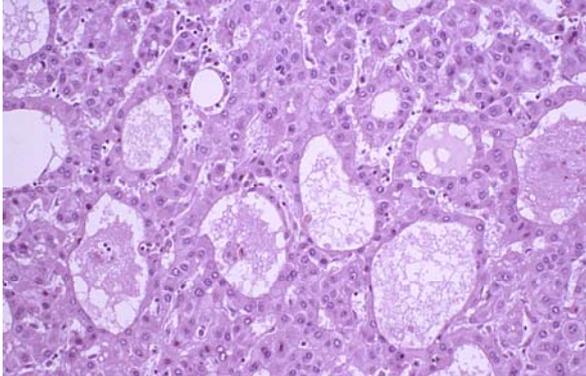
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Válidos			
Sólido	4	3,5	3,5
Sólido acinar	1	,9	4,4
Sólido adenoide	1	,9	5,3
Sólido con células claras	1	,9	6,1
Sólido trabecular	33	28,9	35,1
Sólido trabéculo-acinar	14	12,3	47,4
Trabecular	17	14,9	62,3
Trabéculo-acinar	41	36,0	98,2
Trabéculo-adeno-acinar	2	1,8	100,0
Total	114	100,0	

Este patrón es el más frecuente en tumores bien y moderadamente diferenciados. Consiste en trabéculas de varias capas celulares, sin apenas estroma entre ellas, con sinusoides tapizados por células endoteliales, que carecen de células de Kupffer. Los tumores bien diferenciados tienen un patrón de trabéculas delgadas, que aumentan de espesor con la des-diferenciación del tumor. Los espacios sinusoidales pueden estar dilatados, con distintos grados de peliosis en CHC avanzados.

El patrón acinar o pseudoglandular es el segundo patrón arquitectural en frecuencia (Fig. 28).

Existen 58 casos de este patrón (50,87 % del total de la serie), todos ellos en unión con otros patrones, ninguno como único patrón. De éstos, 41 están presentes junto al patrón trabecular (36 %). 14 casos se asocian a los patrones sólido y trabecular (12,3 %). Dos casos en unión con los

patrones adenoide y trabecular (1,8 %). Y un caso en unión al patrón sólido (0,9 %). (Tabla 14)



**Figura 28- Hígado: Hepatocarcinoma. Estructura acinar. HE 250x**

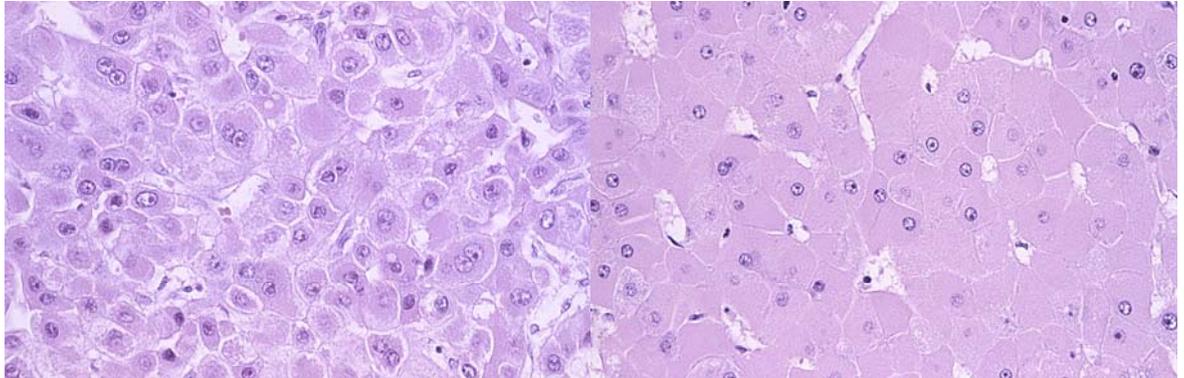
En este patrón, las células se disponen formando estructuras pseudoglandulares de una capa de células tumorales, ocasionalmente distendidas, y espacios quísticos en los que se proyectan papilas. Las pseudoglándulas contienen con frecuencia fluidos proteináceos PAS positivos, pero que no tiñen con azul alcian o mucicarmin. Se pueden reconocer canaliculos con o sin bilis.

Los CHC mejor diferenciados tienen unas estructuras glandulares menores que los tumores moderadamente diferenciados.

Por último, el patrón sólido es el menos frecuente (Fig. 29 y 30).

Representa el 47,4 % del total, con 54 casos. Sólo en 4 casos se presenta de forma aislada (3,5 %), en el resto se asocia a distintos patrones arquitecturales. 33 casos se asocian al patrón trabecular (28,9 %). 14 casos se asocian a los patrones trabecular y acinar (12,3 %). En un caso

se asocia a patrón acinar, en otro caso a patrón adenoide y en otro caso a patrón de células claras. (Tabla 14)



**Figura 29**

**Figura 30**

**Figura 29.- Hígado: Hepatocarcinoma. Estructura sólida. HE 400x**

**Figura 30.- Hígado: Hepatocarcinoma sólido. Estructura en mosaico. HE 400x**

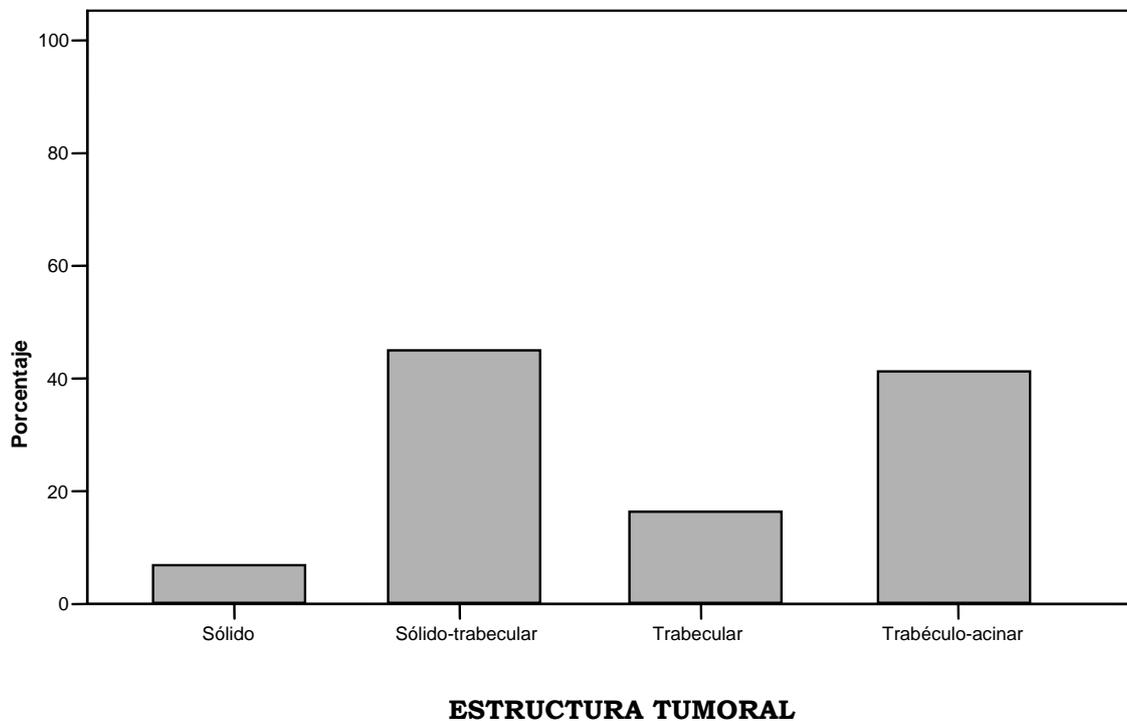
En éste se ha perdido todo dibujo trabecular o tubular. Los espacios vasculares tipo-sinusoide son inconspicuos y forman hendiduras, lo que le da esa apariencia sólida.

Esquemmatizando los patrones arquitecturales tumorales.

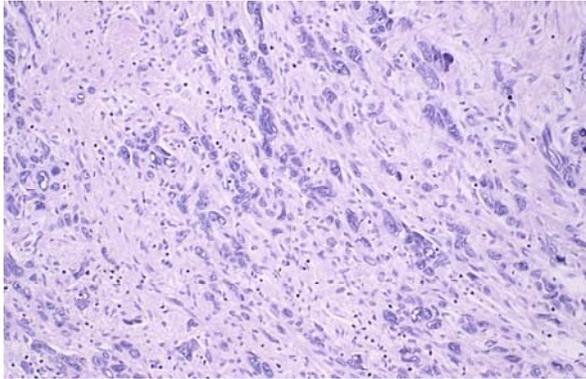
En nuestra serie tenemos como 3 grupos más frecuentes, con mayor número de casos, en primer lugar el patrón sólido-trabecular con 47 casos, en segundo lugar el patrón trabéculo-acinar con 43 casos, en tercer lugar el patrón trabecular con 17 casos, y por último, el patrón sólido con 7 casos. (Tabla 15) (Gráfico 14)

**Tabla 15.- ESTRUCTURA TUMORAL (resumida)**

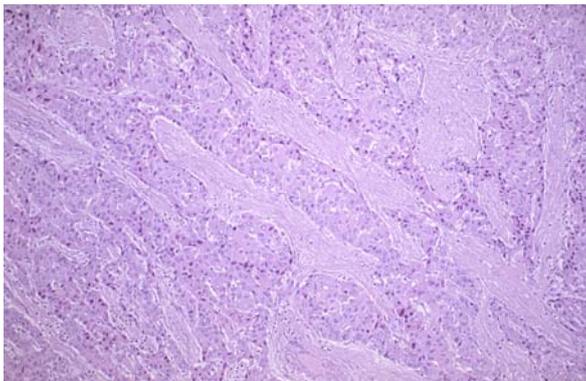
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Válidos SOLIDO	7	6,1	6,1
SOLIDO-TRABECULAR	47	41,2	47,4
TRABECULAR	17	14,9	62,3
TRABECULO-ACINAR	43	37,7	100,0
Total	114	100,0	

**Gráfico 14.- ESTRUCTURA TUMORAL**

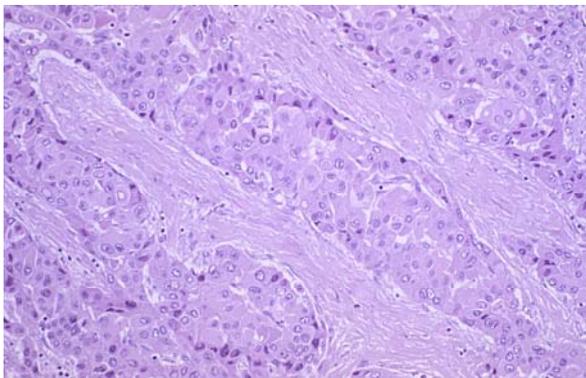
Existen formas de hepatocarcinoma como la variante esclerosante (Fig. 31) o la fibrolamelar (Fig. 32 y 33).



**Figura 31.- Hígado: Hepatocarcinoma esclerosante. HE 250x**



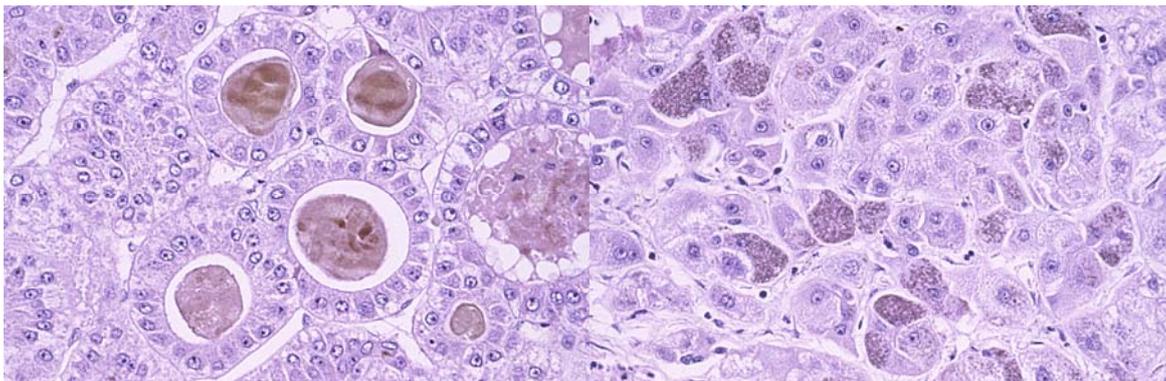
**Figura 32.- Hígado: Hepatocarcinoma fibrolamelar. HE 100x**



**Figura 33.- Hígado: Hepatocarcinoma fibrolamelar. HE 250x**

- Las **células tumorales** presentes en los CHC de este estudio tienen membranas celulares marcadas, con una cantidad moderada de citoplasma eosinófilo, finamente granular.

Los canaliculos biliares están presentes casi siempre entre las células tumorales. En algunos casos de nuestra serie se halla pigmento biliar en los canaliculos dilatados o en las células tumorales (22 casos, 19,29 % del total de pacientes de nuestra serie) (Fig. 34 y 35). (Tabla 12)



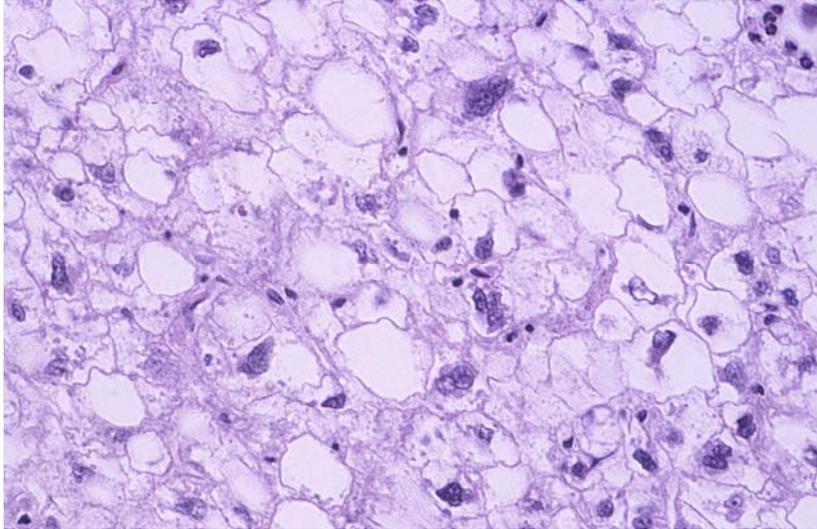
**Figura 34**

**Figura 35**

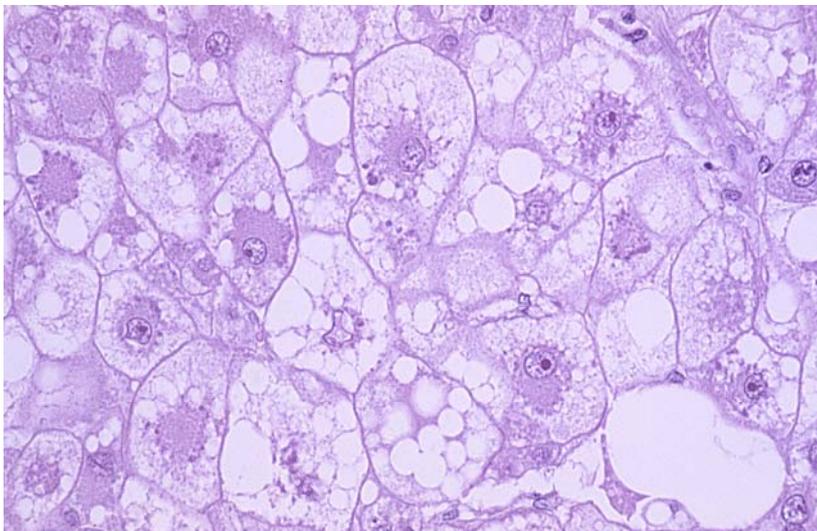
**Figura 34.- Hígado: Hepatocarcinoma. Bilis extracelular en acinos. HE 400x**

**Figura 35.- Hígado: Hepatocarcinoma. Bilis intracelular. HE 400x**

Es frecuente la presencia de esteatosis en los hepatocitos tumorales (Fig. 36 y 37).

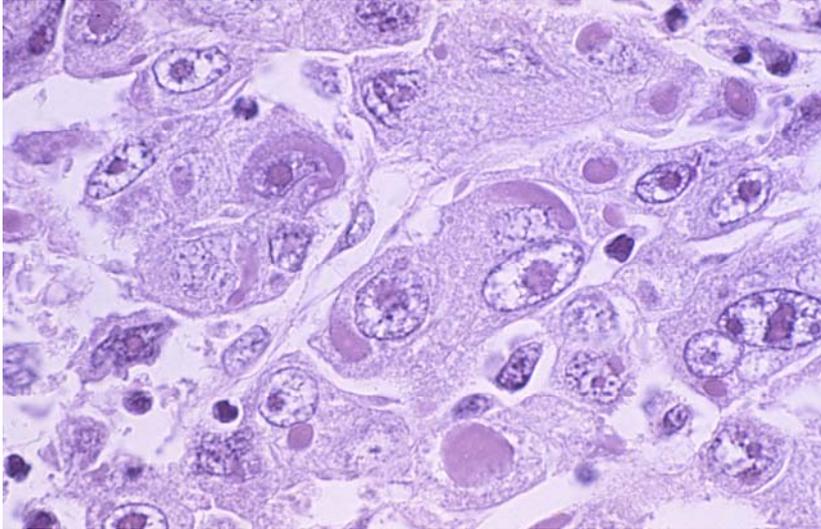


**Figura 36.- Hígado: Hepatocarcinoma. Marcada esteatosis. HE 400x**

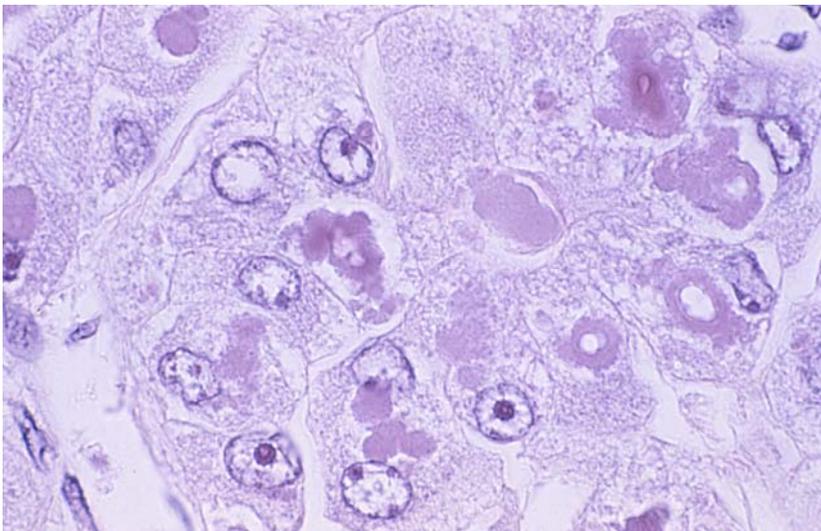


**Figura 37.- Hígado: Hepatocarcinoma. Esteatosis de vacuola pequeña. HE 400x**

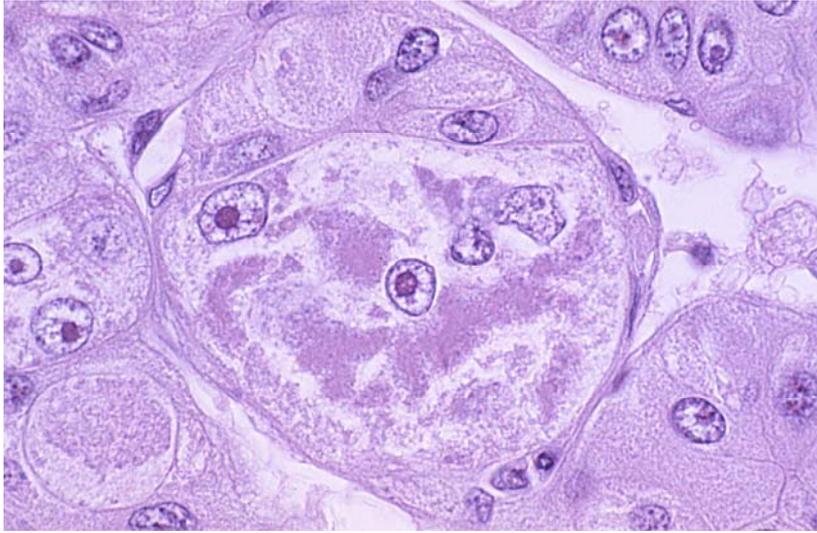
La sustancia Hialina de Mallory se observa en abundantes casos (21) en el interior de las células tumorales (Fig. 38, 39 y 40).



**Figura 38.- Hígado: Hepatocarcinoma. Cuerpos hialinos. HE 1000x**

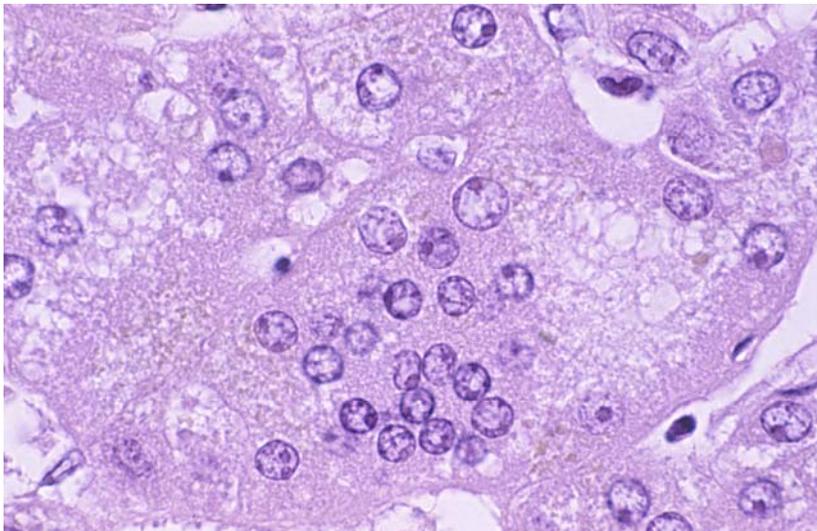


**Figura 39.- Hígado: Hepatocarcinoma. Sustancia hialina de Mallory. HE 1000x**



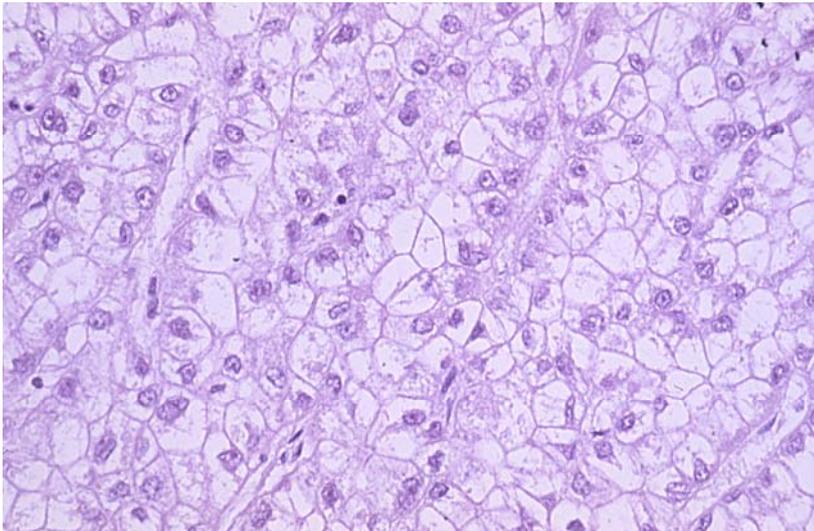
**Figura 40.- Hígado: Hepatocarcinoma. Substancia hialina de Mallory. HE 1000x**

En cinco casos de nuestra serie se observa como peculiaridad la existencia de células gigantes sincitiales (Fig. 41).

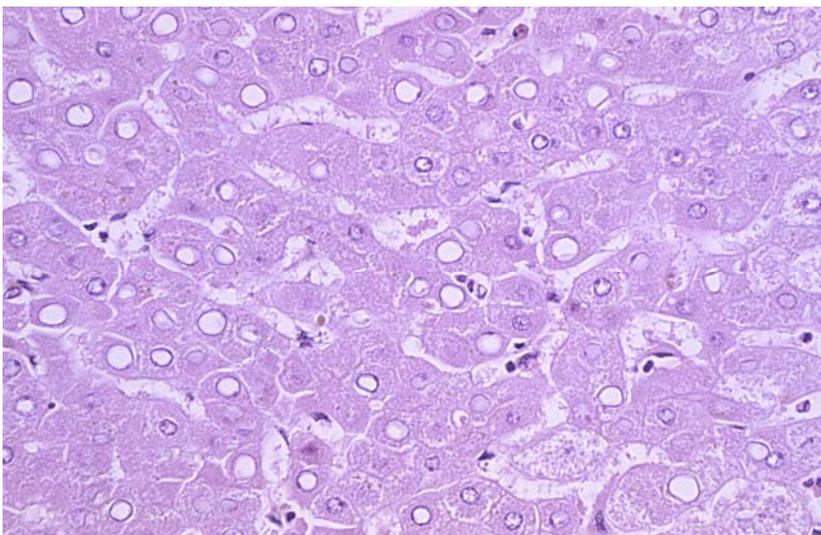


**Figura 41.- Hígado: Hepatocarcinoma. Célula gigante sincitial. HE 1000x**

Una variante citológica es la de células claras (Fig. 42). Son células con un citoplasma claro debido a la acumulación de glicógeno y/o grasa. En el estudio están presentes en un caso (0,9 %). Se observan algunos casos de hepatocarcinoma con degeneración glucogénica nuclear (Fig. 43).



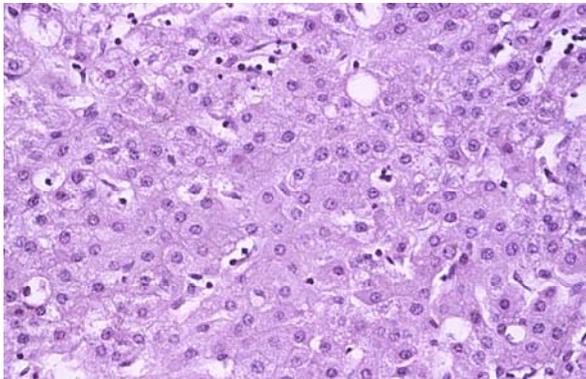
**Figura 42.- Hígado: Hepatocarcinoma de células claras. HE 400x**



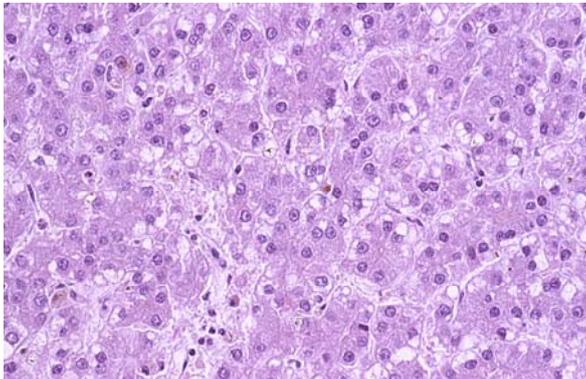
**Figura 43.- Hígado: Hepatocarcinoma. Degeneración glucogénica nuclear. HE 400x**

- Citológicamente existe un **rango amplio de diferenciación** entre unos tumores y otros.

Los tumores citológicamente bien diferenciados son, con más frecuencia, tumores pequeños (menores de 2 cm), diagnosticados en un estadio temprano (24 casos, 21,1 % del total de pacientes) (Fig. 44 y 45).



**Figura 44**



**Figura 45**

**Figura 44.- Hígado: Hepatocarcinoma bien diferenciado. HE 400x**

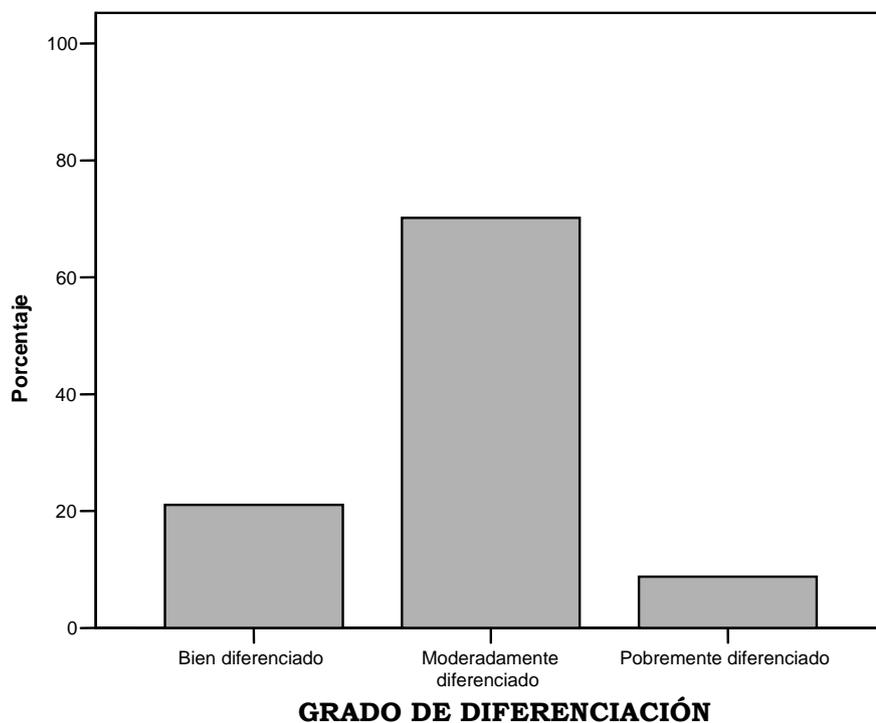
**Figura 45.- Hígado: Hepatocarcinoma bien diferenciado. HE 400x**

En nuestra serie tenemos 24 casos con un buen grado de diferenciación, es decir, un 21,1 % del total de pacientes de este estudio. Es el segundo tipo en frecuencia. (Tabla 16) (Gráfico 15)

**Tabla 16.- GRADO DE DIFERENCIACIÓN**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Válidos Bien diferenciado	24	21,1	21,1
Moderadamente diferenciado	80	70,2	91,2
Pobrementemente diferenciado	10	8,8	100,0
Total	114	100,0	

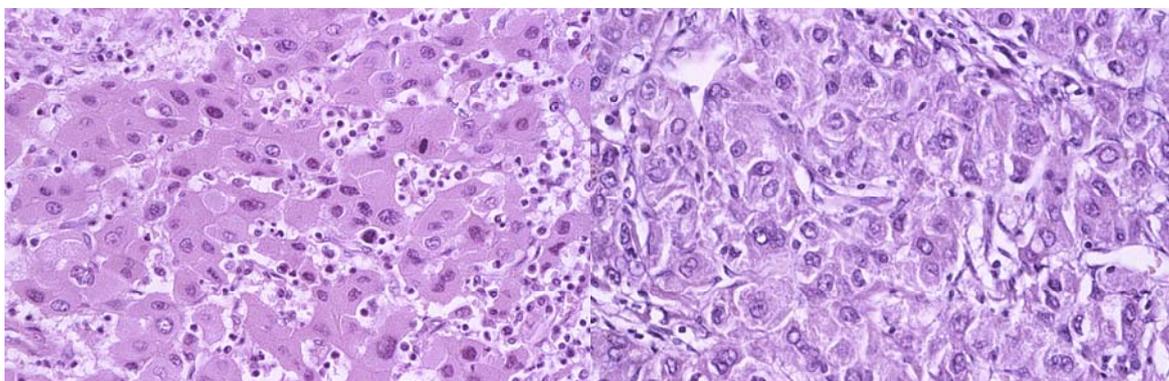
**Gráfico 15.- GRADO DE DIFERENCIACIÓN**



Estos casos se componen de células de mínima atipia y un índice núcleo/citoplasma incrementado, en un patrón de trabéculas delgadas, con frecuentes estructuras acinares o pseudoglandulares y frecuentes cambios grasos.

Si el tumor es mayor de 3 cm el carcinoma bien diferenciado se suele ver sobre todo en la perifería de éste (45 casos en nuestra serie, 39,47 % del total de pacientes estudiados).

Los tumores citológicamente moderadamente diferenciados corresponden a la forma más frecuente en tumores mayores de 3 cm (Fig. 46 y 47).



**Figura 46**

**Figura 47**

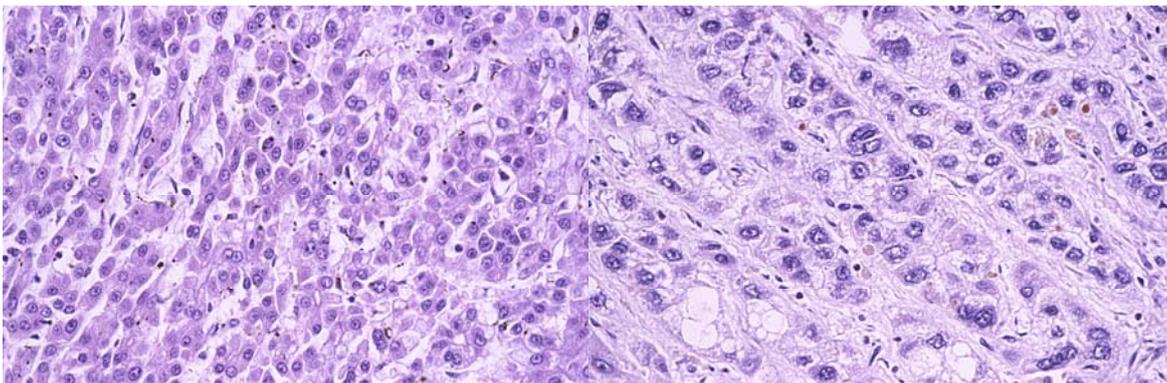
**Figura 46.- Hígado: Hepatocarcinoma moderadamente diferenciado. HE 400x**

**Figura 47.- Hígado: Hepatocarcinoma moderadamente diferenciado. HE 400x**

En nuestra serie hay 80 casos de moderada diferenciación (70,2 %). Es la forma más frecuente en general. (Tabla 16) (Gráfico 15)

Nuestros casos se caracterizan por células tumorales que emergen en trabéculas de 3 o más células de espesor. Las células tumorales tienen un abundante citoplasma eosinófilo y un núcleo redondo con nucleolo marcado. El patrón pseudoglandular es también frecuente, y las pseudoglándulas contienen bilis o material proteináceo.

Los tumores citológicamente pobrementemente diferenciados corresponden al tipo menos frecuente de nuestro estudio, con 10 casos (8,8 % del total) (Fig. 48 y 49). (Tabla 16) (Gráfico 15)



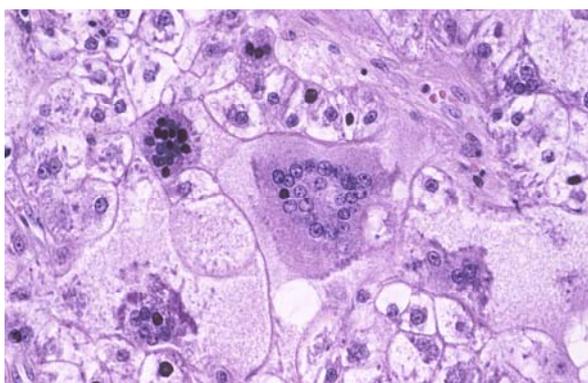
**Figura 48**

**Figura 49**

**Figura 48.- Hígado: Hepatocarcinoma pobrementemente diferenciado. HE 400x**

**Figura 49.- Hígado: Hepatocarcinoma pobrementemente diferenciado. HE 400x**

Estos casos proliferan con un patrón sólido sin espacios sanguíneos de tipo-sinusoide manifiestos, y sólo con vasos sanguíneos en forma de hendidura. Las células neoplásicas muestran un índice núcleo/citoplasma incrementado y frecuente pleomorfismo, incluyendo células tumorales gigantes bizarras (Fig. 50).



**Figura 50.- Hígado: Hepatocarcinoma anaplásico, con células gigantes. HE 400x**

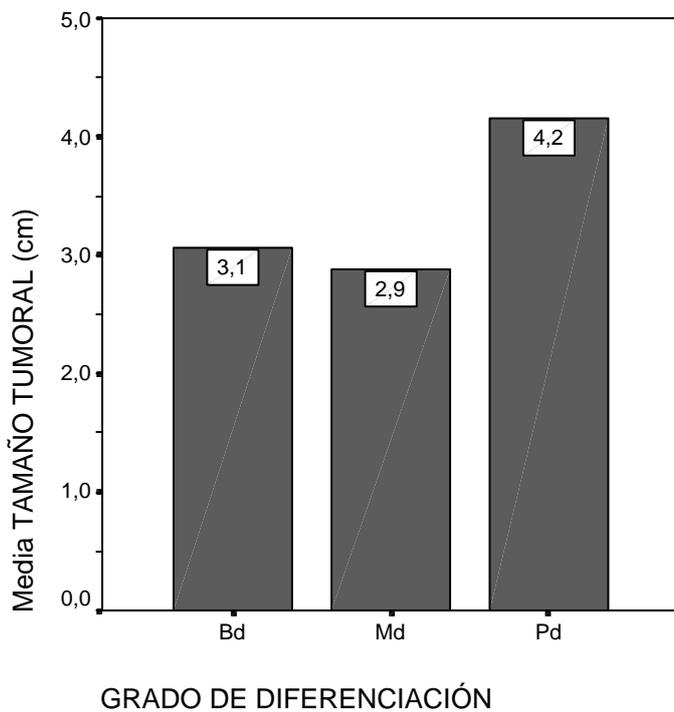
El tamaño medio, según observamos en la Tabla 17, de los tumores pobremente diferenciados es significativamente mayor que el de los moderadamente diferenciados ( $p=0,012$ ) y que el de los bien diferenciados ( $p=0,05$ ). (Tabla 17) (Gráfico 16)

**Tabla 17.- RELACIÓN ENTRE TAMAÑO TUMORAL (cm) Y GRADO DE DIFERENCIACIÓN**

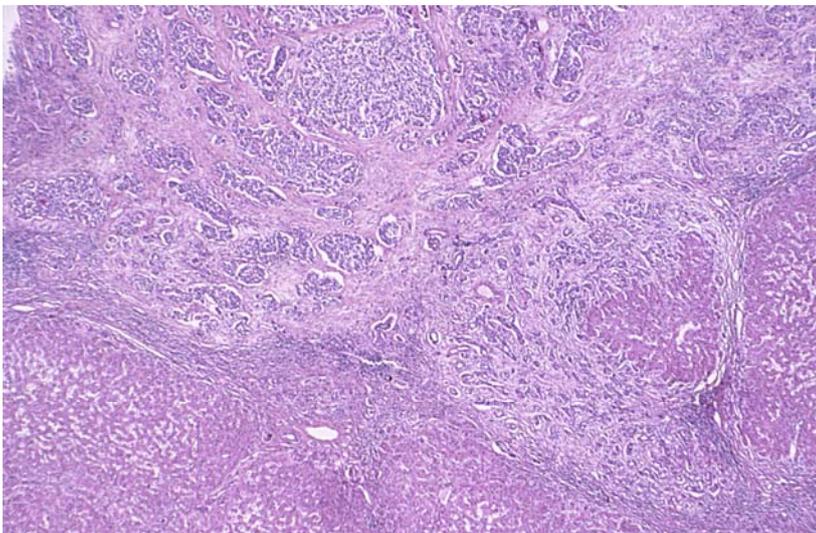
	N	Media*	Desv. típica	IC al 95% para la media		Mínimo	Máximo
				Límite inferior	Límite superior		
Bien diferenciado	23	3,07	1,361	2,48	3,66	1,0	5,5
Moderadamente dif.	79	2,89	1,415	2,57	3,21	0,3	7,5
Pobremente dif.	10	<b>4,16</b>	2,174	2,61	5,72	1,0	9,0
Total	112	3,04	1,512	2,76	3,32	0,3	9,0

\*Comparación de medias mediante Análisis de Varianza (ANOVA). Diferencia estadísticamente significativa respecto a los tumores moderadamente diferenciados ( $p = 0,012$ ) y muy próxima a la significación estadística respecto a los tumores bien diferenciados ( $p = 0,055$ ).

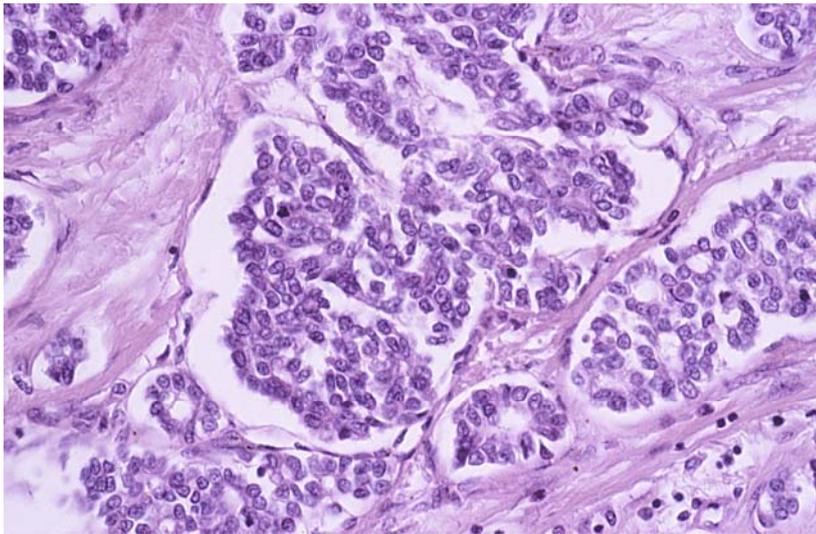
**Gráfico 16.- RELACIÓN ENTRE TAMAÑO TUMORAL (cm) Y GRADO DE DIFERENCIACIÓN**



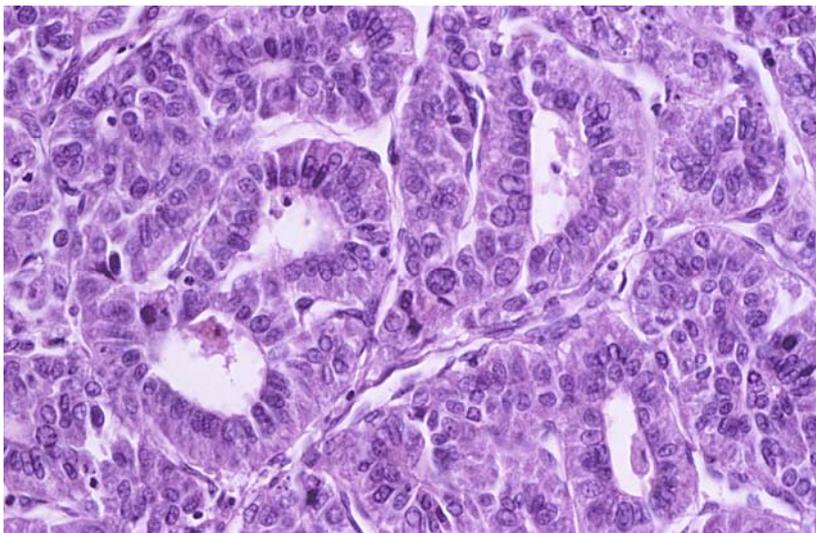
El **colangiocarcinoma** es el otro tipo tumoral presente en nuestra serie. Nosotros tenemos 6 casos de colangiocarcinoma, todos ellos asociados a carcinoma hepatocelular. Presentes en un 5,26 % del total de pacientes de este estudio (Fig. 51, 52 y 53).



**Figura 51.- Hígado: Colangiocarcinoma. HE 40x**



**Figura 52.- Hígado: Colangiocarcinoma. Área colangiolar. HE 400x**



**Figura 53.- Hígado: Colangiocarcinoma. Área de conductos grandes. HE 400x**

Es microscópicamente un adenocarcinoma. Las estructuras similares a ductos se delimitan por células pequeñas o grandes, cuboidales o columnares, y pueden ser pleomórficas. El núcleo es pequeño y el nucleolo es normalmente menos prominente que en el CHC. La mayoría

de las células tienen un citoplasma pálido, eosinofílico o vacuolado. El patrón cribiforme puede estar presente.

Una característica común es la heterogeneidad de las células epiteliales neoplásicas dentro de la misma glándula, y la variabilidad del grado de diferenciación del mismo tumor.

Todos los casos de colangiocarcinoma que existen en nuestra serie son tumores moderadamente diferenciados. Éstos muestran un patrón tubular distorsionado con formaciones cribiformes y/o un patrón en cordones.

El tumor se extiende entre las placas de hepatocitos, a lo largo de la pared de los ductos, y en relación con los nervios. El estroma es abundante, y se extiende circunferencialmente alrededor de las glándulas tumorales con frecuencia. No está presente el patrón sinusoidal prominente del CHC. No se observa la producción de bilis por las células tumorales.

El CHC al que se asocian los colangiocarcinomas es en 5 casos un tumor moderadamente diferenciado y en un caso pobremente diferenciado.

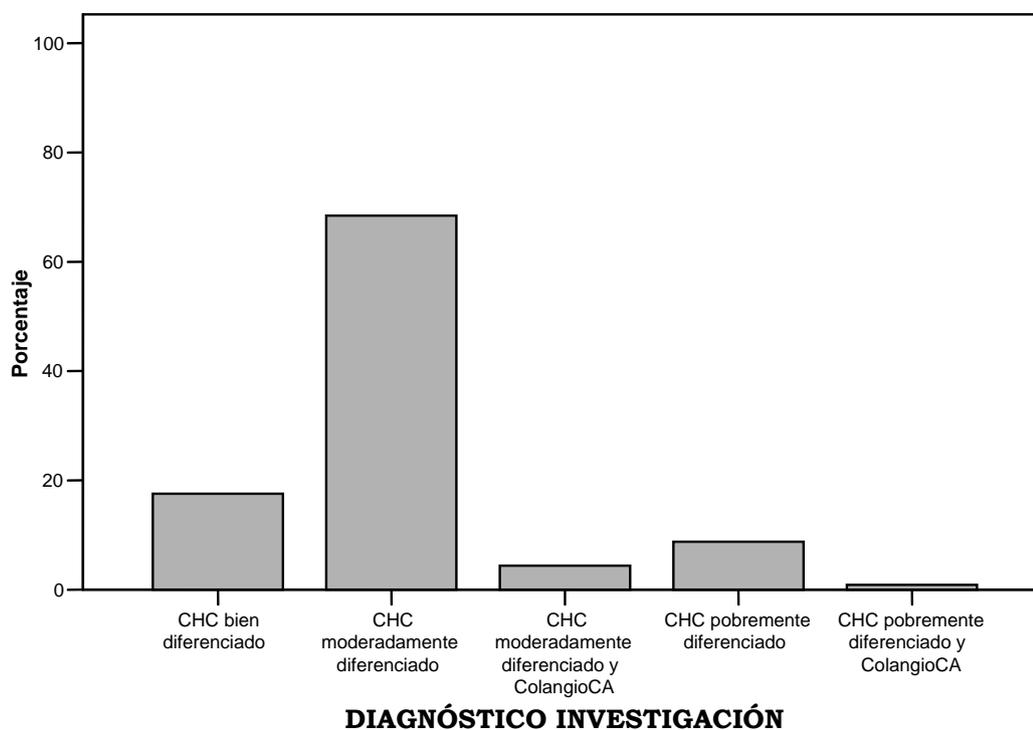
Los **diagnósticos definitivos** de la investigación concluyen la existencia en nuestra serie de 20 casos de CHC bien diferenciados, es decir, un 17,5 % del total de pacientes del estudio.

78 casos de CHC moderadamente diferenciados, es decir, un 68,4 % del total. 10 casos de CHC pobremente diferenciados, lo que corresponde a un 8,8 % del total.

Por último, 6 casos de colangiocarcinomas moderadamente diferenciados, asociados 5 de ellos a CHC moderadamente diferenciados (4,4 %) y uno de ellos a CHC pobremente diferenciado (0,9 %). (Tabla 18) (Gráfico 17)

**Tabla 18.- DIAGNÓSTICO**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Válidos			
CHC bien diferenciado	20	17,5	17,5
CHC moderadamente diferenciado	78	68,4	86,0
CHC moderadamente diferenciado y ColangioCA	5	4,4	90,4
CHC pobremente diferenciado	10	8,8	99,1
CHC pobremente diferenciado y ColangioCA	1	,9	100,0
Total	114	100,0	

**Gráfico 17.- DIAGNÓSTICO**

A continuación se enumeran el resto de **características microscópicas** del tumor.

- La **atipia citológica** va unida al grado de diferenciación tumoral.

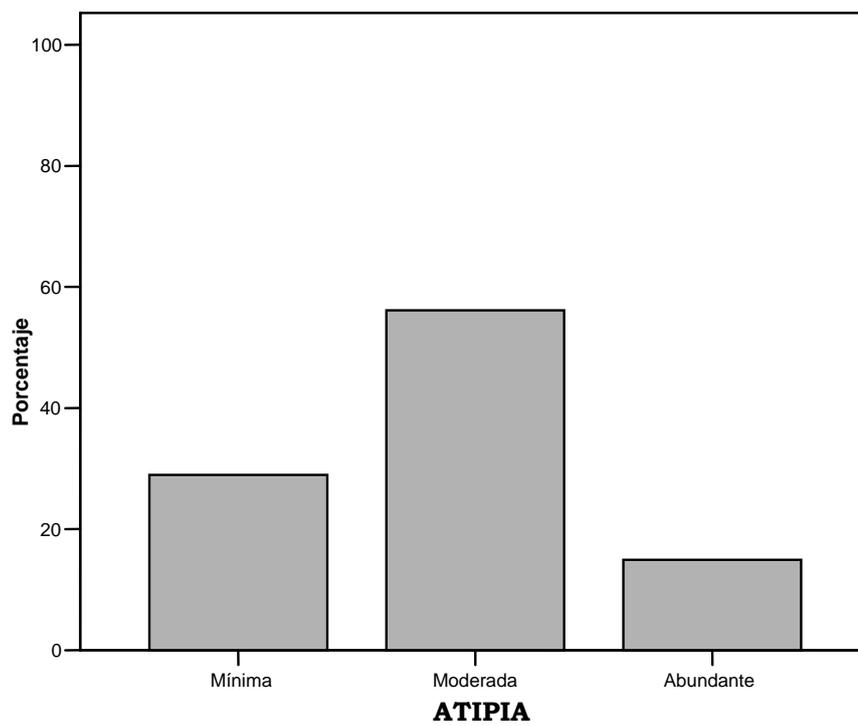
Nuestros datos muestran que la atipia es mínima en 33 casos (28,9 % del total de pacientes del estudio), son tumores mejor diferenciados. En 64 casos la atipia es moderada, es decir, un 56,1 %. Y en 17 casos la atipia

es severa (14,9 %), en estos casos el tumor está peor diferenciado. (Tabla 19) (Gráfico 18)

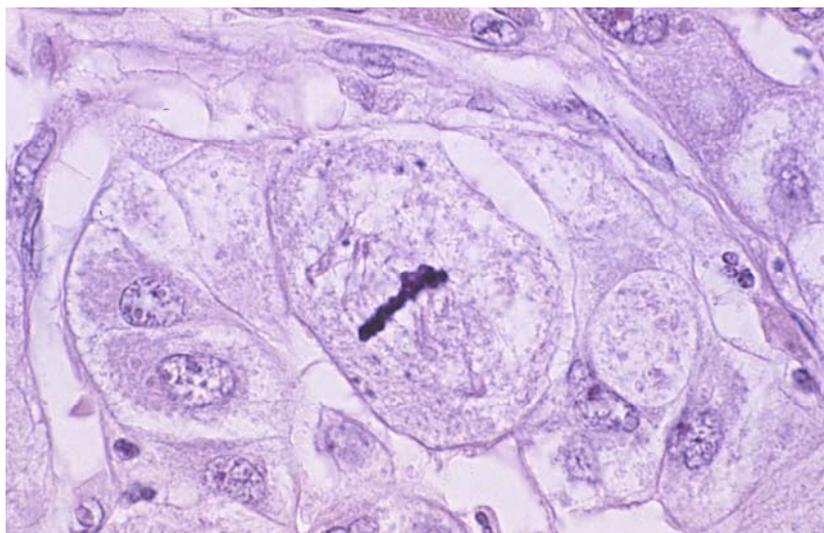
**Tabla 19.- ATIPIA**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Válidos	Mínima	33	28,9	28,9
	Moderada	64	56,1	85,1
	Abundante	17	14,9	100,0
	Total	114	100,0	

**Gráfico 18.- ATIPIA**



- El número de **mitosis** se evalúa sobre 10 campos de gran aumento (CGA). En general no es muy elevado el número de mitosis en nuestro estudio (Fig. 54).

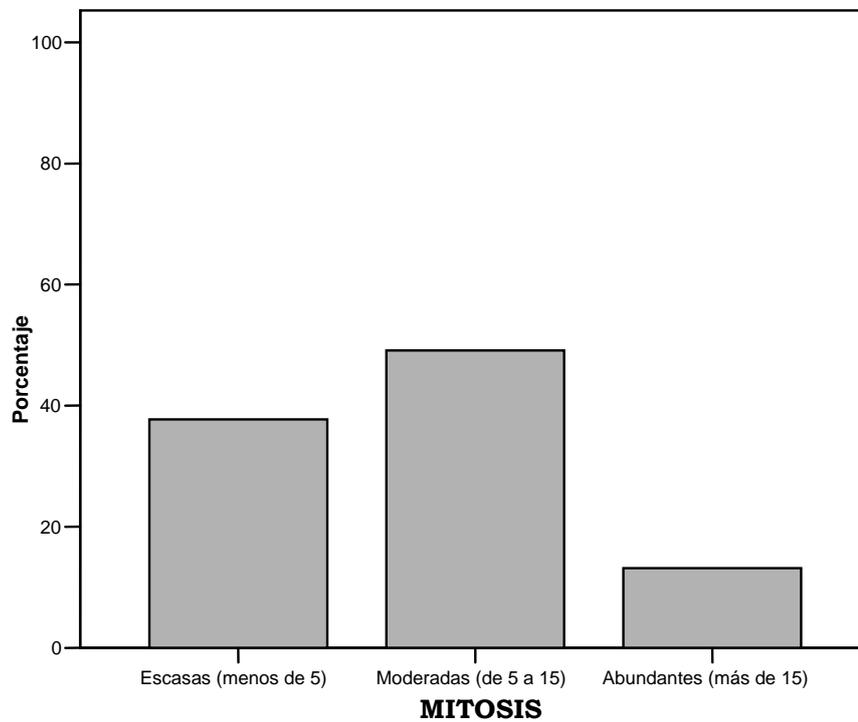


**Figura 54.- Hígado: Hepatocarcinoma. Mitosis. HE 1000x**

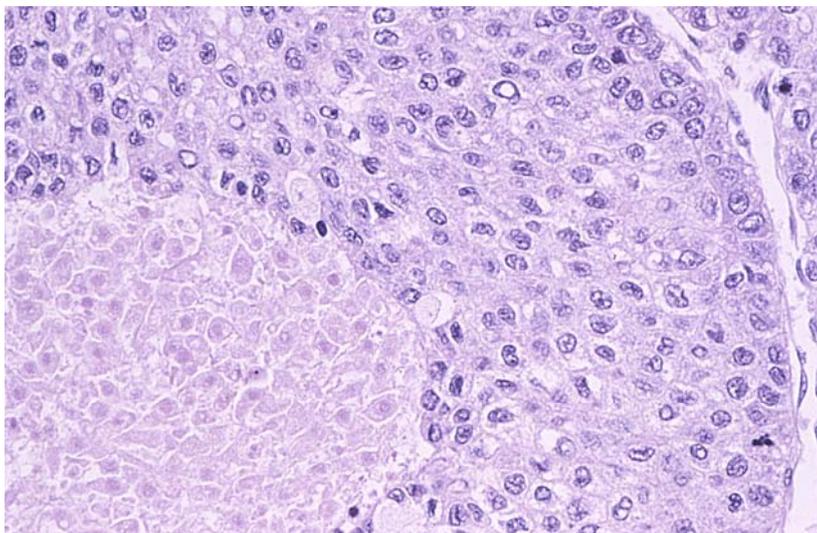
Tenemos 43 casos con menos de 5 mitosis por diez CGA, lo que equivale a un 37,7 % del total de pacientes del estudio. Hay 56 casos que tienen entre 6 y 15 mitosis/10 CGA (49,1 %). Y 15 casos con más de 15 mitosis/10 CGA (13,2 %). (Tabla 20) (Gráfico 19)

**Tabla 20.- MITOSIS**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Válidos	Escasas (< 5)	43	37,7	37,7
	Moderadas (5-15)	56	49,1	86,8
	Abundantes (> 15)	15	13,2	100,0
	Total	114	100,0	

**Gráfico 19- MITOSIS**

- Es frecuente la presencia de **necrosis tumoral**, en muchos casos, debida a un tratamiento prequirúrgico (técnicas de radiología intervencionista) (Fig. 55).

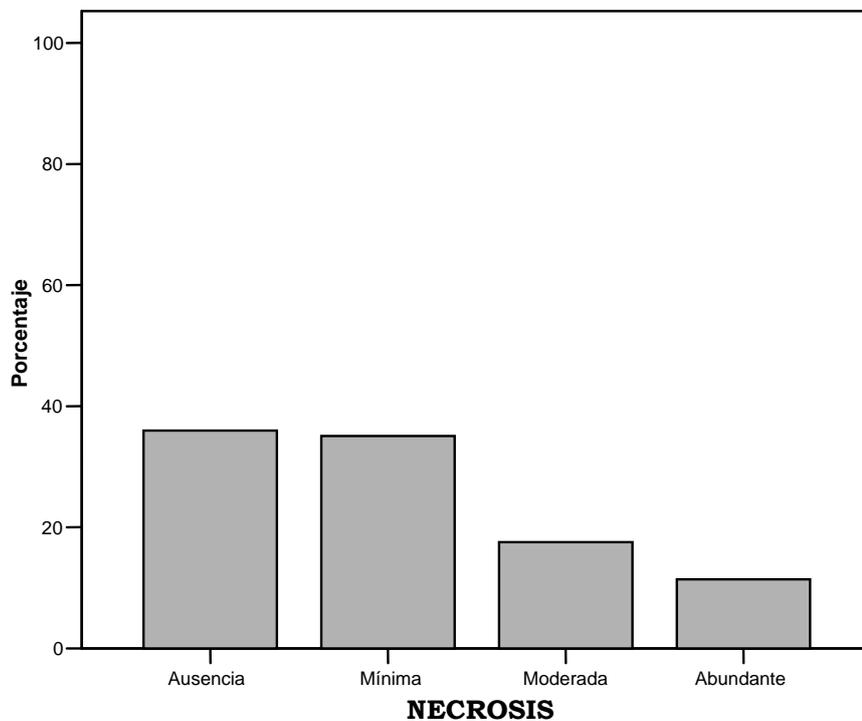
**Figura 55.- Hígado: Hepatocarcinoma. Comedonecrosis. HE 400x**

En el 36 % de los casos la necrosis está ausente (41 casos), en el 35,1 % del total es escasa (40 casos), en el 17,5 % es moderada (20 casos), y en el 11,4 % es abundante (13 casos). (Tabla 21) (Gráfico 20)

**Tabla 21.- NECROSIS**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Válidos	Ausencia	41	36,0	36,0
	Mínima	40	35,1	71,1
	Moderada	20	17,5	88,6
	Abundante	13	11,4	100,0
	Total	114	100,0	

**Gráfico 20.- NECROSIS**



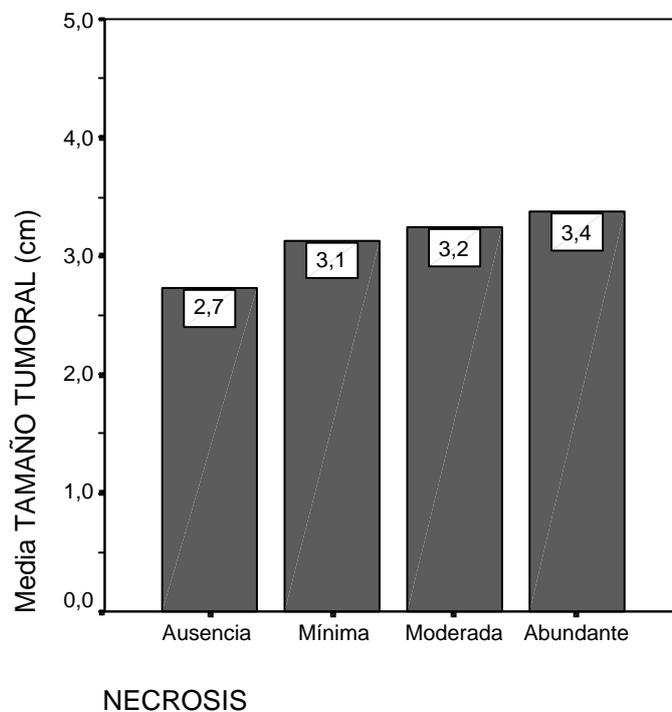
El aumento de tamaño tumoral a medida que aumenta el grado de necrosis no alcanza diferencias estadísticamente significativas. (Tabla 22)  
(Gráfico 21)

**Tabla 22.- RELACIÓN ENTRE TAMAÑO TUMORAL (cm) Y GRADO DE NECROSIS**

	N	Media*	Desviación típica	IC al 95% para la media		Mínimo	Máximo
				Límite inferior	Límite superior		
Ausencia	40	2,73	1,301	2,316	3,149	0,3	5,5
Mínima	39	3,14	1,386	2,687	3,585	1,0	7,5
Moderada	20	3,25	2,095	2,265	4,225	1,0	9,0
Abundante	13	3,38	1,443	2,505	4,249	1,5	5,0
Total	112	3,04	1,512	2,756	3,322	0,3	9,0

\*No se detectan diferencias estadísticamente significativas en la comparación de medias mediante Análisis de Varianza (ANOVA).

**Gráfico 21.- RELACIÓN ENTRE TAMAÑO TUMORAL (cm) Y GRADO DE NECROSIS**



La embolización transcáteter de la arteria hepática se emplea en nuestro hospital con frecuencia, y da como resultado una necrosis tumoral extensa, especialmente en pequeñas lesiones. Los tumores tratados con éxito desarrollan un engrosamiento de su cápsula. Las sustancias que se emplean en la embolización son el etanol o el ácido acético. También se realiza en algunos casos la ablación térmica percutánea con radiofrecuencia.

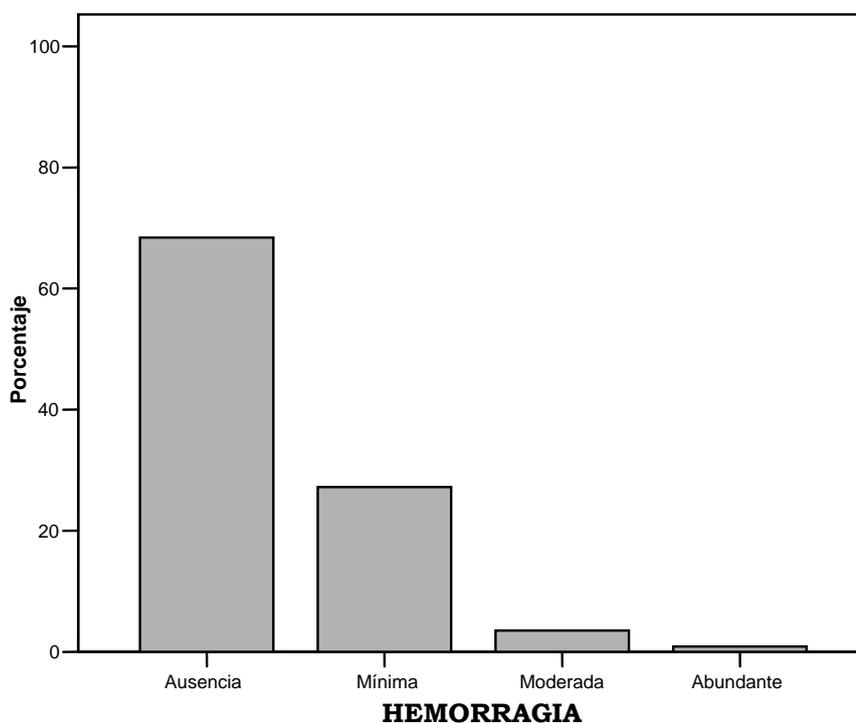
La necrosis que se consigue en estos casos tratados es de tipo colicuativo, a diferencia de la necrosis tumoral espontánea que es de tipo coagulativa. Esta última, en nuestros casos, es de menor extensión.

- La **hemorragia** tumoral es más frecuente que no exista o que sea mínima.

En nuestra serie está ausente en 78 casos (68,4 % del total de los pacientes trasplantados). Es mínima en 31 casos (27,2 %). En 4 casos es moderada (3,5 %). Y en 1 caso es abundante (0,9 %). (Tabla 23) (Gráfico 22)

**Tabla 23.- HEMORRAGIA**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Válidos	Ausencia	78	68,4	68,4
	Mínima	31	27,2	95,6
	Moderada	4	3,5	99,1
	Abundante	1	,9	100,0
	Total	114	100,0	

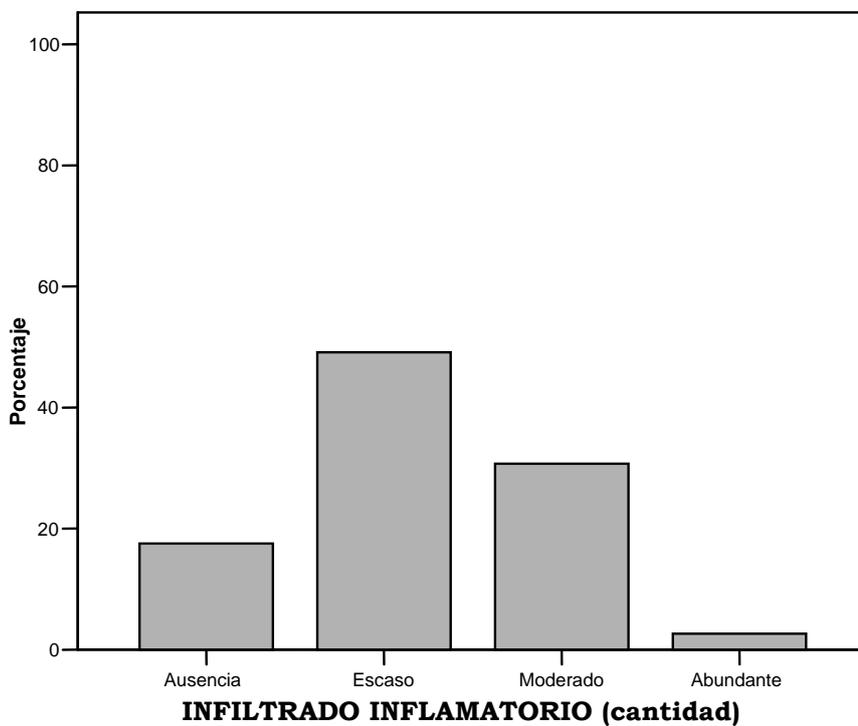
**Gráfico 22.- HEMORRAGIA**

- El **infiltrado inflamatorio** acompañante al tumor, se valora con respecto a la cantidad. Dividiéndose en escaso, moderado o abundante. Lo más frecuente en nuestro estudio es que sea escaso.

En el 17,5 % de los casos el infiltrado inflamatorio está ausente (20 pacientes). Es escaso en el 49,1 % de los casos, lo que corresponde a 56 pacientes. Es moderado en el 30,7 % de los casos, es decir, en 35 pacientes. Y en el 2,6 % es abundante (3 pacientes). (Tabla 24) (Gráfico 23)

**Tabla 24.- INFILTRADO INFLAMATORIO (cantidad)**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Válidos	Ausencia	20	17,5	17,5
	Escaso	56	49,1	66,7
	Moderado	35	30,7	97,4
	Abundante	3	2,6	100,0
	Total	114	100,0	

**Gráfico 23.- INFILTRADO INFLAMATORIO (cantidad)**

Se estudia no sólo la cantidad, sino también el tipo de células inflamatorias que componen el infiltrado inflamatorio.

El 82,5 % de los casos del total del estudio tienen un infiltrado inflamatorio de tipo crónico, es decir, 94 pacientes. En el 17,5 % de los pacientes no existe infiltrado inflamatorio alguno, lo que nos indica que,

en todos los casos con infiltrado inflamatorio de esta serie, el infiltrado es de tipo crónico. No se observa infiltrado inflamatorio agudo o mixto. (Tabla 25)

**Tabla 25.- INFILTRADO INFLAMATORIO (tipo)**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Válidos	Ninguno	20	17,5	17,5
	Crónico	94	82,5	100,0
	Total	114	100,0	

- La **vascularización** tumoral se gradúa en escasa, moderada o abundante.

En todos nuestros casos existe una escasa vascularización (100 %). No existe ni vascularización moderada ni abundante. (Tabla 26)

**Tabla 26.- VASCULARIZACIÓN**

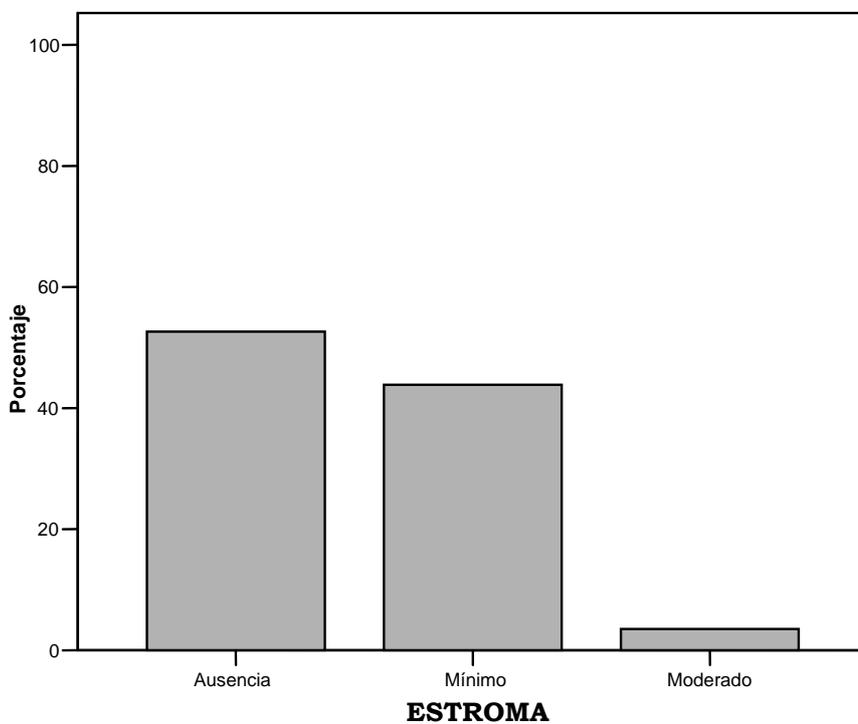
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Válidos	Escasa	114	100,0	100,0

- La existencia de mayor o menor grado de desmoplasia en el **estroma** se valora como escasa, moderada o abundante.

En el 52,6 % de los casos está ausente (60 casos). Es escasa en el 43,9 % de los pacientes (50 casos). Y en 4 casos es moderada (3,5 % del total). (Tabla 27) (Gráfico 24)

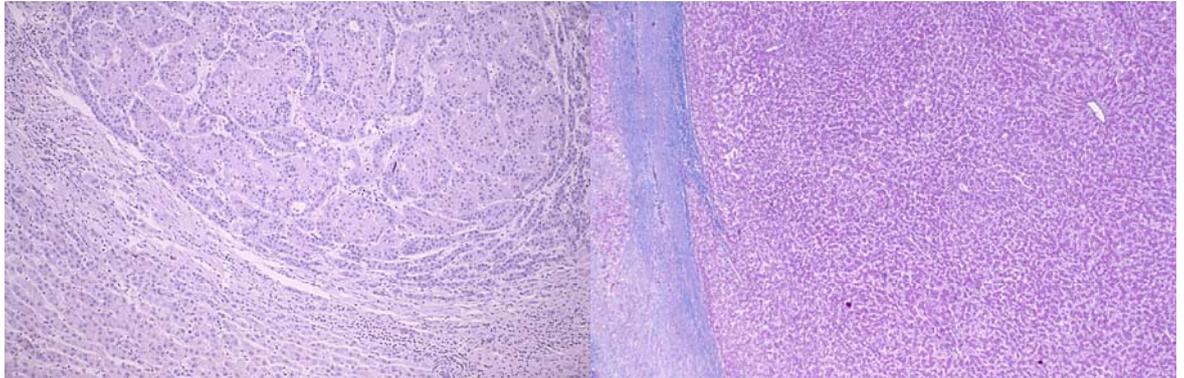
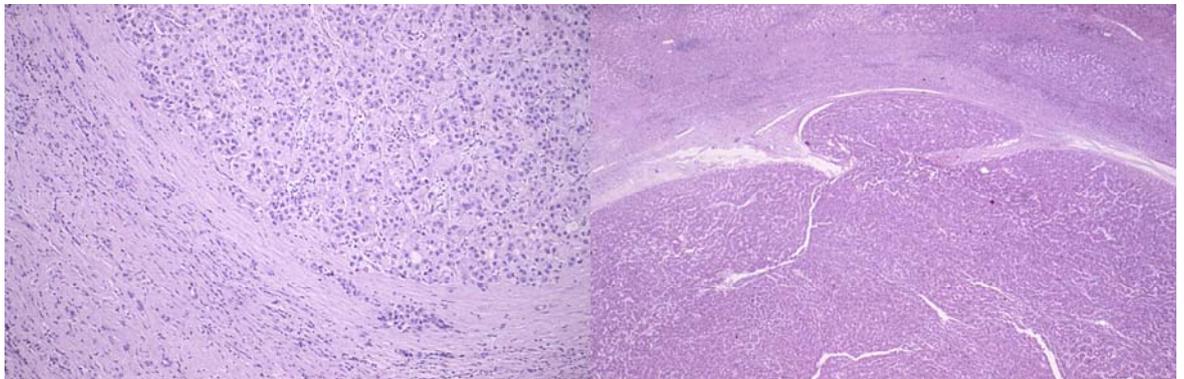
**Tabla 27.- ESTROMA**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Válidos	Ausencia	60	52,6	52,6
	Mínimo	50	43,9	96,5
	Moderado	4	3,5	100,0
	Total	114	100,0	

**Gráfico 24.- ESTROMA**

- La **invasión capsular** (cordones o nidos tumorales que atraviesan la cápsula).

Se observa en 47 casos de nuestro estudio (42,3 % del total de pacientes de la serie) (Fig. 56, 57, 58 y 59). En 64 casos no existe invasión capsular (57,7 %). (Tabla 28) (Gráfico 25)

**Figura 56****Figura 57****Figura 58****Figura 59**

**Figura 56.- Hígado: Hepatocarcinoma. Infiltración periférica del nódulo. HE 100x**

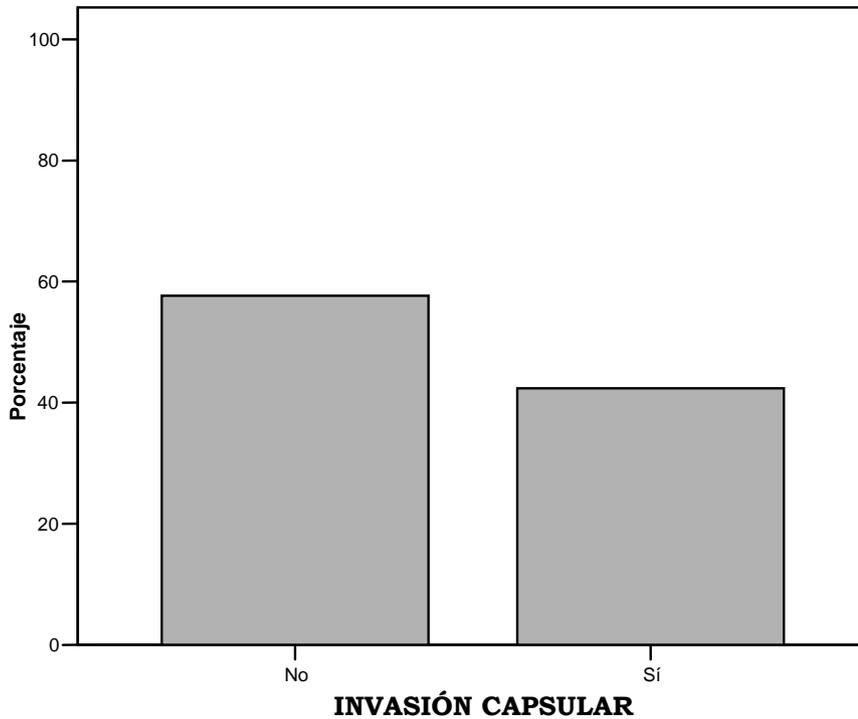
**Figura 57.- Hígado: Hepatocarcinoma. Infiltración capsular inicial. HE 40x**

**Figura 58.- Hígado: Hepatocarcinoma. Infiltración capsular. HE 100x**

**Figura 59.- Hígado: Hepatocarcinoma. Pseudoherniación capsular. HE 20x**

**Tabla 28.- INVASIÓN CAPSULAR**

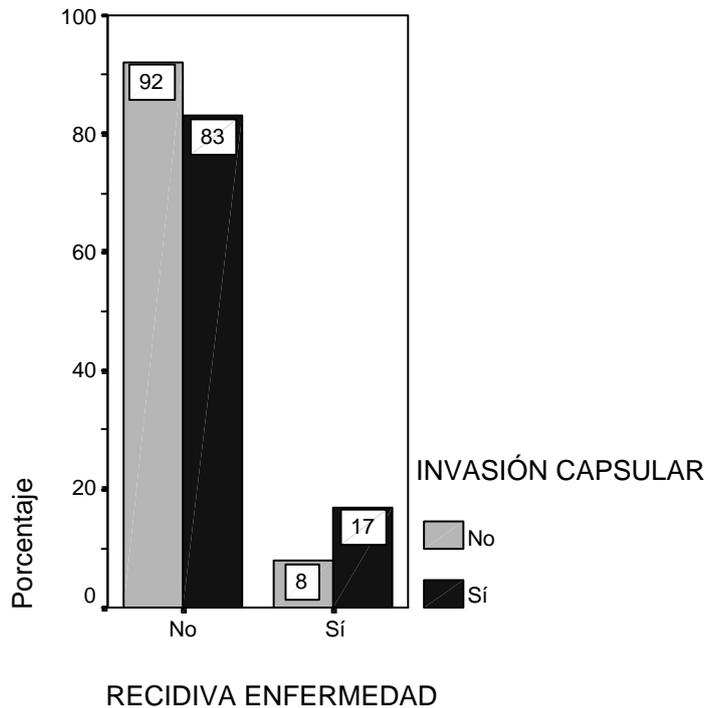
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No	64	56,1	57,7	57,7
	Sí	47	41,2	42,3	100,0
	Total	111	97,4	100,0	
Perdidos	Sistema	3	2,6		
	Total	114	100,0		

**Gráfico 25.- INVASIÓN CAPSULAR**

No existe relación estadísticamente significativa entre la existencia de invasión capsular y la recidiva de enfermedad ( $\chi^2=2,22$ ;  $p=0,233$ ) (Tabla 29) (Gráfico 26)

**Tabla 29.- Asociación entre RECIDIVA ENFERMEDAD e INVASIÓN CAPSULAR**  
( $\chi^2=2,22$ ;  $p=0,233$ )

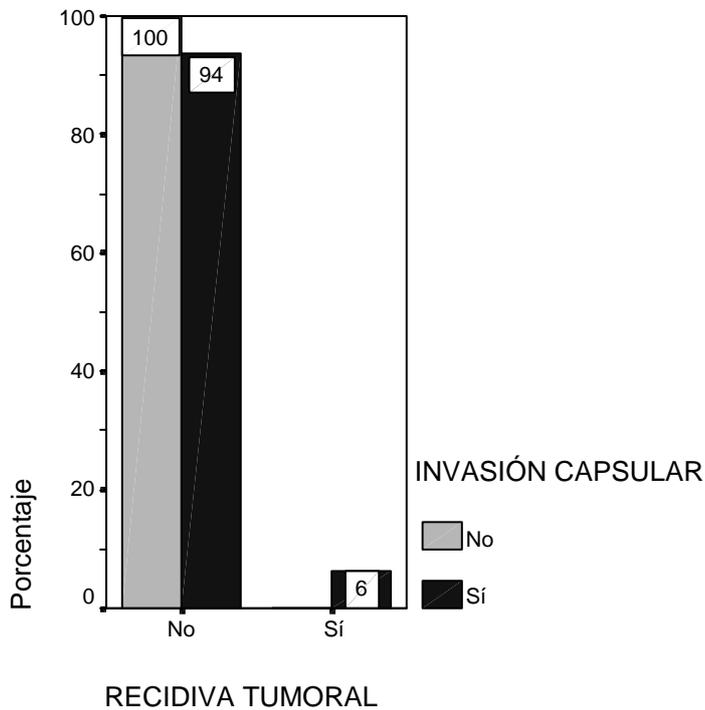
		INVASIÓN CAPSULAR		Total
		No	Sí	
RECIDIVA ENFERMEDAD	No	59	39	98
	Sí	5	8	13
Total		64	47	111

**Gráfico 26.- Asociación entre RECIDIVA ENFERMEDAD e INVASIÓN CAPSULAR**

Existe una “tendencia estadística” entre recidiva tumoral y la posible invasión capsular ( $\chi^2=4,20$ ;  $P=0,073$ ). (Tabla 30) (Gráfico 27)

**Tabla 30.- Asociación entre RECIDIVA TUMORAL e INVASIÓN CAPSULAR ( $\chi^2=4,20$ ;  $P=0,073$ )**

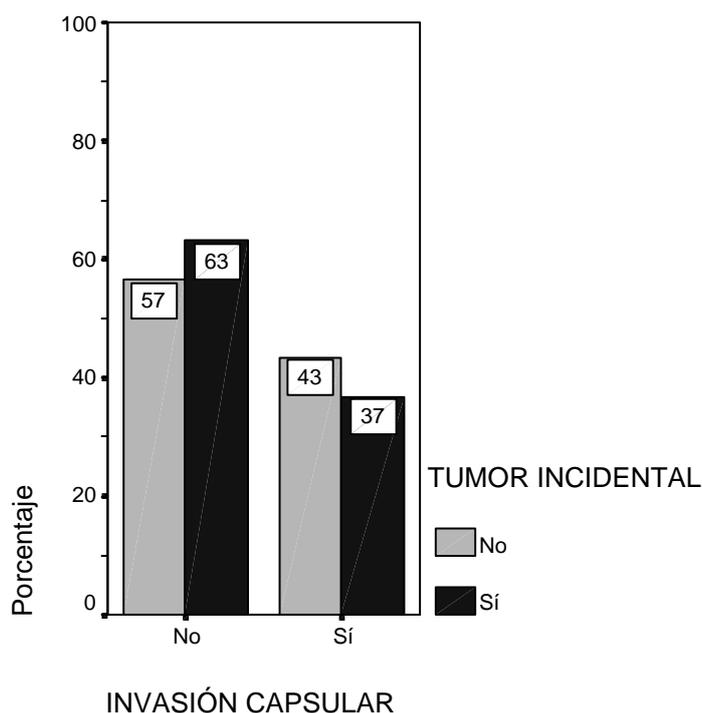
		INVASIÓN CAPSULAR		Total
		No	Sí	
RECIDIVA TUMORAL	No	64	44	108
	Sí		3	3
Total		64	47	111

**Gráfico 27.- Asociación entre RECIDIVA TUMORAL e INVASIÓN CAPSULAR**

No existe relación estadísticamente significativa entre la existencia de invasión capsular y la existencia o no de tumor incidental ( $\chi^2=0,28$ ;  $p=0,781$ ) (Tabla 31) (Gráfico 28)

**Tabla 31.- Asociación entre INVASIÓN CAPSULAR y TUMOR INCIDENTAL**

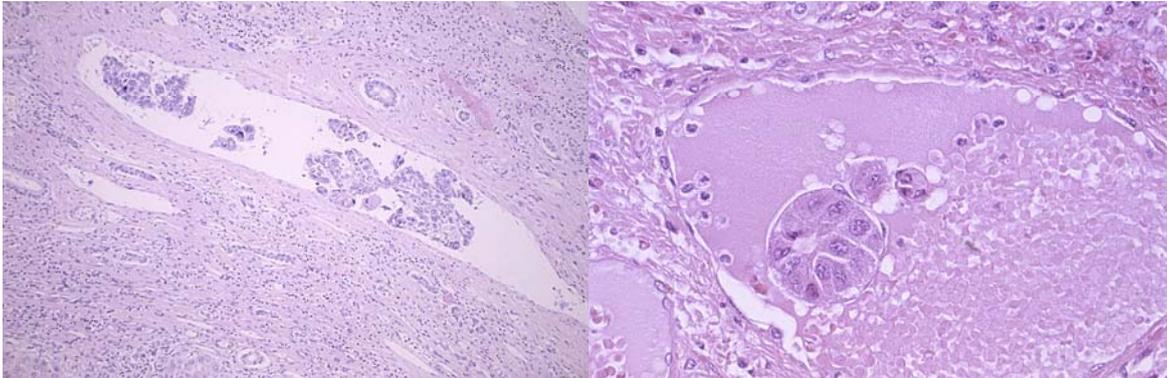
		TUMOR INCIDENTAL		Total
		No	Sí	
INVASIÓN CAPSULAR	No	52	12	64
	Sí	40	7	47
Total		92	19	111

**Gráfico 28.- Asociación entre INVASIÓN CAPSULAR y TUMOR INCIDENTAL**

- La **invasión vascular** (nidus tumorales en luces tapizadas por endotelio, y adheridos a su pared). Su existencia confiere un peor pronóstico.

Se realizaron técnicas inmunohistoquímicas para confirmar este hecho (CD34, CD31).

Está presente en el 17,5 % de los casos de CHC, que corresponde a 20 pacientes (Fig. 60, 61, 62 y 63). En 94 pacientes no se observa invasión vascular (82,5 %). (Tabla 32) (Gráfico 29)

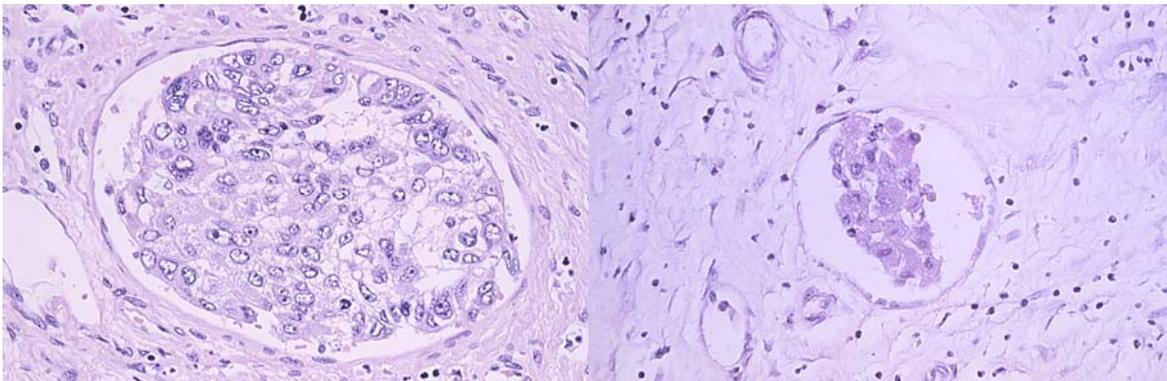


**Figura 60**

**Figura 61**

**Figura 60.- Hígado: Hepatocarcinoma. Invasión vascular. HE 100x**

**Figura 61.- Hígado: Hepatocarcinoma. Invasión vascular. HE 400x**



**Figura 62**

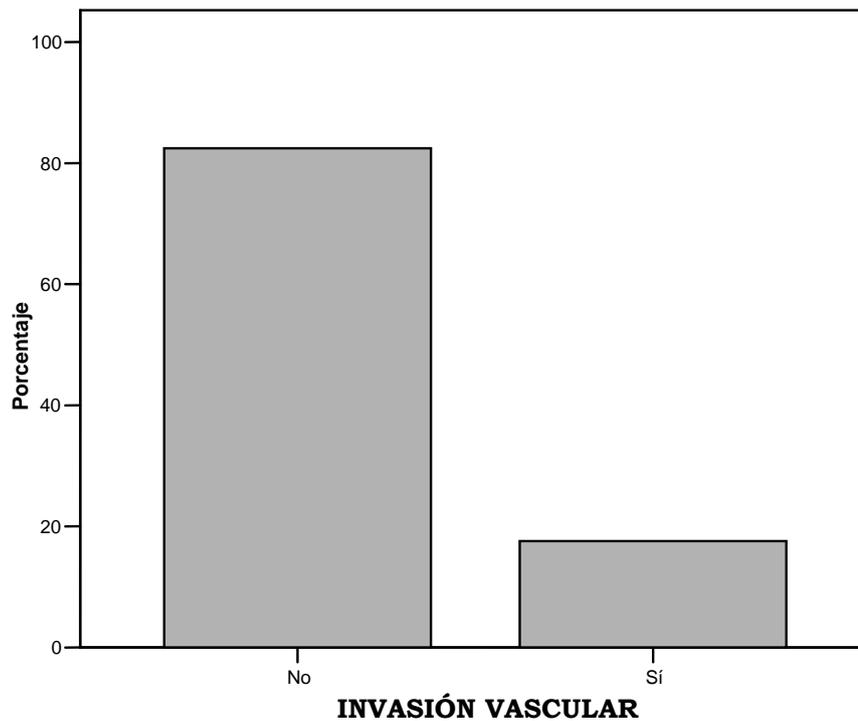
**Figura 63**

**Figura 62.- Hígado: Hepatocarcinoma. Invasión vascular. HE 400x**

**Figura 63.- Hígado: Hepatocarcinoma. Invasión vascular. HE 400x**

**Tabla 32.- INVASIÓN VASCULAR**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No	94	82,5	82,5	82,5
	Sí	20	17,5	17,5	100,0
	Total	114	100,0	100,0	

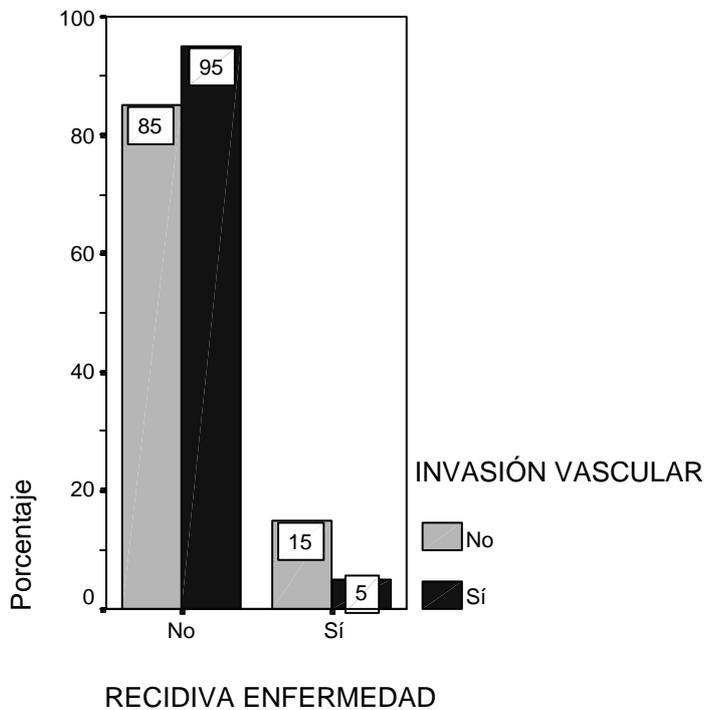
**Gráfico 29.- INVASIÓN VASCULAR**

No existe relación estadísticamente significativa entre la existencia de invasión vascular y la recidiva de enfermedad ( $\chi^2=1,41$ ;  $p=0,464$ ) (Tabla 33) (Gráfico 30)

**Tabla 33.- Asociación entre RECIDIVA ENFERMEDAD e INVASIÓN VASCULAR ( $\chi^2=1,41$ ;  $p=0,464$ )**

		INVASIÓN VASCULAR		Total
		No	Sí	
RECIDIVA ENFERMEDAD	No	80	19	99
	Sí	14	1	15
Total		94	20	114

**Gráfico 30.- Asociación entre RECIDIVA ENFERMEDAD e INVASIÓN VASCULAR**

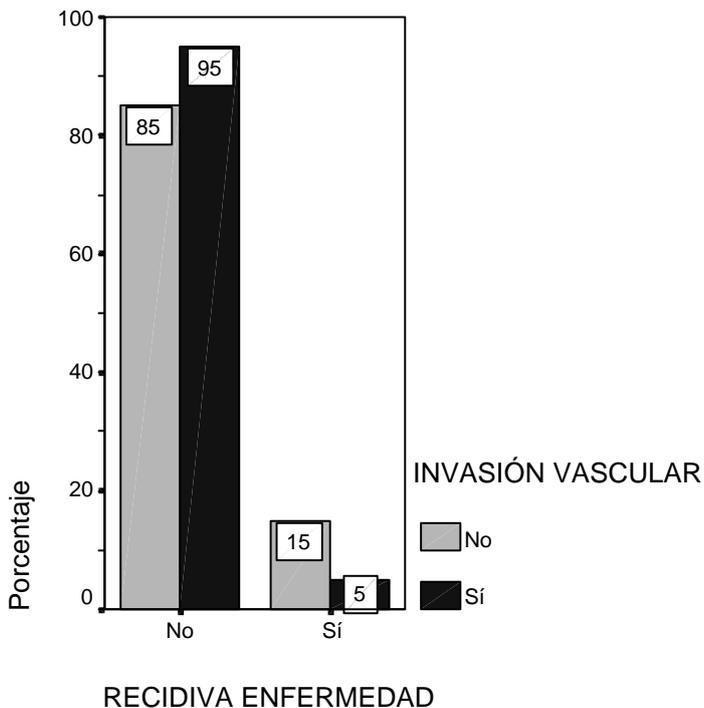


Existen diferencias estadísticamente significativas en la asociación entre recidiva tumoral e invasión vascular ( $\chi^2=9,46$ ;  $p=0,017$ ) (Tabla 34) (Gráfico 31)

**Tabla 34.- Asociación entre RECIDIVA TUMORAL e INVASIÓN VASCULAR ( $\chi^2=9,46$ ;  $p=0,017$ )**

		INVASIÓN VASCULAR		Total
		No	Sí	
RECIDIVA TUMORAL	No	93	17	110
	Sí	1	3	4
Total		94	20	114

**Gráfico 31.- Asociación entre RECIDIVA TUMORAL e INVASIÓN VASCULAR**

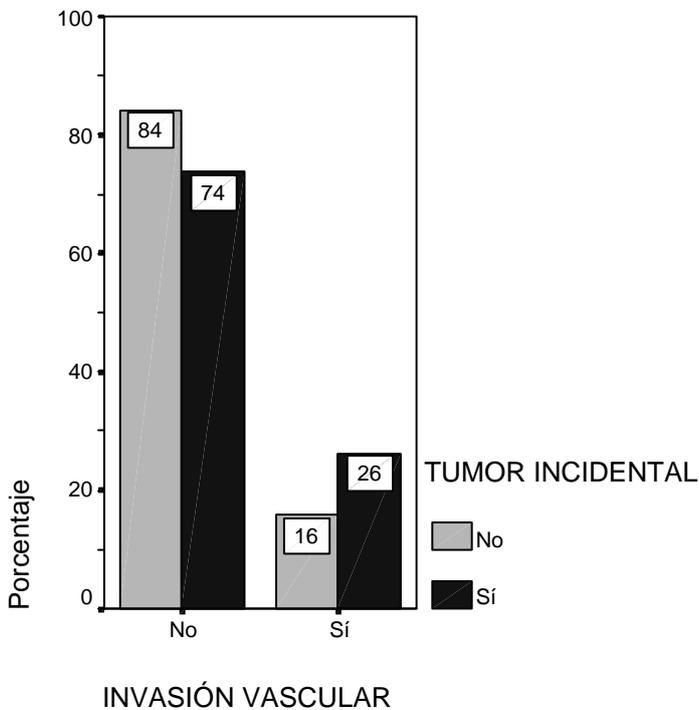


No existe relación estadísticamente significativa entre la existencia de invasión vascular y la presencia de tumor incidental ( $\chi^2=1,21$ ;  $p=0,321$ ) (Tabla 35) (Gráfico 32)

**Tabla 35.- Asociación entre TUMOR INCIDENTAL e INVASIÓN VASCULAR ( $\chi^2=1,21$ ;  $p=0,321$ )**

		TUMOR INCIDENTAL		Total
		No	Sí	
INVASIÓN VASCULAR	No	80	14	94
	Sí	15	5	20
Total		95	19	114

**Gráfico 32.- Asociación entre TUMOR INCIDENTAL e INVASIÓN VASCULAR**



## IV CARACTERÍSTICAS EVOLUTIVAS

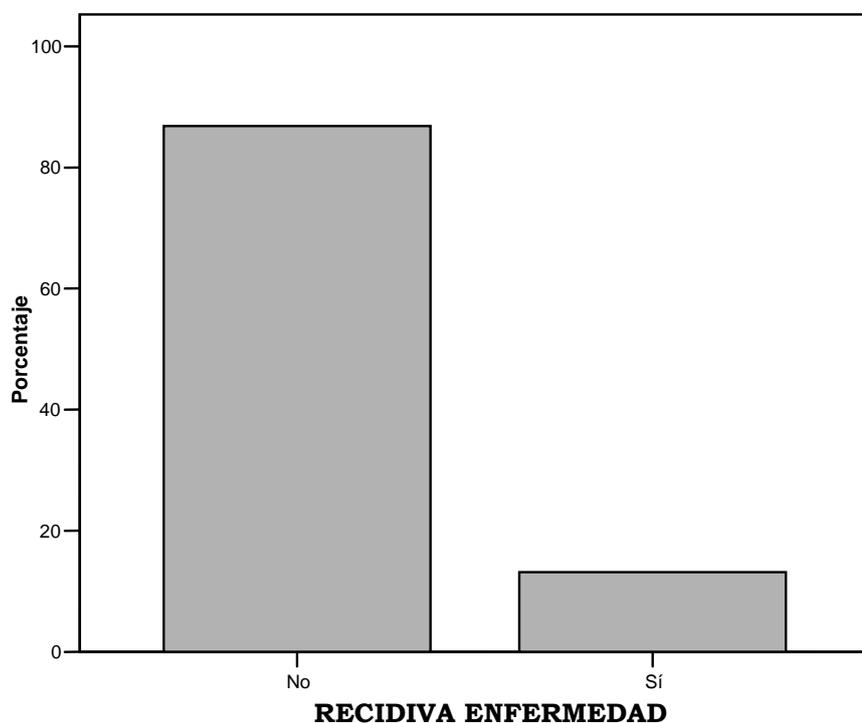
Las características evolutivas se detallan en los **Anexos**.

La evolución de cada paciente está siendo controlada estrechamente desde el momento del trasplante. Nosotros hemos recogido como datos de interés para la revisión presente, las recidivas, rechazos o éxitos.

La **recidiva de la enfermedad** causante de la cirrosis se observa en 15 pacientes de nuestro estudio, que corresponden al 13,2 % de todos los casos. En los restantes 99 pacientes de la serie no se observa recidiva de la enfermedad (86,8 %). (Tabla 36) (Gráfico 33)

**Tabla 36.- RECIDIVA ENFERMEDAD**

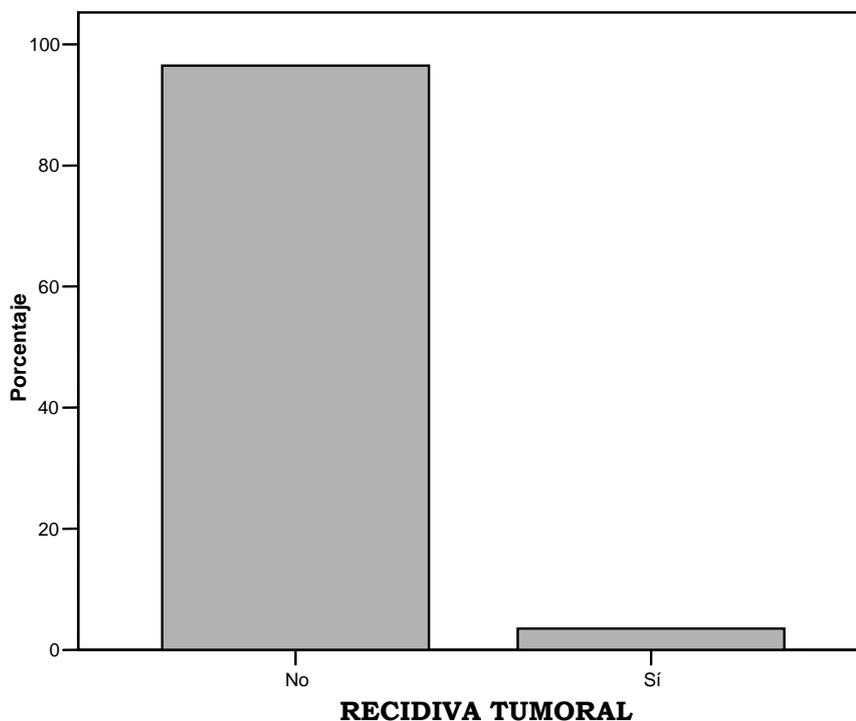
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Válidos	No	99	86,8	86,8
	Sí	15	13,2	100,0
	Total	114	100,0	

**Gráfico 33.- RECIDIVA ENFERMEDAD**

La **recidiva tumoral** en el injerto hepático se obtiene en 4 casos, es decir, un 3,5 % del total. En los otros 110 pacientes no existe recidiva (96,5 %).  
(Tabla 37) (Gráfico 34)

**Tabla 37.- RECIDIVA TUMORAL**

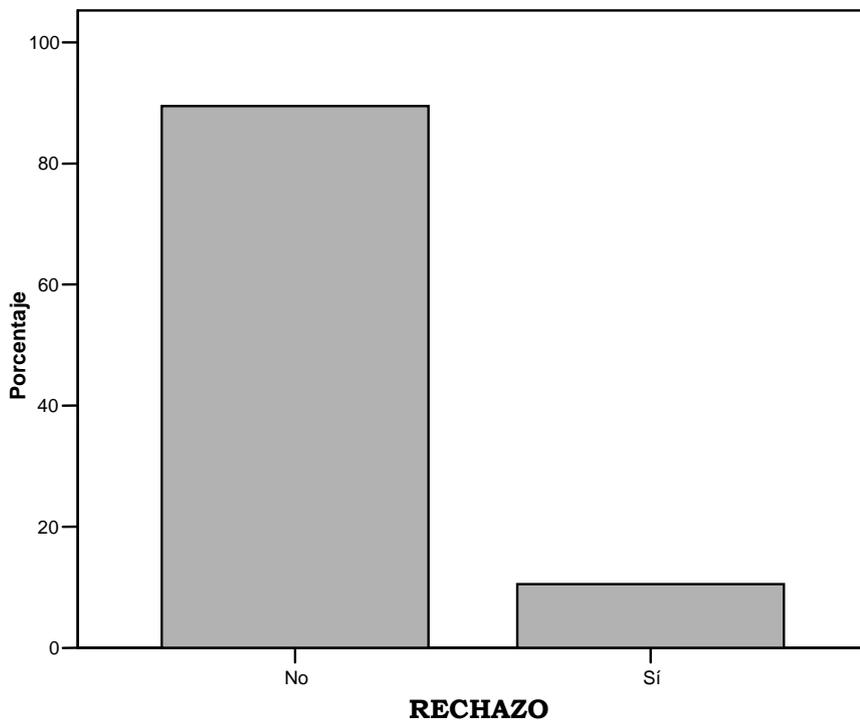
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Válidos	No	110	96,5	96,5
	Sí	4	3,5	100,0
	Total	114	100,0	

**Gráfico 34.- RECIDIVA TUMORAL**

El **rechazo** del injerto hepático supone en ocasiones un nuevo trasplante. En nuestra serie se recogen 12 casos de rechazo (10,5 % del total). En 102 casos el injerto fue aceptado con normalidad (89,5 %). (Tabla 38) (Gráfico 35)

**Tabla 38.- RECHAZO**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Válidos	No	102	89,5	89,5
	Sí	12	10,5	100,0
	Total	114	100,0	

**Gráfico 35.- RECHAZO**

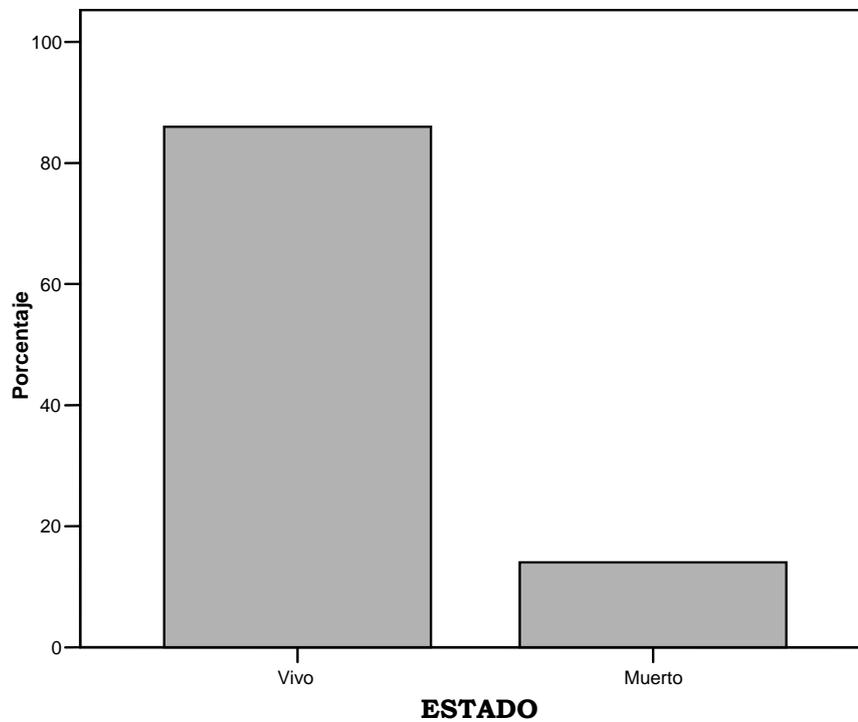
Por último, el **éxito** del paciente, sea cual fuere su causa, se define como ausente o presente, detallándose además el día post-transplante en el que éste sucedió.

El porcentaje de los pacientes vivos hasta el momento actual es de 86 % (98 casos).

Sólo 16 pacientes han fallecido, lo que corresponde a un 14 % del total de casos de la serie. (Tabla 39) (Gráfico 36)

**Tabla 39.- ESTADO**

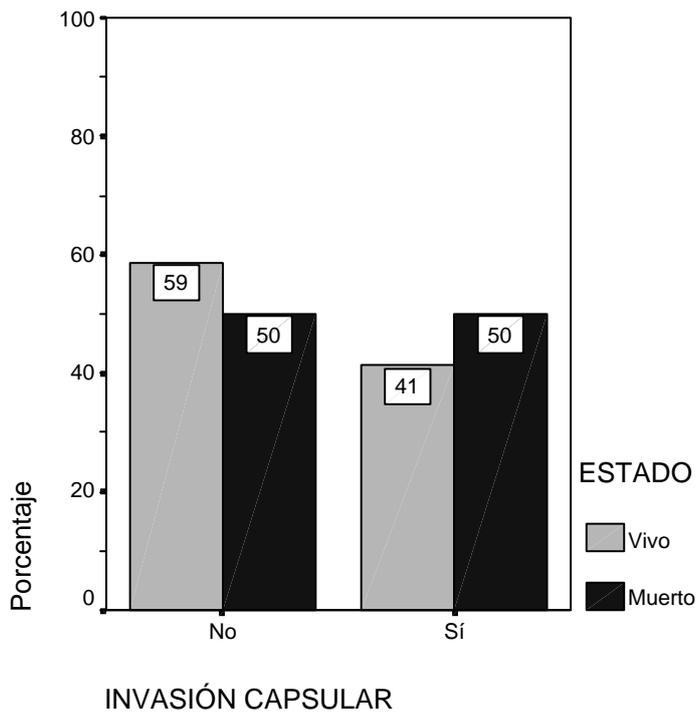
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Válidos	Vivo	98	86,0	86,0
	Muerto	16	14,0	100,0
Total		114	100,0	

**Gráfico 36.- ESTADO**

No existe relación estadísticamente significativa entre la existencia de invasión capsular y el estado del paciente ( $\chi^2=0,39$ ;  $p=0,741$ ), ni tampoco se ha visto entre invasión vascular y el estado ( $\chi^2=0,33$ ;  $p=0,734$ ). (Tablas 40 y 41) (Gráficos 37 y 38)

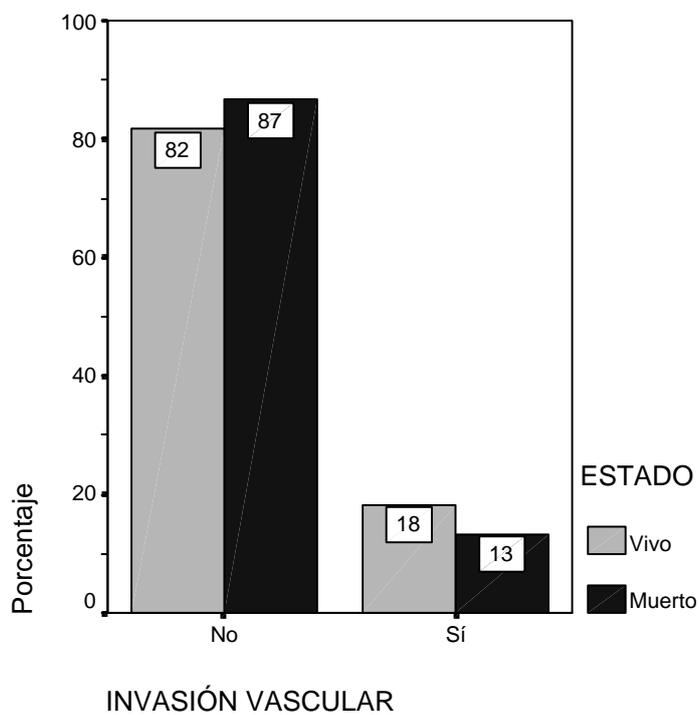
**Tabla 40.- Asociación entre INVASIÓN CAPSULAR y ESTADO ( $\chi^2=0,39$ ;  $p=0,741$ )**

		ESTADO		Total
		Vivo	Muerto	
INVASIÓN CAPSULAR	No	57	7	64
	Sí	40	7	47
Total		97	14	111

**Gráfico 37.- Asociación entre INVASIÓN CAPSULAR y ESTADO**

**Tabla 41.- Asociación entre INVASIÓN VASCULAR y ESTADO ( $\chi^2=0,33$ ;  $p=0,734$ )**

		ESTADO		Total
		Vivo	Muerto	
INVASIÓN VASCULAR	No	80	14	94
	Sí	18	2	20
Total		98	16	114

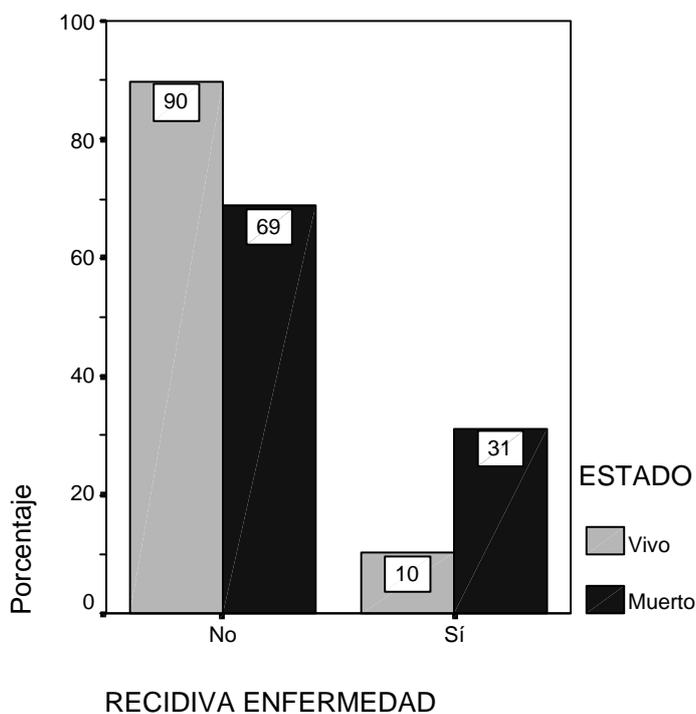
**Gráfico 38.- Asociación entre INVASIÓN VASCULAR y ESTADO**

En cambio si se han visto diferencias estadísticamente significativas en las asociaciones recidiva enfermedad y estado ( $\chi^2=5,33$ ;  $p=0,036$ ), y recidiva tumoral y estado ( $\chi^2=12,77$ ;  $p=0,008$ ). (Tablas 42 y 43) (Gráficos 39 y 40)

**Tabla 42.- Asociación entre RECIDIVA ENFERMEDAD y ESTADO ( $\chi^2=5,33$ ;  $p=0,036$ )**

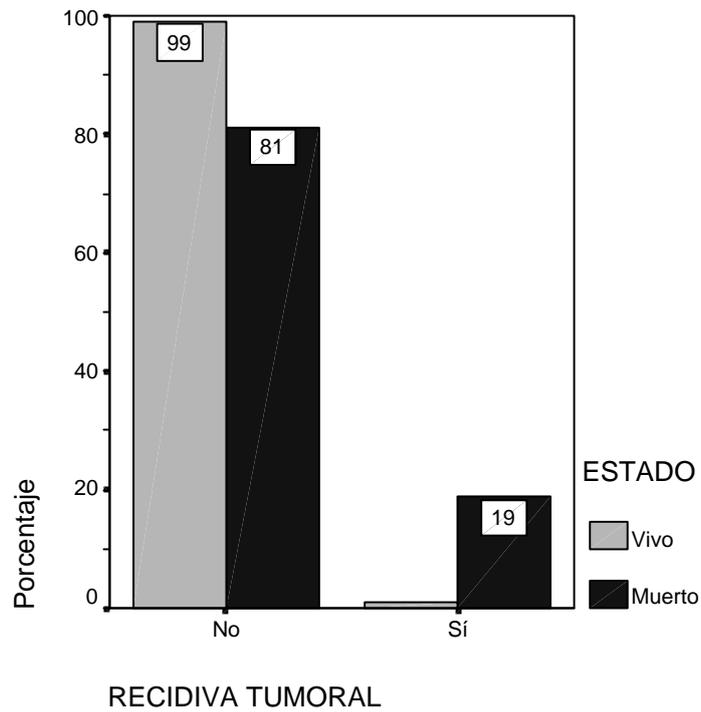
		ESTADO		Total
		Vivo	Muerto	
RECIDIVA ENFERMEDAD	No	88	11	99
	Sí	10	5	15
Total		98	16	114

**Gráfico 39.- Asociación entre RECIDIVA ENFERMEDAD y ESTADO**



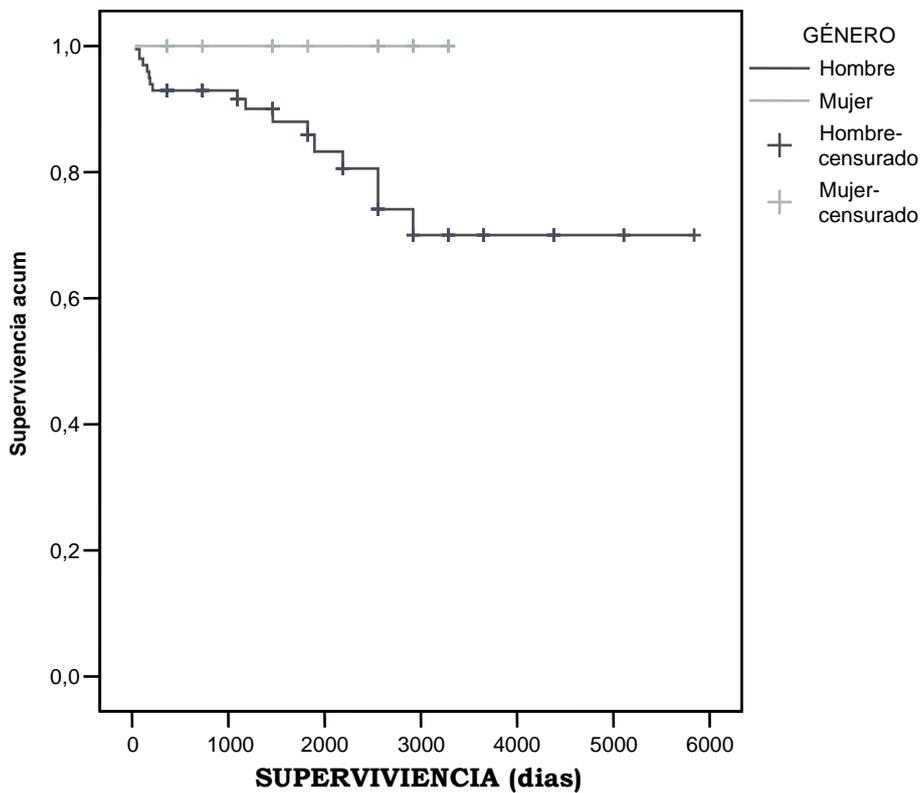
**Tabla 43.- Asociación entre RECIDIVA TUMORAL y ESTADO ( $\chi^2=12,77$ ;  $p=0,008$ )**

		ESTADO		Total
		Vivo	Muerto	
RECIDIVA TUMORAL	No	97	13	110
	Sí	1	3	4
Total		98	16	114

**Gráfico 40.- Asociación entre RECIDIVA TUMORAL y ESTADO**

Mediante el test de Log-Rank se detecta una “tendencia estadística” entre ambas curvas de supervivencia ( $p=0,07$ ), por tanto, podría decirse que la supervivencia en mujeres es mayor que en hombres. (Gráfico 41)

**Gráfico 41.- FUNCIONES DE SUPERVIVENCIA**



El tiempo medio de supervivencia de los pacientes que fallecieron antes o durante el transcurso del estudio es de 1738,75 días, con un amplio rango (30-5840).

El 84% de los varones seguían vivos a los 16 años de seguimiento (5840 días). En cambio el 100% de las mujeres seguían vivas a los 9 años de seguimiento (3285 días), ya que el primer caso de mujer trasplantada de hígado en nuestra serie del Hospital Reina Sofía fue en 1997, a los 7 años del comienzo de recogida de datos. (Tabla 44)

**Tabla 44.- Análisis de la SUPERVIVENCIA (días)**

		Total	Nº casos	Nº censurados	Porcentaje censurados
SEXO	Hombre	99	16	83	83,84
SEXO	Mujer	15	0	15	100,00
En conjunto		114	16	98	85,96





# 6.DISCUSIÓN

---



En nuestro estudio anatomopatológico de los tumores hepáticos desarrollados sobre hígados cirróticos, se ha observado una concordancia respecto al **género** de dichos pacientes con lo publicado en la literatura. Se evidencia como más frecuente en nuestra serie la presencia de carcinoma hepatocelular (CHC) en varones, 86,8 % sobre el total de pacientes, es decir, una relación varón-mujer 6:1. En la literatura se encuentran distintas proporciones respecto al sexo según la zona geográfica, oscilando entre una relación varón-mujer 2:1 y una relación 5:1 (Nzeako, 1995; Ahn, 1989).

En cuanto a la **edad** media de presentación, existe diversidad en la literatura, siempre en relación con la zona geográfica. Todos están de acuerdo con la existencia de una mayor frecuencia en personas adultas de edad media-avanzada. En algunos casos exponen que la edad de presentación oscila entre 55 y 59 años, en otros que la edad media es de 65 años y en otros que ésta es de 60,5 años (Okuda, 1997; Wu, 1987; Beasley, 1988). En nuestra serie la edad media es de 53,5 años, algo inferior a la reflejada en la literatura. Existen casos, tanto en la literatura

como en nuestra serie, en los que la edad de presentación es inferior a los 40 años.

El origen, en nuestro estudio, de la cirrosis hepática y del consiguiente CHC, responde en mayor frecuencia a una **infección viral**, del tipo Hepatitis C en primer lugar (50 %) y Hepatitis B en segundo lugar (17,5 %). Hecho que no coincide con lo publicado al respecto en términos generales, siendo la Hepatitis B la causa más frecuente de CHC, en todas las zonas geográficas, en la literatura (Okuda, 1997; Beasley, 1988). Si se estudia por zonas en concreto, en España parece ser que el VHC es más frecuente que el VHB como factor patogénico del CHC, lo que si coincide con nuestra serie (Okuda, 1997; Liang, 1993; Cohen, 1999; Weinstein, 1995). La coinfección VHB-VHC supone un mayor riesgo de CHC que cualquier virus sólo, según lo revisado (De Groote, 1968; Huang, 1996).

El **etilismo** les sigue en frecuencia en nuestro estudio (17,5 %). Siendo el gran causante de cirrosis hepática (Donato, 1997). A veces, en asociación con virus de la hepatitis (8,8 % en nuestra serie) (Ostapowicz, 1998; Pessione, 1998; Wiley, 1998; Corrao, 1998; Johnson, 1987; Neuberger, 1998).

En lo revisado en la literatura, existen distintas clasificaciones **macroscópicas** del CHC, según el tamaño tumoral, el número de lesiones, la existencia o no de cápsula, etc. (Eggel, 1910; Okuda, 1984; Nakashima, 1987), siendo la de Eggel la más adecuada según distintos autores.

Respecto a las características macroscópicas del CHC, en nuestro estudio, lo más frecuente es la presencia de lesiones únicas (49,1 % del total). La existencia de dos lesiones ocurre en el 21,9 % de los casos. Y en un 12,3 % las lesiones son difusas. En el caso de lesiones encapsuladas lo más frecuente es una lesión única, según lo publicado (Ng, 1992), lo que coincide con nuestra serie (McPeake, 1993). No hemos encontrado en la bibliografía revisada frecuencias específicas según el número de lesiones tumorales.

El **tamaño** medio del CHC en nuestra revisión es de 3,03 cm. Sólo el 22,8 % del total de casos son menores de 2 cm, este CHC es llamado en la literatura “CHC pequeño” (Internacional Working Party, 1995; Kenmochi, 1987; Llovet, 1998).

La **localización** hepática del CHC más frecuente en nuestro estudio es el lóbulo derecho (46,3 %). Hecho también observado como más frecuente en la literatura.

Respecto a los **tumores incidentales**, nosotros obtuvimos 18 casos, es decir, 15,7 % del total de pacientes. En lo revisado en la bibliografía, la presencia de CHC incidentales observada es menor que la nuestra (Sotiropoulos, 2006). Estos tumores suelen ser solitarios y presentar menor tamaño. En cuanto a si están asociados a mejor grado de diferenciación, o a mejor pronóstico (menores recidivas de la enfermedad o

del tumor) que los CHC diagnosticados preoperatoriamente, no se han observado datos a favor de esto en la literatura (Sotiropoulos, 2006; Achkar, 1998), al igual que tampoco existen diferencias estadísticamente significativas en nuestra serie.

En las características **microscópicas** de la cirrosis hepática de nuestra serie encontramos que la forma más frecuente es la cirrosis micro-macronodular, con un 63 % del total de trasplantados. En lo publicado al respecto, la forma más frecuente es la cirrosis macronodular (70-90 %) (Johnson, 1987); tanto ésta como la cirrosis micro-macronodular están asociadas a un origen viral, así como a desórdenes metabólicos o a daños tóxicos. En nuestro estudio la cirrosis macronodular ocuparía el segundo lugar en frecuencia, con un 23,1 %. En todos los tipos de cirrosis hepática de nuestra revisión, el origen más frecuente es el viral, existiendo mayores diferencias en la cirrosis micro-macronodular y en la cirrosis macronodular, en los que predomina claramente el origen por VHB y VHC. La cirrosis micronodular, forma menos frecuente en nuestra serie, se asocia a enfermedad alcohólica hepática, hemocromatosis o cirrosis biliar.

Centrándonos en el tipo tumoral más frecuente, el **carcinoma hepatocelular** (CHC), al observar el **patrón histológico**, vemos que el que más se repite en la literatura es el trabecular (Ishak, 1994), especialmente en CHC bien y moderadamente diferenciados. En nuestro estudio el patrón trabecular es también el más frecuente, con un 93,85 % de todos

los casos, de los cuales la mayoría está presente en asociación con otros tipos de patrones arquitecturales.

El patrón acinar o pseudoglandular es el segundo en frecuencia, en nuestra serie, siempre en unión con otros patrones.

En cambio, el patrón histológico menos frecuente en nuestro estudio es el sólido. En lo publicado al respecto, lo sitúan como el segundo patrón más frecuente, después del trabecular (AFIP, 1993).

Es frecuente observar **pigmento biliar** tanto en las células tumorales como en los canalículos dilatados (19,29 % del total de pacientes de nuestra serie). En la literatura se observa bilis hasta en un 48 % (AFIP, 1993).

También es muy frecuente la presencia de **vacuolas grasas** en las células tumorales (esteatosis). Nosotros las hemos encontrado en el 75 % de los casos, porcentaje muy similar al existente en la literatura (68 %) (AFIP, 1993).

La **Hialina de Mallory** es algo menos frecuente, en nuestro estudio alcanza un 24 % de los casos. Encontrándonos aproximadamente una frecuencia del 20 % publicada en la literatura (AFIP, 1993; Nakanuma, 1986; Nakashima, 1987).

Una variante citológica es la de **células claras**, debido a la presencia de glucógeno. Nosotros sólo la observamos en un caso. Está recogida en la literatura (Wu, 1983).

De acuerdo con el **grado histológico** hemos clasificado los CHC en bien, moderada y pobremente diferenciados. Los CHC bien diferenciados son los más frecuentes en tumores pequeños (<2 cm) y en estadio temprano, nosotros tuvimos un 21,1 % de casos.

El tipo moderadamente diferenciado es el más frecuente en tumores mayores de 3 cm. En general es el tipo más frecuente en nuestra serie, con un 70,2 %. Con menor frecuencia está el tipo pobremente diferenciado (8,8 % en nuestro estudio).

El tamaño medio de los tumores pobremente diferenciados es significativamente mayor que el de los moderadamente diferenciados ( $p=0,012$ ) y que el de los bien diferenciados ( $p=0,05$ ) en nuestra serie.

Edmondson y Steiner (1954) han propuesto gradar histológicamente al CHC en una escala del I al IV, en vez de en tres tipos. Siendo en su serie el grado III el más frecuente (46 %), y en segundo lugar el grado II (39 %) (AFIP, 1993), lo que correspondería a nuestros grados moderadamente y bien diferenciados, respectivamente.

El **colangiocarcinoma** está presente en seis casos de nuestra serie (5,26 %), todos en unión con hepatocarcinoma. En las series del AFIP se ha observado igualmente colangiocarcinoma combinado con hepatocarcinoma (Goodman, 1985; Haratake, 1995; Papotti, 1997; Tomimatsu, 1993).

Valorando las distintas características microscópicas tumorales, observamos que la **atipia citológica** es moderada con más frecuencia en nuestra revisión (56,1 % del total de casos). Siempre en relación al grado de diferenciación (Hirohashi, 2002).

El número de **mitosis** oscila entre 5 y 15 por diez campos de gran aumento, con más frecuencia (56 %).

La **necrosis** está ausente o es mínima en la mayoría de los casos (36 % y 35,1 %, respectivamente), debido a su relación también con el grado de diferenciación. Sin observarse relación estadísticamente significativa con el tamaño tumoral.

La **hemorragia** tumoral está ausente en el 68,4 % de los casos de nuestra serie y es mínima en el 22,7 % de estos.

El **infiltrado inflamatorio** es con más frecuencia escaso en nuestro estudio (49,1 %), y moderado en el 30,7 % de los casos. Siendo de tipo crónico en el total de los pacientes con presencia de dicho infiltrado

inflamatorio. Según lo observado en la literatura, el infiltrado linfocítico suele ser leve con mayor frecuencia (24 %), aunque ocasionalmente es prominente (1,4 %) (AFIP, 1993). También se detallan casos en lo publicado con presencia de infiltrado de neutrófilos, sobre todo en tumores con cuerpos de Mallory, similar al de la hepatitis alcohólica (AFIP, 1993).

La **vascularización** es escasa en el 100 % de los casos recogidos en nuestro estudio.

La **desmoplasia** del estroma está ausente en el 52,6 % de los casos y es escasa en el 43,9 % del total de pacientes de nuestra serie.

Existe **invasión capsular** en el 42,3 % del total de casos de este estudio. No hemos encontrado relación estadísticamente significativa entre la existencia de invasión capsular y la presencia de recidiva de enfermedad en nuestra serie. Sí que existe una “tendencia estadística” entre la invasión capsular y la recidiva tumoral. Con respecto a si el tumor es incidental o no, no hemos observado diferencias estadísticamente significativas en relación a la invasión capsular.

La encapsulación tumoral ha sido estudiada en distintas series de casos (Ng, 1992). En un 77,6 % de pacientes del estudio de Jaeck (1999) estaba presente la cápsula tumoral. Este autor recoge otras series publicadas hasta ese momento, en las que no todas detallaban este dato.

Los valores de encapsulación tumoral eran variables (73,6 % en el estudio de Franco, 52,2 % en el de Pitre, 71,3 % en el de Di Carlo, 82,3 % en el de Balsells, 18,6 % en el de Belghiti).

Existe **invasión vascular** en el 17,5 % del total de casos de este estudio. No hemos encontrado una relación estadísticamente significativa entre la existencia de invasión vascular y la presencia o no de recidiva de enfermedad. Sí que existen diferencias estadísticamente significativas entre la presencia de invasión vascular y la posterior recidiva tumoral. Con respecto a si el tumor es incidental o no, al igual que en el caso de la invasión capsular, no se han observado diferencias estadísticamente significativas en relación a la invasión vascular.

En la bibliografía se encuentra un porcentaje de invasión vascular mayor que el nuestro, hasta un 74 % en algunas series (AFIP, 1993). En el caso de invasión vascular de la vena porta o sus ramas, dicha invasión ocurre en el 65 al 75 % de los pacientes, y en el de las venas hepáticas, ocurre en el 20 al 25 % de los pacientes con tumores avanzados (Nakashima, 1983; Yuki, 1990).

Según la serie de Jaeck (1999), se observaba invasión vascular en el 24,7 % de los pacientes. Otros estudios, recogidos por él en su artículo, presentan distintos porcentajes de invasión vascular (54,1 % en el estudio de Ringe, 56,5 % en el de Di Carlo, 39,2 % en el de Balsells, 30,7 % en el de Otto, 14,2 % en el de Llovet, 33 % en el de Belghiti).

Algunos estudios al respecto evidencian que si el tumor es incidental el porcentaje medio de invasión vascular es de un 15 % (Sotiropoulos, 2006). Este autor detalla los datos encontrados en la literatura (31 % de casos en el artículo de Achkar, 30 % en el de Yao, 30 % en el de Khakhar, 16 % en el de Klintmalm y 13 % en el de Margarit).

Se describen metástasis intrahepáticas, presumiblemente por vía hematogena, en el 60 % de los tumores menores de 5 cm y en el 95 % de aquellos mayores de 5 cm (Yuki, 1990).

La **recidiva de la enfermedad** está presente en nuestro estudio en 15 pacientes, es decir, un 13,2 % del total.

No hemos observado, después del estudio estadístico, que exista asociación estadísticamente significativa entre la posible recidiva de la enfermedad de base hepática y el hecho de presentar dicho paciente invasión capsular y/o vascular. Tampoco influye sobre la recidiva de la enfermedad el que el CHC sea incidental o conocido previamente.

Sí que existen diferencias estadísticamente significativas entre la recidiva de la enfermedad y el estado del paciente.

La **recidiva tumoral** la observamos en tan sólo 4 casos de la serie, es decir, un 3,5 % del total.

En nuestro estudio, no se han observado diferencias estadísticamente significativas entre la recidiva tumoral y el hecho de que el tumor sea incidental o no.

Se ha descrito la presencia de “tendencia estadística” en la unión de invasión capsular y recidiva tumoral.

Y por último, se ha demostrado la existencia de diferencias estadísticamente significativas en la asociación recidiva tumoral e invasión vascular, así como, en la asociación recidiva tumoral y estado del paciente.

En nuestra serie se recogen 12 casos de **rechazo** del injerto hepático (10,5 % del total). Tema ampliamente tratado en la literatura en relación a distintos aspectos (Backman, 1993; Berlakovich, 1996; Blakolmer, 1999; Cakaloglu, 1995; Datta, 1995; Demetris, 1990; Hübscher, 1996), como son los fines de mejora terapéutica, o los factores etiopatogénicos que favorecen dicho rechazo, entre otros.

Con respecto al **éxito**, sólo han fallecido 16 pacientes (14 % del total de la serie), es decir, existe un 86 % de supervivencia.

El tiempo medio de **supervivencia** de los pacientes que fallecieron antes o durante el transcurso del estudio (16 años) es de 1738,75 días, con un amplio rango (30-5840).

Según la bibliografía, la supervivencia a largo plazo para pacientes con tumores pequeños es del 75 % (Llovet, 1998). En cambio, la mayoría de los pacientes con tumores intratables, avanzados, mueren en pocos meses (Okuda, 1997; Stuart, 1996). Pacientes con tumores quirúrgicamente resecables tienen mejor pronóstico, con una supervivencia media de 600-1350 días (AFIP, 1993). Datos algo inferiores a nuestros valores de supervivencia.

Series publicadas en Estados Unidos, han encontrado índices de supervivencia a los 5 años de un 30-40 %, y si el tumor es menor de 5 cm hasta de un 75 % (Stuart, 1996).

En una revisión publicada al respecto, la mortalidad ascendía al 10,6 %, cifra algo inferior a la de nuestra serie. Siendo la supervivencia total a los 5 años del 20-51 %, y la supervivencia libre de enfermedad de 20-33 % (Jaeck, 2004).

En otro estudio, la supervivencia media a los 5 años fue del 55 % en pacientes trasplantados por CHC con VHC concurrente. En el caso de trasplantados sólo por CHC la supervivencia fue menor (Shimoda, 2004).

La supervivencia de los CHC incidentales se ha documentado como significativamente mejor que la de los pacientes con CHC previamente conocido en sólo el 3 % de los casos. En cambio en el 49 % de los pacientes no se ha visto mejora alguna de la supervivencia por ser incidental el CHC. En el resto de casos no ha sido posible la comparación (Sotiropoulus, 2006). Los CHC incidentales con invasión vascular suponen el 15 % de los casos.

Relacionando nuestros datos entre si, no hemos encontrado relación estadísticamente significativa entre la existencia de invasión capsular y el estado del paciente, ni tampoco se ha visto entre la invasión vascular y el estado.

En cambio sí se han visto diferencias estadísticamente significativas en las asociaciones recidiva enfermedad y estado, y recidiva tumoral y estado.

También se ha observado una “tendencia estadística” entre las curvas de supervivencia de cada sexo de nuestra serie, por tanto, podría decirse que la supervivencia en mujeres es mayor que en hombres.

El 84% de los varones de nuestro estudio seguían vivos a los 16 años de seguimiento (5840 días). En cambio el 100% de las mujeres seguían vivas durante todo el periodo de seguimiento, es decir, 9 años (3285 días).

Existe diversidad de datos en la bibliografía sobre los posibles **factores pronósticos** en el paciente post-transplantado hepático, los cuales tienen valor independiente o no.

Encontramos en la literatura que los hallazgos asociados a mejor pronóstico postquirúrgico son la encapsulación tumoral, la ausencia de invasión vascular y la pérdida de la cirrosis de base (AFIP, 1993).

Algunos estudios afirman que en el caso de tumores pequeños en los que se realiza trasplante hepático, el estadio TNM no presenta poder pronóstico (Llovet, 1998).

Según otros autores, las características que influyen en la presencia de un peor pronóstico son la trombosis de la vena porta, la presencia de mutaciones del gen de supresión tumoral p53 y los niveles altos de alfa-feto-proteína (Allgaier, 1998; Sugo, 1999).

En otro estudio detallaban como principales factores que afectan a la supervivencia y a la recurrencia del CHC, después del trasplante, la función hepática prequirúrgica, el nivel de alfa-feto-proteína, la etiología de la enfermedad hepática de base y las características tumorales. Sin embargo, otros factores como el sexo, la edad, la presencia de cirrosis, el tamaño tumoral y la encapsulación tumoral, no afectan a la supervivencia general. Otro estudio define factores independientes que pueden predecir

el riesgo de recurrencia. Estos factores son un nivel alto de alfa-feto-proteína y de gamma-glutamyl-transferasa en suero preoperatoriamente, CHC multinodular, bajo grado de diferenciación, presencia de nódulos satélites y de invasión vascular (Jaeck, 2004).

Este autor resume los distintos datos recogidos en la literatura en varias series europeas (Jaeck, 2004). Según Ringe (1988) son factores pronósticos que influyen en la supervivencia la ausencia de cirrosis, la existencia de trombosis portal, el número de CHC, el grado tumoral, el estadio TNM o la invasión vascular, entre otros. Según Llovet (1997) son factores pronósticos para la recurrencia tumoral el nivel en suero de alfa-feto-proteína, el número de CHC, la existencia de nódulos satélites, el grado tumoral o la invasión vascular. Otro autor, Belghiti (1999) destacó como factores pronósticos para la supervivencia la ausencia de cirrosis, el nivel de alfa-feto-proteína en suero, el grado tumoral o la invasión vascular.

Otras características histológicas con relación estadísticamente significativa con la supervivencia son, el grado tumoral, el índice mitótico y marcadores de proliferación celular (Ki67), aunque la repercusión total sobre el pronóstico es bastante pobre (AFIP, 1993).

También encontramos publicado como un autor recoge distintos datos como que el determinante pronóstico más importante es el estadio tumoral (Lau, 1998; Stuart, 1996). Así como, que los CHC que no están

totalmente encapsulados tienen un comportamiento más agresivo que los que sí lo están (Ng, 1992). Y la afectación de la vena porta constituye un signo pronóstico adverso (The Liver Cancer Study Group of Japan, 1994). En un estudio multi-institucional de CHC observaron que las características microscópicas que actúan como predictor independiente de supervivencia eran la invasión vascular, el alto grado nuclear y la actividad mitótica (Lauwers, 2002).

Shimoda afirma que de todos los factores estudiados se ha demostrado que sólo el estadio TNM, la quimioembolización prequirúrgica y la quimioterapia adyuvante son predictores independientes de supervivencia en pacientes trasplantados de hígado con CHC y una infección por VHC concomitante. Las variables que aumentan el riesgo de recurrencia tumoral, son el estadio tumoral avanzado, la presencia de invasión vascular y el diagnóstico prequirúrgico de CHC (no como hallazgo incidental), todas ellas con significación estadística (Shimoda, 2004).

La etiología de la enfermedad hepática de base es un importante factor que influye sobre la mortalidad. La supervivencia a largo plazo se correlaciona con las características del tumor. Concluyendo que el trasplante hepático es el tratamiento de elección en pacientes con CHC, consiguiendo una mayor expectativa de vida (Jaeck, 2004).

Resumiendo todos estos datos de la literatura, determinan como factores que influyen claramente y con más frecuencia sobre el pronóstico del paciente, la invasión vascular, el nivel sérico de alfa-feto-proteína, el grado de diferenciación tumoral, el estadio tumoral, la trombosis de la vena porta y el número de nódulos tumorales.

Después de todo este análisis, podemos concluir aportando al respecto que, de las características anatomopatológicas que hemos valorado en nuestro estudio, las que tienen valor estadísticamente significativo sobre la supervivencia del paciente transplantado son la recidiva de la enfermedad y la recidiva tumoral. Esto quiere decir que, un paciente que a lo largo de su periodo de seguimiento post-transplante, vuelve a padecer la misma enfermedad de base que tenía prequirúrgicamente, o surge un nuevo CHC en su injerto hepático, va a tener peor pronóstico que cualquier otro paciente que no sufra estas condiciones.

Así mismo, hemos observado que la relación invasión vascular y recidiva tumoral tiene valor estadísticamente significativo. Lo que quiere decir que, los pacientes con clara invasión vascular van a tener más posibilidades de que les recidive el tumor en el injerto hepático, con la posterior influencia que esto tiene sobre el pronóstico. Este dato de la

invasión vascular es el más consensuado en la bibliografía como factor pronóstico en la supervivencia general y en la recurrencia tumoral.

La invasión capsular es importante para la posible recidiva tumoral, pero no determinante. Sólo se ha observado una “tendencia estadística” entre estos dos factores.

El resto de variables estudiadas no han alcanzado significación estadística. Tales como, la influencia directa de la invasión vascular o capsular sobre la supervivencia del paciente, o el grado de diferenciación tumoral, así como el que el tumor sea incidental o no, entre otras.



# **7.CONCLUSIONES**

---



**Primera:** El carcinoma hepatocelular (CHC) es el tumor maligno más frecuente en pacientes trasplantados de hígado en nuestra serie. Nosotros revisamos 650 enfermos trasplantados, de los cuales obtuvimos 114 casos con CHC.

**Segunda:** El CHC se presenta con más frecuencia a una edad media-avanzada, en nuestro estudio la media es de 53,5 años. Este tumor es más frecuente en el sexo masculino.

**Tercera:** El origen del CHC responde con más frecuencia a una infección viral, en concreto al virus de la hepatitis. En primer lugar al virus de la hepatitis C (VHC). Y en segundo lugar, al virus de la hepatitis B (VHB). La coinfección VHB-VHC determina un mayor riesgo de CHC que el que confiere cualquier virus por sí solo.

**Cuarta:** Después del origen viral, el causante más frecuente de CHC es el etilismo. A veces en asociación con virus de la hepatitis. Otros orígenes menos frecuentes, que nos encontramos en nuestro

estudio, son la infección por citomegalovirus, la tirosinemia o el déficit de alfa 1-antitripsina.

**Quinta:** Es más frecuente que el CHC se presente como una lesión única. En segundo lugar, pueden existir dos lesiones tumorales. La frecuencia decae con el aumento del número de tumores.

**Sexta:** El CHC tiene un tamaño medio de 3,03 cm. Sólo una cuarta parte aproximadamente son menores de 2 cm (CHC pequeño).

**Séptima:** La localización más frecuente del CHC es el lóbulo hepático derecho. Siendo además la localización más frecuente en lesiones únicas y en los casos con dos lesiones hepáticas.

**Octava:** Los CHC incidentales son frecuentes en nuestra serie. Siendo tumores solitarios y de menor tamaño. No se han observado diferencias estadísticamente significativas en el estudio de comparación con los CHC conocidos preoperatoriamente, respecto a que estén asociados a mejor grado de diferenciación o presenten menores recidivas tumorales o de la enfermedad.

**Novena:** La forma de cirrosis más frecuente en nuestro estudio es la micro-macronodular. La cirrosis macronodular es la segunda forma en frecuencia. En todos los tipos de cirrosis hepática de

nuestra revisión, el origen más frecuente es el viral. La actividad histológica de la cirrosis es moderada con mayor frecuencia.

**Décima:** El colangiocarcinoma es el otro tipo tumoral presente en nuestra serie, sólo en 6 casos, todos en unión al CHC.

**Undécima:** Entre los estigmas microscópicos más frecuentes que hemos observado se encuentran la Hialina de Mallory, la esteatosis, la bilis, las megamitocondrias o las células claras entre otros.

**Duodécima:** El patrón histológico del CHC más frecuente es el trabecular, en muchas ocasiones en unión con otros patrones histológicos. El patrón acinar es el segundo en frecuencia, y el sólido es el menos frecuente.

**Decimotercera:** El grado histológico tumoral más frecuente en nuestro estudio es el moderadamente diferenciado. Siendo el segundo en frecuencia el grado bien diferenciado. Se han observado diferencias estadísticamente significativas respecto al tamaño medio de los CHC moderadamente diferenciados, siendo éste mayor que el de los CHC bien diferenciados.

**Decimocuarta:** Las distintas características microscópicas tumorales que hemos valorado en nuestro estudio son la atipia, que es moderada con mayor frecuencia; las mitosis, que varían entre 5 y

15 por diez campos de gran aumento; la necrosis, que está ausente o es mínima con más frecuencia; la hemorragia, que es mínima con más frecuencia; el infiltrado inflamatorio, que es escaso en la mayoría de los casos y siempre de tipo crónico; la vascularización, que siempre es escasa; y la desmoplasia, que está ausente en su mayoría.

**Decimoquinta:** La invasión capsular está presente casi en la mitad de los casos de nuestra serie. Existe una “tendencia estadística” entre la invasión capsular y la recidiva tumoral. En cambio, no existe relación estadísticamente significativa entre la existencia de invasión capsular y la presencia de recidiva de enfermedad en nuestra serie, así como tampoco hemos observado dicha relación entre la existencia de invasión capsular y el hecho de que el tumor sea incidental o conocido previamente.

**Decimosexta:** La invasión vascular está presente en menos de una cuarta parte de los casos. Existen diferencias estadísticamente significativas entre la presencia de invasión vascular y la posterior recidiva tumoral. No se ha encontrado una relación estadísticamente significativa entre la existencia de invasión vascular y la presencia o no de recidiva de enfermedad, así como tampoco, con respecto a si el tumor es incidental o no.

**Decimoséptima:** La recidiva de la enfermedad está presente en menos de una cuarta parte de los casos. Existen diferencias estadísticamente significativas entre la recidiva de la enfermedad y el estado del paciente. No hemos observado asociación estadísticamente significativa entre la recidiva de la enfermedad y la presencia de invasión capsular y/o vascular. Tampoco influye sobre la recidiva de la enfermedad el que el CHC sea incidental o conocido previamente.

**Decimooctava:** La recidiva tumoral la hemos encontrado en aislados casos de nuestra serie. Existen diferencias estadísticamente significativas en relación con la invasión vascular, así como, con el estado del paciente. Sólo se ha visto una “tendencia estadística” en la asociación invasión capsular y recidiva tumoral. Y por último, no se han observado diferencias estadísticamente significativas entre la recidiva tumoral y el que el tumor sea incidental o no.

**Decimonovena:** Hemos obtenido pocos casos de rechazo del injerto. Con una supervivencia al final del estudio de más de tres cuartas partes. Se han visto diferencias estadísticamente significativas en las asociaciones de recidiva enfermedad y de recidiva tumoral con el estado. Existe una “tendencia estadística” entre las curvas de supervivencia de cada sexo de nuestra serie, es decir, la supervivencia en mujeres es mayor que en hombres. No

hemos encontrado una relación estadísticamente significativa entre invasión capsular y el estado del paciente, ni tampoco se ha visto entre invasión vascular y el estado.

**Vigésima:** La importancia de este estudio radica, entre otras cosas, en valorar los posibles factores pronósticos que influyen en la supervivencia del paciente transplantado y que poseen valor estadísticamente significativo. Nosotros hemos encontrado dos: la recidiva de la enfermedad y la recidiva tumoral.

**Vigésima primera:** También tiene valor estadísticamente significativo la relación que ejerce la invasión vascular sobre la recidiva tumoral.

**Vigésima segunda:** Sólo se ha observado una “tendencia estadística” entre los factores invasión capsular y la posible recidiva tumoral.

**Vigésima tercera:** El resto de variables estudiadas no han alcanzado significación estadística. Éstas son la invasión vascular o capsular en relación directa con la supervivencia, o el grado de diferenciación tumoral, o que el tumor sea incidental o no.



# **8. BIBLIOGRAFÍA**

---



1. Abenzoa P, Manivel JC, Wick MR, y cols. Hepatoblastoma: an immunohistochemical and ultrastructural study. *Hum Pathol* 1987; 18:1025-1035.
2. Achkar JP, Araya V, Baron RL, y cols. Undetected hepatocellular carcinoma: clinical features and outcome after liver transplantation. *Liver Transplant Surg* 1998; 4:477-482.
3. Ahn YO, Park BJ, Yoo KY, y cols. Incidence estimation of primary liver cancer among Koreans. *J Korean Cancer Assoc* 1989; 21:241-248.
4. Altman H W. Comunicación personal.
5. Allaire GS, Rabin L, Ishak KG, y cols. Bile duct adenoma. A study of 152 cases. *Am J Surg Pathol* 1988; 12:708-715.
6. Allgaier HP, Deibert P, Olschewski M, y cols. Survival benefit of patients with inoperable hepatocellular carcinoma treated by a combination of transarterial chemoembolization and percutaneous ethanol injection – a single – center analysis including 132 patients. *Int J Cancer* 1998; 79:601-605.

7. Andres E, Herbrecht R, Campos F, y cols. Primary hepatic lymphoma associated with chronic hepatitis C. *Ann Med Intern* 1997; 148:280-283.
8. Anon. Primary liver cancer in Japan. Clinicopathologic features and results of surgical treatment. Liver Cancer Study Group of Japan. *Ann Surg* 1990; 211:277-287.
9. Anon. Terminology of nodular hepatocellular lesions. International Working Party. *Hepatology* 1995; 22:983-993.
10. Anthony PP, Vogel CL, Barker LF. Liver cell dysplasia: a premalignant condition. *J Clin Pathol* 1973; 26:217-223.
11. Anthony PP. Tumours and tumour-like lesions of the liver and biliary tract. In: *Pathology of the liver*, MacSween RNM, Anthony PP, Scheuer PJ, Burt AD, Portmann BC (eds), Churchill livingstone: Edinburgh, London, Madrid, Melbourne, New York, Tokyo; 1994.
12. Arber DA, Kamel OW, van-de-Rijn M, y cols. Frequent presence of the Epstein-Barr virus in inflammatory pseudotumor. *Hum Pathol* 1995; 26:1093-1098.

13. Ascoli V, Lo Coco F, Artini M, y cols. Extranodal lymphomas associated with hepatitis C virus infection. *Am J Clin Pathol* 1988; 109:600-609.
14. Backman L, Gibbs J, Levy M, y cols. Causes of late graft loss after liver transplantation. *Transplantation* 1993; 55:1078-1082.
15. Barcena R, Sanroman AL, DelCampo S, y cols. Post-transplant liver granulomatosis associated with hepatitis C? *Transplantation* 1998; 65:1494-1495.
16. Bayon LG, Izquierdo MA, Sirovich I, y cols. Role of Kupffer cells in arresting circulating tumor cells and controlling metastatic growth in the liver. *Hepatology* 1996; 23:1224-1231.
17. Beasley RP. Hepatitis B virus. The major etiology of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1988;61:1942-56.
18. Berge T, Lundberg S. Cancer in Malmo 1958-69. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1977; S260:140-149.
19. Berlakovich GA, Imhof M, Karner-Hanusch J, y cols. The importance of the effect of underlying disease on rejection outcomes

following orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1996; 27:554-560.

20. Bhathal PS, Hughes NR, Goodman ZD. The so-called bile duct adenoma is a peribiliary gland hamartoma. *Am J Surg Pathol* 1996; 20:858-864.

21. Bismuth H, Majno PE, Adam R. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Sem Liver Dis* 1999; 19:311-322.

22. Blakolmer K, Seaberg EC, Batts K, y cols. Analysis of the reversibility of chronic liver allograft rejection. Implications for a staging schema. *Am J Surg Pathol* 1999; 23:1328-1339.

23. Blattner WA, Henson DE, Young RC, y cols. Malignant mesenchymoma and birth defects. Prenatal exposure to phenytoin. *JAMA* 1977; 238:334-335.

24. Borja ER, Hori JM, Pugh RP. Metastatic carcinomatosis of the liver mimicking cirrhosis: case report and review of the literature. *Cancer* 1975; 35:445-449.

25. Broome U, Lofberg R, Veress B, y cols. Primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: evidence for increased neoplastic potential. *Hepatology* 1995; 22:1404-1408.
26. Bruni C, Porter KR. The fine structure of the parenchymal cell of the normal rat liver. I. General Observations, *Amer J Path* 1965; 46:691.
27. Cakaloglu Y, Devlin J, O'Grady J, y cols. Importance of concomitant viral infection during late acute allograft rejection. *Transplantation* 1995; 59:40-45.
28. Carriere R. The growth of the liver parenchymal nuclei and its endocrine regulation. *Int Rev Cytol* 1969; 25:201.
29. Carswell R. *Pathological anatomy. Illustrations of the elementary forms of disease.* Longman, Londres 1938.
30. Castroagudin JF, Gonzalez-Quintela A, Fraga M, y cols. Presentation of T-cell-rich B-cell lymphoma mimicking acute hepatitis. *Hepatogastroenterology* 1999; 46:1710-1713.
31. Coffin CM, Watterson J, Priest JR, y cols. Extrapulmonary inflammatory myofibroblastic tumor (inflammatory pseudotumor). A

clinicopathologic and immunohistochemical study of 84 cases. *Am J Surg Pathol* 1995; 19:859-872.

32. Cohen J. The scientific challenge of hepatitis C. *Science* 1999; 285:26-30.

33. Colombari R, Tsui WM. Biliary tumors of the liver. *Semin Liver Dis* 1995; 15:402-413.

34. Conrad RJ, Gribbin D, Walker NI, y cols. Combined cystic teratoma and hepatoblastoma of the liver. Probable divergent differentiation of an uncommitted hepatic precursor cell. *Cancer* 1993; 72:2910-2913.

35. Conran RM, Hitchcock CL, Waclawiw MA, y cols. Hepatoblastoma: the prognostic significance of histologic type. *Pediatr Pathol* 1992; 12:167-183.

36. Cooke CB, Krenacs, Stetler-Stevenson M, y cols. Hepatosplenic T-cell lymphoma: a distinct clinicopathologic entity of cytotoxic gamma delta T-cell origin. *Blood* 1996; 88:4265-4274.

37. Corrao G, Arico S. Independent and combined action of hepatitis C virus infection and alcohol consumption on the risk of symptomatic liver cirrhosis. *Hepatology* 1998; 27:914-919.
38. Cotran RS, Kumar V, Collins T. Robbins: Patología estructural y funcional, 6ª ed. McGraw-Hill, Interamericana, Madrid 2000.
39. Craig JR, Peters RL, Edmondson HA. Tumours of the liver and intrahepatic bile ducts. AFIP: Washington, D.C. 1989.
40. Chang Y, Cesarman E, Pessin MS, y cols. Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science* 1994; 266:1865-1869.
41. Charco R, Vargas V, Allende H, y cols. Is hepatitis C virus recurrence a risk factor for chronic liver allograft rejection? *Transplant Int* 1996; 9:195-197.
42. Chazouillères O, Mamish D, Kim M, y cols. 'Occult' hepatitis B virus as source of infection in liver transplant recipients. *Lancet* 1994; 343:142-146.

43. Dammacco F, Gatti P, Sansonno D. Hepatitis C virus infection, mixed cryoglobulinemia, and non-Hodgkin's lymphoma: an emerging picture. *Leuk Lymphoma* 1998; 31:463-476.
44. Datta Gupta S, Hudson M, Burroughs AK, y cols. Grading of cellular rejection after orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1995; 21:46-57.
45. Davies SE, Lau JYN, O'Grady JG, y cols. Evidence that hepatitis D virus needs hepatitis B virus to cause hepatocellular damage. *Am J Clin Pathol* 1992; 98:554-558.
46. Davies SE, Portmann BC, O'Grady JG, y cols. Hepatic histological findings after transplantation for chronic hepatic B virus infection, including a unique pattern of fibrosing cholestatic hepatitis. *Hepatology* 1991; 13:150-157.
47. De Groote J, Desmet VJ, Gedigk P, y cols. A clasification of chronic hepatitis. *Lancet* 1968; 2:626-628.
48. De Vita S, Sacco C, Sansonno D, y cols. Characterization of overt B-cell lymphomas in patients with hepatitis C virus infection. *Blood* 1997; 90:776-782.

49. Deane HW. The basophilic bodies in hepatic cells. *Amer J Anat* 1946; 78:227.
50. Dehner LP, Ishak KG. Vascular tumors of the liver in infants and children. A study of 30 cases and review of the literature. *Arch Pathol* 1971; 92:101-111.
51. De-Jong KP, Stellema R, Karrenbeld A, y cols. Clinical relevance of transforming growth factor alpha, epidermal growth factor receptor, p53, and Ki67 in colorectal liver metastases and corresponding primary tumors. *Hepatology* 1998; 28:971-979.
52. Demetris AJ, Jaffe R, Starzl TE. A review of adult and paediatric post-transplant liver pathology. *Pathol Annu* 1987; 2:347-386.
53. Demetris AJ, Jaffe R, Tzakis A, y cols. Antibody mediated rejection in human orthotopic liver allografts: a study of liver transplantation across ABO blood group barriers. *Am J Pathol* 1998; 132:489-502.
54. Demetris AJ, Quan S, Sun H, y cols. Liver allograft rejection: An overview of morphologic findings. *Am J Surg Pathol* 1990; 14:49-63.

55. Dent GA, Feldman JM. Pseudocystic liver metastases in patients with carcinoid tumors: report of three cases. *Am J Clin Pathol* 1984; 82:275-279.
56. Donato F, Tagger A, Chiesa R, y cols. Hepatitis B and C virus infection, alcohol drinking, and hepatocellular carcinoma: a case-control study in Italy. Brescia HCC Study. *Hepatology* 1997; 26:579-584.
57. Doughty AL, Painter DM, McCaughan GW. Post-transplant quasispecies pattern remains stable over time in patients with recurrent cholestasis hepatitis due hepatitis C virus. *J Hepatol* 2000; 32:126-134.
58. Du Bois AM. The embryonic liver. *The liver*, vol 1, p 1. Academic Press, New York 1963.
59. Dumas A, Thung SN, Lis CS. Diffuse hyperplasia of the peribiliary glands. *Arch Pathol Lab Med* 1998; 122:87-89.
60. Edmondson HA, Steiner PE. Primary carcinoma of the liver: a study of 100 cases among 48,900 necropsies. *Cancer* 1954;7:462-503.

61. Eggel H. Über das primäre Carcinom der Leber. Beitr z path Anat z allg Path 1910;30:506-604.
62. Elias H, Sherrick JC. Morphology of the liver. Academic Press, New York 1969.
63. Enzan H, Himeno H, Iwamura S, y cols. Alpha-smooth muscle actin-positive perisinusoidal stromal cells in human hepatocellular carcinoma. Hepatology 1994; 19:895-903.
64. Facciuto M, Heidt D, Guarrera J, y cols. Re-transplantation for late liver graft failure: Predictors of mortality. Liver Transplant 2000; 6:174-179.
65. Fagan EA, Ellis DS, Tovey GM, y cols. Toga virus-like particles in acute liver failure attributed to sporadic non-A, non-B hepatitis and recurrence after liver transplantation. J Med Virol 1992; 38:71-77.
66. Falk H, Herbert J, Crowley S, y cols. Epidemiology of hepatic angiosarcoma in the United States: 1964-1974. Environ Health Perspect 1981; 41:107-113.

67. Farcet JP, Gaulard P, Marolleau JP, y cols. Hepatosplenic T-cell lymphoma: sinusal/sinusoidal localization of malignant cells expressing the T-cell receptor gammadelta. *Blood* 1990; 75:2213-2219.
68. Farrell FJ, Nguyen M, Woodley S, y cols. Outcome in liver transplantation in patients with haemochromatosis. *Hepatology* 1994; 20:404-410.
69. Fawcett DW. Observations on the cytology and electron microscopy of hepatic cells. *J Nat Cancer Inst* 1955; 15:1475.
70. Feray C, Gigou M, Samuel D, y cols. The course of hepatitis C virus infection after liver transplantation. *Hepatology* 1994; 20:1137-1143.
71. Flejou JF, Barge J, Menu Y, y cols. Liver adenomatosis. An entity distinct from liver adenoma? *Gastroenterology* 1985; 89:1132-1138.
72. Flint A, Weiss SW. CD-34 and keratin expression distinguishes solitary fibrous tumor (fibrous mesothelioma) of pleura from desmoplastic mesothelioma. *Hum Pathol* 1995; 26:428-431.

73. Fried MW, Khudyakow YE, Smallwood GA, y cols. Hepatitis G virus co-infection in liver transplantation recipients with chronic hepatitis C and non-viral chronic liver disease. *Hepatology* 1997; 25:1271-1275.
74. Galanbos JT. Cirrosis hepática. Doyma, Barcelona 1982.
75. Gane EJ, Portmann BC, Naoumov NV, y cols. Long-term outcome of hepatitis C infection after liver transplantation. *N Eng J Med* 1996; 334:815-820.
76. Gane E, Sallie R, Saleh M, y cols. Clinical recurrence of hepatitis A following liver transplantation for acute liver failure. *J Med Virol* 1995; 45:35-39.
77. Gates GA, Henley KS, Pollard HM, y cols. The cell population of human liver. *J Lab Clin Med* 1961; 57:182.
78. Gerhardt TC, Goldstein RM, Urschel HC, y cols. Alcohol use following liver transplantation for alcoholic cirrhosis. *Transplantation* 1996; 62:1060-1063.

79. Gomez R, Colina F, Moreno E y cols. Etiopathogenesis and prognosis of centrilobular necrosis in hepatic grafts. *J Hepatol* 1994; 21:441-446.
80. Gonzalez CF. Undifferentiated small cell (“anaplastic”) hepatoblastoma. *Pediatr Pathol* 1991; 11:155-161.
81. Goodman ZD, Ishak KG, Langloss JM, y cols. Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma. A histologic and immunohistochemical study. *Cancer* 1985; 55:124-135.
82. Goodman ZD, Ishak KG. Angiomyolipomas of the liver. *Am J Surg Pathol* 1985; 8:745-750.
83. Gouw ASH, Haagsma EB, Manns M, y cols. Is there recurrence of primary biliary cirrhosis after liver transplantation – a clinicopathological study in long term survivors. *J Hepatol* 1994; 20:500-507.
84. Green LK, Silva EG. Hepatoblastoma in an adult with metastasis to the ovaries. *Am J Clin Pathol* 1989; 92:110-115.

85. Greenson JK, Svoboda-Newman SM, Merion RM, y cols. Histologic progression of recurrent hepatitis C in liver transplantation allografts. *Am J Surg Pathol* 1996; 20:731-738.
86. Gretch DR, Bachhi CE, Corey L, y cols. Persistent hepatitis C virus infection after liver transplantation: clinical and virological features. *Hepatology* 1995; 22:1-9.
87. Haagsma EB, Cuypers HTM, Gouw ASH, y cols. High prevalence of hepatitis G virus after liver transplantation without apparent influence on long-term graft function. *J Hepatol* 1997; 26:921-925.
88. Hanau C, Muñoz SJ, Rubin R. Histopathological heterogeneity in fulminant hepatic failure. *Hepatology* 1995; 21:345-351.
89. Haratake J, Hashimoto H. An immunohistochemical analysis of 13 cases with combined hepatocellular and cholangiocellular carcinoma. *Liver* 1995; 15:9-15.
90. Harris AC, Ben-Ezra JM, Contos MJ, y cols. Malignant lymphoma can present as hepatobiliary disease. *Cancer* 1995;78:2011-2019.

91. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, y cols. Conference Report: The World Health Organization classification of neoplastic diseases of the haematopoietic and lymphoid tissues: report of Clinical Advisory Committee Meeting, Airlie House, Virginia, November, 1997. *Histopathology* 2000; 36:69-87.
92. Harrison PM. Prevention of bile duct cancer in primary sclerosing cholangitis. *Ann Oncol* 1999; 10:208-211.
93. Hayashi S, Masuda H, Shigematsu M. Liver metastasis rare in colorectal cancer patients with fatty liver. *Hepatogastroenterology* 1997; 44:1069-1075.
94. Heffron TG, Emond JC, Whittington PF, y cols. Biliary complications in pediatric liver transplantation. *Transplantation* 1992; 53:391-395.
95. Heneghan MA, O'Grady JG. Liver transplantation for malignant disease. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 1999; 13:575-591.
96. Hering E. The liver. Manual of human and comparative histology, vol. 2. The New Sydenham Society, Londres 1872.

97. Hezode C, Duvoux C, Germanidis G, y cols. Role of hepatitis C virus in lymphoproliferative disorders after liver transplantation. *Hepatology* 1999; 30:775-778.
98. Hopwood P, Crawford DH. The role of EBV in post-transplant malignancies: a review. *J Clin Pathol* 2000; 53:248-254.
99. Hou PC. Relationship between primary carcinoma of the liver and infection with *Clonorchis sinensis*. *J Pathol Bacteriol* 1959; 72:239-246.
100. Hou PC. The pathology of *Clonorchis sinensis* infestation in the liver. *J Pathol Bacteriol* 1955; 70:53-64.
101. Houthoff HJ, Niermeijer P, Gids CH, y cols. Hepatic morphologic findings and viral antigens in acute hepatitis B. *Virchows Arch Pathol Anat* 1980; 389:153.
102. Hsu HC, Chen CC, Huang GT, y cols. Clonal Epstein-Barr virus associated cholangiocarcinoma with lymphoepithelioma-like component. *Hum Pathol* 1996; 27:848-850.

103. Huang EJ, Wright TL, Lack JR, y cols. Hepatitis B and C coinfections and persistent hepatitis B infections: clinical outcome and liver pathology after transplantation. *Hepatology* 1996; 23:396-404.

104. Hübscher SG. Chronic hepatitis in liver allografts. *Hepatology* 1990; 12:1257-1258. Ishak K. Virus and the liver. Falk Symposium 28, p. 120. MTP Lancaster 1980.

105. Hübscher SG. Histological grading and staging in chronic hepatitis: clinical applications and problems. *J Hepatol* 1998; 29:1015-1022.

106. Hübscher SG. Diagnosis and grading of liver allograft rejection - a European perspective. *Transplant Proc* 1996; 28:504-567.

107. Ichinohasama R, Miura I, Takahashi T, y cols. Peripheral CD4+ CD8- gammadelta T cell lymphoma: a case report with multiparameter analyses. *Hum Pathol* 1996; 27:1370-1377.

108. Ikeda H, Hachitanda Y, Tanimura M, y cols. Development of unfavorable hepatoblastoma in children of very low birth weight:

results of a surgical and pathological review. *Cancer* 1998; 82:1789-1796.

109. Imagawa DK, Noguchi K, Iwaki Y, y cols. Hyperacute rejection following ABO compatible orthotopic liver transplantation: a case report. *Transplantation* 1992; 54:1114-1117.

110. International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. *N Engl J Med* 1977; 336:309-315.

111. International Panel. Banff schema for grading liver allograft rejection: an international consensus document. *Hepatology* 1997; 25:658-663.

112. International Panel. Update of the International Banff schema for liver allografts rejection: working recommendations for the histopathologic staging and reporting of chronic rejection. *Hepatology* 2000; 31:792-799.

113. International Working Party. Terminology for hepatic allografts rejection. *Hepatology* 1995; 22:648-654.

114. Isaacson PG, Banks PM, Best PV, y cols. Primary low-grade hepatic B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT)-type. *Am J Surg Pathol* 1995; 19:571-575.

115. Isaacson PG. Gastrointestinal lymphomas of T- and B-cell types. *Mod Pathol* 1999; 12:151-158.

116. Ishak KG, Anthony PP, Sobin LH. WHO International Classification of Tumours: Histological Typing of Tumours of the Liver. Springer: Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo; 1999.

117. Ishak KG, Anthony PP, Sobin LH. Histological typing of tumours of the liver, 2<sup>nd</sup> ed. Berlin: Springer-Verlag, 1994.

118. Ishak KG, Sesterhenn IA, Goodman ZD, y cols. Epithelioid hemangioendothelioma of the liver: a clinicopathologic and follow-up study of 32 cases. *Hum Pathol* 1984; 15:839-852.

119. Ishak KG, Willis GW, Cummins SD, y cols. Biliary cystadenoma and cystadenocarcinoma: report of 14 cases and review of the literature. *Cancer* 1977; 39:322-338.

120. Ishak KG. Benign tumors and pseudotumors of the liver. *Appl Pathol* 1988; 6:82-104.

121. Ishak KG. Liver. In: The pathology of incipient neoplasia, Henson D E, Albores-Saavedra J (eds), 3<sup>rd</sup> ed. Oxford University Press: New York; 2000.
122. Ishak KG. Malignant mesenchymal tumors of the liver. In: Liver Cancer, Okuda K, Tabor E (eds), Churchill Livingstone: New York; 1997.
123. Jaeck D, Bachellier P, Oussoultzoglou E, y cols. Surgical resection of hepatocellular carcinoma. Post-operative outcome and long term results in Europe: an overview. Liver Transpl 2004;10:S58-S63.
124. Jaffe ES. Malignant lymphomas: pathology of hepatic involvement. Semin Liver Dis 1987; 7:257-268.
125. Jaques DP, Coit DG, Casper ES, y cols. Hepatic metastases from soft-tissue sarcoma. Ann Surg 1995; 221:392-397.
126. Jeyarajah DR, Klintmalm GB. Is liver transplantation indicated for cholangiocarcinoma? J Hepatobiliary Pancreat Surg 1998; 5:48-51.

127. Jeyarajah DR, Netto GJ, Lee SP, y cols. Recurrent primary sclerosing cholangitis after orthotopic liver transplantation: is chronic rejection part of the disease process? *Transplantation* 1998; 66:1300-1306.

128. Johnson PJ, Williams R. Cirrhosis and the aetiology of hepatocellular carcinoma. *J Hepatology* 1987;4:140-7.

129. Kan Z, Ivancev K, Lunderquist A, y cols. In vivo microscopy of hepatic metastases: dynamic observation of tumor cell invasion and interaction with Kupffer cells. *Hepatology* 1995; 21:487-494.

130. Kanj SS, Sharara AI, Clavien PA, y cols. Cytomegalovirus infection following liver transplantation: review of the literature. *Clin Infect Dis* 1996; 22:537-549.

131. Kemnitz J, Gubernatis G, Bunzendahl H, y cols. Criteria for the histopathologic classification of liver allograft rejection and their clinical significance. *Transplant Proc* 1989; 21:2208-2210.

132. Kenmochi K, Sugihara S, Kojiro M. Relationship of histologic grade of hepatocellular carcinoma (HCC) to tumor size, and demonstration of tumor cells of multiple different grades in single small HCC. *Liver* 1987; 7:18-26.

133. Kerkar N, Hadzic N, Davies ET, y cols. *De-novo* autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Lancet* 1998; 351:409-413.
134. Kew MC. Tumour markers of hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 1989; 4:373-384.
135. Kimura H, Nakajima T, Kagawa K, y cols. Angiogenesis in hepatocellular carcinoma as evaluated by CD34 immunohistochemistry. *Liver* 1998; 18:14-19.
136. Kirk CM, Lewin D, Lazarchick J. Primary hepatic B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Arch Pathol Lab Med* 1999; 123:716-719.
137. Kiss A, Szepesi A, Lotz G, y cols. Expression of transforming growth factor-alpha in hepatoblastoma. *Cancer* 1998; 83:690-697.
138. Koff RS, Galambos JT. Viral hepatitis. *Diseases of the liver*, p. 457. J B Lippincott, Filadelfia 1987.
139. Kusne S, Schwartz M, Breinig MK, y cols. Herpes simplex virus hepatitis after solid organ transplantation in adults. *J Infect Dis* 1991; 163:1001-1007.

140. Laennec RTH. De l'auscultation mediate. Brosson y Claude. París 1819.

141. Lau H, Fan ST, Ng IO, y cols. Long term prognosis after hepatectomy for hepatocellular carcinoma: A survival analysis of 204 consecutive patients. *Cancer* 1998; 83:2302-2311.

142. Lautenschlager I, Hockerstedt K, Jalanko H, y cols. Persistent cytomegalovirus in liver allografts with chronic rejection. *Hepatology* 1997; 25:190-194.

143. Lauwers GY, Terris B, Balis UJ, y cols. Prognostic histologic indicators of curatively resected hepatocellular carcinomas: a multi-institutional analysis of 425 patients with definition of a histologic prognostic index. *Am J Surg Pathol* 2002; 26:25-34.

144. Lehnert T. Liver transplantation for metastatic neuroendocrine carcinoma: an analysis of 103 patients. *Transplantation* 1998; 66:1307-1312.

145. Lei KI. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the liver. *Leuk Lymphoma* 1998; 29:293-299.

146. Leong AS, Sormunen RT, Tsui WM, y cols. Her Pap 1 and selected antibodies in the immunohistological distinction of hepatocellular carcinoma from cholangiocarcinoma, combined tumours and metastatic carcinoma. *Histopathology* 1998; 33:318-324.
147. Liang TJ, Jeffers LJ, Reddy KR, y cols. Viral pathogenesis of hepatocellular carcinoma in the United States. *Hepatology* 1993;18:1326-33.
148. Lieber CS. Pathogenesis and early diagnosis of alcoholic liver injury. *N Engl J Med* 1978; 288:888.
149. Liu G, Butany J, Wanless IR, Cameron R, y cols. The vascular pathology of human hepatic allografts. *Human Pathol* 1993; 24:182-188.
150. Liver Cancer Study Group of Japan. Classification of primary liver cancer. Kanehara-Shuppan: Tokyo; 1997.
151. Locker GY, Doroshov JH, Zwelling LA, y cols. The clinical features of hepatic angiosarcoma: a report of four cases and a review of the English literature. *Medicine Baltimore* 1979; 58:48-64.

152. Loda M, Fiorentino M, Meckler J, y cols. Hepatitis C virus reinfection in orthotopic liver transplant patients with or without concomitant hepatitis B infection. *Diag Mod Pathol* 1996; 5:81-87.

153. Long L, Nip J, Brodt P. Paracrine growth stimulation by hepatocyte-derived insulin-like growth factor-1: a regulatory mechanism for carcinoma cells metastatic to the liver. *Cancer Res* 1994; 54:3732-3737.

154. Lucey MR. Alcohol injury in the transplanted liver. *Liver Transplant Surg* 1997; 3:S26-S31.

155. Ludwig J, Wahlstrom HE, Batts KP, y cols. Papillary bile duct dysplasia in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1992; 102:2134-2138.

156. Llovet JM, Bruix J, Fuster J, y cols. Liver transplantation for small hepatocellular carcinoma: the tumor-node-metastasis classification does not have prognostic power. *Hepatology* 1998;27:1572-7.

157. Maeda M, Nagawa H, Maeda T, y cols. Alcohol consumption enhances liver metastasis in colorectal carcinoma patients. *Cancer* 1998; 83:1483-1488.
158. Maeda T, Kajiyama K, Adachi E, y cols. The expression of cytokeratins 7, 19, and 20 in primary and metastatic carcinomas of the liver. *Mod Pathol* 1996; 9:901-909.
159. Makhoulouf HR, Ishak KG, Goodman ZD. Epithelioid hemangioendothelioma of the liver: a clinicopathologic study of 137 cases. *Cancer* 1999; 85:562-582.
160. Mant JW, Vessey MP. Trends in mortality for primary liver cancer in England and Wales 1975-92: influence of oral contraceptives. *Br J Cancer* 1995; 72:800-803.
161. Marsh JW, Dvorchik I, Subotin M, y cols. The prediction of risk of recurrence and time to recurrence of hepatocellular carcinoma after orthotopic liver transplantation: a pilot study. *Hepatology* 1997; 26:444-450.
162. Marusawa H, Uemoto S, Hijikata M, y cols. Latent hepatitis B virus infection in healthy individuals with antibodies to hepatitis B core antigen. *Hepatology* 2000; 31:488-495.

163. Matano S, Nakamura S, Annen Y, y cols. Primary hepatic lymphoma in a patient with chronic hepatitis B. *Am J Gastroenterol* 1998; 93:2301-2302.

164. McGrath D, Falagas M E, Freeman R, y cols. Adenovirus infection in adult orthotopic liver transplant recipients: incidence and clinical significance. *J Infect Dis* 1998; 177:459-462.

165. McPeake JR, O'Grady JG, Zaman S, y cols. Liver transplantation for primary hepatocellular carcinoma: tumour size and number determines outcome. *J Hepatol* 1993; 18:226-234.

166. Melato M, Laurino L, Mudi E, y cols. Relationship between cirrhosis, liver cancer, and hepatic metastases. An autopsy study. *Cancer* 1989; 64:455-459.

167. Memeo L, Pecorello I, Ciardi A, y cols. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the liver. *Acta Oncol* 1999; 38:655-658.

168. Miettinen M, Holthofer H, Lehto VP, y cols. Ulex europeaus I lectin as a marker for tumors derived from endothelial cells. *Am J Clin Pathol* 1983; 79:32-36.

169. Migasena P, Reaunsuwan W, Changbumrung S. Nitrates and nitrites in local Thai preserved protein foods. *J Med Assoc Thai* 1980; 63:500-505.
170. Mohamed R, Hübscher SG, Mirza DF, y cols. Post-transplantation chronic hepatitis in fulminant hepatic failure. *Hepatology* 1997; 25:1003-1007.
171. Mohler M, Gutzler F, Kallinowski B, y cols. Primary hepatic high-grade non-Hodgkin's lymphoma and chronic hepatitis C infection. *Dig Dis Sci* 1997; 42:2241-2245.
172. Moore SD, Gold RP, Lebwohl O, y cols. Adenosquamous carcinoma of the liver arising in biliary cystadenocarcinoma: clinical, radiologic, and pathologic features with review of the literature. *J Clin Gastroenterol* 1984; 6:267-275.
173. Moran CA, Ishak KG, Goodman ZD. Solitary fibrous tumor of the liver: a clinicopathologic and immunohistochemical study of nine cases. *Ann Diagn Pathol* 1998; 2:19-24.
174. Morimitsu Y, Hsia CC, Kojiro M, y cols. Nodules of less-differentated tumor within or adjacent to hepatocellular carcinoma: relative expression of transforming growth factor-alpha and its

receptor in the different areas of tumor. *Hum Pathol* 1995; 26:1126-1132.

175. Nagral A, Ben-Ari Z, Dhillon AP, y cols. Eosinophils in acute cellular rejection in liver allografts. *Liver Transplant Surg* 1998; 4:355-362.

176. Nakajima T, Tajima Y, Sugano I, y cols. Intrahepatic cholangiocarcinoma with sarcomatous change. Clinicopathologic and immunohistochemical evaluation of seven cases. *Cancer* 1993; 72:1872-1877.

177. Nakanuma Y, Hosono M, Sanzen T, y cols. Microstructure and development of the normal and pathologic biliary tract in humans, including blood supply. *Microsc Res Tech* 1997; 38:552-570.

178. Nakanuma Y, Ohta G. Expression of Mallory bodies in hepatocellular carcinoma in man and its significance. *Cancer* 1986;57:81-6.

179. Nakanuma Y, Ohta G. Pathological study of hepatolithiasis associated with intrahepatic cholangiocarcinoma. *Annual Report of Japanese Hepatolithiasis Study Group* 1982; 208-216.

180. Nakanuma Y, Terada T, Tanaka Y, y cols. Are hepatolithiasis and cholangiocarcinoma aetiologically related? A morphological study of 12 cases of hepatolithiasis associated with cholangiocarcinoma. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1985; 406:45-58.
181. Nakashima T, Kojiro M. *Hepatocellular carcinoma. An atlas of its pathology.* Tokyo: Springer-Verlag, 1987.
182. Nakashima T, Okuda K, Kojiro M, y cols. Pathology of hepatocellular carcinoma in Japan: 232 consecutive cases autopsied in ten years. *Cancer* 1983;51:863-77.
183. Nakazawa Y, Johnsson JR, Walker NI, y cols. Fibrous obliterative lesions of veins contribute to progressive fibrosis of chronic liver allograft rejection. *Hepatology* 2000; 32:1240-1247.
184. Nakhleh RE, Schwarzenberg SJ, Bloomer J, y cols. The pathology of liver allografts surviving longer than one year. *Hepatology* 1990; 11:465-470.
185. Narumi S, Roberts JP, Emond JC, y cols. Liver transplantation for sclerosing cholangitis. *Hepatology* 1995; 22:451-457.

186. Neuberger J. Incidence, timing, and risk factors for acute and chronic rejection. *Liver Transplant Surg* 1999; 5:S30-S36.
187. Neuberger J. Primary biliary cirrhosis. *Lancet* 1997; 350:875-879.
188. Neuberger J. Transplantation for alcoholic liver disease: a perspective from Europe. *Liver Transplant Surg* 1998; 5:S51-S57.
189. Ng IO, Lai EC, Ng MM, y cols. Tumor encapsulation in hepatocellular carcinoma. A pathologic study of 189 cases. *Cancer* 1992;70:45-9.
190. Nguyen T, Brunson D, Crespi CL, y cols. DNA damage and mutation in human cells exposed to nitric oxide in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992; 89:3030-3034.
191. Noel JC, Hermans P, Andre J, y cols. Herpesvirus-like DNA sequences and Kaposi's sarcoma: relationship with epidemiology, clinical spectrum, and histologic features. *Cancer* 1996; 77:2132-2136.

192. Nonomura A, Mizukami Y, Kodaya N. Angiomyolipoma of the liver. *J Gastroenterol* 1994; 29:95-105.
193. Nzeako UC, Goodman ZD, Isaac KG. Comparison of tumor pathology with duration of survival of North American patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1995; 76:579-88.
194. O'Grady JG, Smith HM, Davies SE, y cols. Hepatitis B virus reinfection after orthotopic liver transplantation. *J Hepatol* 1992; 14:104-111.
195. O'Hara BJ, McCue PA, Miettinen M. Bile ducts adenomas with endocrine component. Immunohistochemical study and comparison with conventional bile duct adenomas. *Am J Surg Pathol* 1992; 16:21-25.
196. Oda T, Tsuda H, Scarpa A, y cols. Mutation pattern of the p53 gene as a diagnostic marker for multiple hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1992; 52:3674-3678.
197. Okuda K. Clinical presentation and natural history of hepatocellular carcinoma and other liver cancers. In: Okuda K, Tabor E, eds. *Liver Cancer*. New York: Churchill Livingstone, 1997; 1-12.

198. Okuda K, Kubo Y, Okazaki N, y cols. Clinical aspects of intrahepatic bile duct carcinoma including hilar carcinoma: a study of 57 autopsy-proven cases. *Cancer* 1977; 39:232-246.
199. Okuda K, Liver Cancer Study Group of Japan. Primary liver cancer in Japan. *Cancer* 1980; 45:7663-7669.
200. Okuda K, Peters RL, Simpson IW. Gross anatomic features of hepatocellular carcinoma from three disparate geographic areas. Proposal of a new clasification. *Cancer* 1984;54:2165-73.
201. Okuda K. Hepatitis C virus and hepatocellular carcinoma. In: *Liver Cancer*, Okuda K, Tabor E (eds), Churchill Livingstone: New York; 1997.
202. Omata M, Peters RL, Tatter D. Sclerosing hepatic carcinoma: relationship to hypercalcemia. *Liver* 1981; 1:33-49.
203. Orosz P, Kruger A, Hubbe M, y cols. Promotion of experimental liver metastasis by tumor necrosis factor. *Int J Cancer* 1995; 60:867-871.

204. Ostapowicz G, Watson KJ, Locarnini SA, y cols. Role of alcohol in the progression of liver disease caused by hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1998; 27:1730-1735.
205. Ozaki S, Harada K, Sanzen T, y cols. In situ nucleic acid detection of human telomerase intrahepatic cholangiocarcinoma and its preneoplastic lesion. *Hepatology* 1999; 30:914-919.
206. Ozaki S, Ogasahara K, Kosaka M, y cols. Hepatosplenic gamma delta T-cell lymphoma associated with hepatitis B virus infection. *J Med Invest* 1998; 44:215-217.
207. Papotti M, Sambataro D, Marchesa P, y cols. A combined hepatocellular/cholangiocellular carcinoma with sarcomatoid features. *Liver* 1997; 17:47-52.
208. Pappo O, Yunis E, Jordan IA, y cols. Recurrent and *de novo* giant cell hepatitis after orthotopic liver transplantation. *Am J Surg Pathol* 1994; 18:804-813.
209. Parkin DM, Ohshima H, Srivatanakul P, y cols. Cholangiocarcinoma: epidemiology, mechanisms of carcinogenesis and prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1993; 2:537-544.

210. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990. *Int J Cancer* 1999; 80:827-841.

211. Parrilla P, Saez-Bueno F, Figueras J, y cols. Analysis of the complications of the piggy-back technique in 1112 liver transplants. *Transplantation* 1999; 67:1214-1217.

212. Peers F, Bosch X, Kaldor J, y cols. Aflatoxin exposure, hepatitis B virus infection and liver cancer in Swaziland. *Int J Cancer* 1987; 39:545-553.

213. Pessione F, Degos F, Marcellin P, y cols. Effect of alcohol consumption on serum hepatitis C virus RNA and histological lesions in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1998; 27:1717-1722.

214. Pessoa MG, Terrault NA, Ferrell LD, y cols. Hepatitis after liver transplantation: The role of the known and unknown viruses. *Liver Transplant Surg* 1998; 4:461-468.

215. Petrovic LM, Villamil PG, Vierling JM, y cols. Comparison of histopathology in acute allograft rejection and recurrent hepatitis C

- infection after liver transplantation. *Liver Transplant Surg* 1997; 3:398-406.
216. Phillips MJ, Poucell S. Modern aspects of the morphology of the viral hepatitis. *Hum Pathol* 1981; 12:1060-1084.
217. Picciocchi A, Coppola R, Pallavicini F, y cols. Major liver resection for non-Hodgkin's lymphoma in an HIV-positive patient: report of a case. *Surg Today* 1998; 28:1257-1260.
218. Prabhu RM, Medeiros LJ, Kumar D, y cols. Primary hepatic low-grade B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) associated with primary biliary cirrhosis. *Mod Pathol* 1998; 11:404-410.
219. Quiroga J, Colina I, Demetris AJ, y cols. Cause and timing of first allograft failure in orthotopic liver transplantation: A study of 177 consecutive patients. *Hepatology* 1991; 14:1054-1082.
220. Ramos G, Murao M, de Oliveira BM, y cols. Primary hepatic non-Hodgkin's lymphoma in children: a case report and review of the literature. *Med Pediatr Oncol* 1997; 28:370-372.

221. Randhawa PS, Demetris AJ. Hepatitis C infection in liver allografts. *Path Annu* 1995; 2:203-226.
222. Ray RA, Lewin KJ, Colonna J, y cols. The role of the liver biopsy in evaluating acute allograft dysfunction following liver transplantation: a clinical histologic correlation of 34 liver transplants. *Human Pathol* 1988; 19:835-848.
223. Riopel MA, Kimstra DS, Godellas CV, y cols. Intrabiliary growth of metastatic colonic adenocarcinoma: a pattern of intrahepatic spread easily confused with primary neoplasia of the biliary tract. *Am J Surg Pathol* 1997; 21:1030-1036.
224. Robbins SL, Cotran RS. *Patología estructural y funcional*, 2ª ed Interamericana, Madrid; 1984.
225. Robertson PL, Muraszko KM, Axtell RA. Hepatoblastoma metastatic to brain: prolonged survival after multiple surgical resections of a solitary brain lesion. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997; 19:168-171.
226. Roche B, Samuel D, Gigou M, y cols. De-novo and apparent de novo hepatitis B virus infection after liver transplantation. *J Hepatol* 1997; 26:517-526.

227. Rosai J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology, 9<sup>a</sup> ed, vol 1. Mosby, Milan; 2004.
228. Roth A, Kolaric K, Dominis M. Histologic and cytologic liver changes in 120 patients with malignant lymphomas. *Tumori* 1978; 64:45-53.
229. Ruck P, Kaisering E. Extracellular matrix in hepatoblastoma: an immunohistochemical investigation. *Histopathology* 1992; 21:115-126.
230. Ruck P, Xiao JC, Kaiserling E. Immunoreactivity of sinusoids in hepatoblastoma: an immunohistochemical study using lectin UEA-1 and antibodies against endothelium-associated antigens, including CD34. *Histopathology* 1995; 26:451-455.
231. Rugge M, Sonogo F, Pollice L, y cols. Hepatoblastoma: DNA nuclear content, proliferative indices, and pathology. *Liver* 1998; 18:128-133.
232. Sakamoto M, Hirohashi S, Tsuda H, y cols. Multicentric independent development of hepatocellular carcinoma revealed by

analysis of hepatitis B virus integration pattern. *Am J Surg Pathol* 1989; 13:1064-1067.

233. Sakamoto M, Hirohashi S. Natural history and prognosis of adenomatous hyperplasia and early hepatocellular carcinoma: multi-institutional analysis of 53 nodules followed up for more than 6 months and 141 patients with single early hepatocellular carcinoma treated by surgical resection or percutaneous ethanol injection. *Jpn J Clin Oncol* 1998, 28:604-608.

234. Sampathkumar P, Paya CV. Management of cytomegalovirus infection after liver transplantation. *Liver Transplant* 2000; 6:144-156.

235. Sanchez-Urdazpal L, Gore GJ, Ward EM, y cols. Diagnostic features and clinical outcome of ischaemic-type biliary complications after liver transplantation. *Hepatology* 1993; 17:605-609.

236. Sasaki M, Nakanuma Y, Kim YS. Characterization of apomucin expression in intrahepatic cholangiocarcinomas and their precursor lesions: an immunohistochemical study. *Hepatology* 1996; 24:1074-1078.

237. Sasaki M, Nakanuma Y, Shimizu K, y cols. Pathological and immunohistochemical findings in a case of mucinous cholangiocarcinoma. *Pathol Int* 1995; 45:781-786.
238. Satarug S, Haswell-Elkins MR, Sithithaworn P, y cols. Relationship between the synthesis of N-nitrosodimethylamine and immune responses to chronic infection with the carcinogenic parasite, *Opisthorchis viverrini*, in men. *Carcinogenesis* 1998; 19:485-491.
239. Saxena R, Ye MQ, Emre S, y cols. *De novo* hepatocellular carcinoma in a hepatic allograft with recurrent hepatitis C cirrhosis. *Liver Transplant Surg* 1999; 5:81-82.
240. Scerpella EG, Villareal AA, Casanova PF, y cols. Primary lymphoma of the liver in AIDS. Report of one new case and review of the literature. *J Clin Gastroenterology* 1996; 22:51-53.
241. Schafer DF, Sorrell MF. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 1999; 353:1253-1257.
242. Schreiner SA, Gorman B, Stephens DH. Chemotherapy-related hepatotoxicity causing imaging findings resembling cirrhosis. *Mayo Clin Proc* 1998; 73:780-783.

243. Schulz W, Hagen C, Hort W. The distribution of liver metastases from colonic cancer. A quantitative postmortem study. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1985; 406:279-284.

244. Sebagh M, Farges O, Dubel L, y cols. Histological features predictive of recurrence of primary biliary cirrhosis after liver transplantation. *Transplantation* 1998; 65:1328-1333.

245. Selby DM, Stocker JT, Waclawiw MA, y cols. Infantile hemangioendothelioma of the liver. *Hepatology* 1994; 20:39-45.

246. Sempoux C, Horsmans Y, Lerut J, y cols. Acute lobular hepatitis as the first manifestation of recurrent autoimmune hepatitis after orthotopic liver transplantation. *Liver* 1997; 17:311-315.

247. Sergi C, Jundt K, Seipp S, y cols. The distribution of HBV, HCV and HGV among livers with fulminant hepatic failure of different aetiology. *J Hepatol* 1998; 29:861-871.

248. Shimamatsu K, Wanless IR. Role of ischemia in causing apoptosis, atrophy, and nodular hyperplasia in human liver. *Hepatology* 1997; 26:343-350.

249. Shimoda M, Ghobrial RM, Carmody IC, y cols. Predictors of survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C. *Liver Transpl* 2004; 10:1478-1486.
250. Shirai Y, Wakai T, Ohtani T, y cols. Colorectal carcinoma metastases to the liver. Does primary tumor location affect its lobar distribution? *Cancer* 1996; 77:2213-2216.
251. Sieders E, Peeters PMJG, Ten Vergert EM, y cols. Early vascular complications after paediatric liver transplantation. *Liver Transplant* 2000; 6:326-332.
252. Sitzmann JV, Coleman J, Pitt HA, y cols. Preoperative assessment of malignant hepatic tumors. *Am J Surg* 1990; 159:137-142.
253. Slapak GI, Saxena R, Portmann B, y cols. Graft and systemic disease in long-term survivors of liver transplantation. *Hepatology* 1997; 25:195-202.
254. Snover DC, Sibley RK, Freese DK, y cols. Orthotopic liver transplantation: a pathological study of 63 serial liver biopsies from

17 patients with special reference to the diagnostic features and natural history of rejection. *Hepatology* 1984; 4:1212-1222.

255. Songsivilai S, Dharakul T, Kanistanon D. Hepatitis C virus genotypes in patients with hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma in Thailand. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1996; 90:505-507.

256. Sotiropoulos G, Malagó M, Molmenti E, y cols. Liver transplantation and incidentally found hepatocellular carcinoma in liver explants: need for a new definition? *Transplantation* 2006;81(4):531-535.

257. Stangl R, Altendorf HA, Charnley RM, y cols. Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases. *Lancet* 1994; 343:1405-1410.

258. Starzl TE, Demetris AJ, van Thiel D. Liver transplantation (Pt 1). *N Engl J Med* 1989; 321:1249-1259.

259. Starzl TE, Groth CG, Brettschneider L, y cols. Orthotopic homotransplantation of the human liver. *Ann Surg* 1968; 168:392-415.

260. Starzl TE, Keop LJ, Halgrimson CG, y cols. Fifteen years of clinical liver transplantation. *Gastroenterology* 1979; 77:376-388.
261. Steele G, Bleday R, Mayer RJ, y cols. A prospective evaluation of hepatic resection for colorectal carcinoma metastases to the liver: Gastrointestinal Tumor Study Group Protocol 6584. *J Clin Oncol* 1991; 9:1105-1112.
262. Steiner PE, Higginson J. Cholangiocellular carcinoma of the liver. *Cancer* 1959; 12:753-759.
263. Stocker JT, Conran R, Selby D. Tumor and pseudotumors of the liver. In: *Pathology of solid tumors in children*, Stocker J, Askin F (eds), Chapman & Hall: London; 1998.
264. Stocker JT, Conran R. Hepatoblastoma. In: *Liver Cancer*, Okuda K, Tabor E (eds), Churchill Livingstone: New York; 1997.
265. Stocker JT, Ishak KG. Mesenchymal hamartoma of the liver: report of 30 cases and review of the literature. *Pediatr Pathol* 1983; 1:245-267.
266. Stocker JT, Ishak KG. Undifferentiated (embryonal) sarcoma of the liver: report of 31 cases. *Cancer* 1978; 42:336-348.

267. Stromeyer FW, Ishak KG, Gerber MA, y cols. Ground-glass cells in hepatocellular carcinoma. *Am J Clin Pathol* 1980; 74:254-258.

268. Stuart KE, Anand AJ, Jenkins RL. Hepatocellular carcinoma in the United States. Prognostic features, treatment, outcome, and survival. *Cancer* 1996; 77:2217-2222.

269. Sugihara S, Kojiro M. Pathology of cholangiocarcinoma. In: *Neoplasms of the liver*, Okuda K, Ishak K G (eds), Springer-Verlag: Tokyo; 1987.

270. Sugitani S, Sakamoto M, Ichida T, y cols. Hyperplastic foci reflect the risk of multicentric development of human hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 1998; 28:1045-1053.

271. Sugo H, Takamori S, Kojima K, y cols. The significance of p53 mutations as an indicator of the biological behavior of recurrent hepatocellular carcinomas. *Surg Today* 1999; 29(9):849-855.

272. Sun Z, Lu P, Gail MH, y cols. Increased risk of hepatocellular carcinoma in male hepatitis B surface antigen carriers with chronic

hepatitis who have detectable urinary aflatoxin metabolite M1. *Hepatology* 1999; 30:379-383.

273. Takayama T, Makuuchi M, Hirohashi S, y cols. Malignant transformation of adenomatous hyperplasia to hepatocellular carcinoma. *Lancet* 1990; 336:1150-1153.

274. Tanaka H, Hiyama T, Okubo Y, y cols. Primary liver cancer incidence-rates related to hepatitis-C virus infection: a correlational study in Osaka, Japan. *Cancer Causes Control* 1994; 5:61-65.

275. Tarao K, Hoshino H, Shimizu A, y cols. Role of increased DNA synthesis activity of hepatocytes in multicentric hepatocarcinogenesis in residual liver of hepatectomized cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma. *Jpn J Cancer* 1994; 85:1040-1044.

276. Te HS, Koukoulis G, Ganger DR. Autoimmune hepatitis: a histological variant associated with prominent centrilobular necrosis. *Gut* 1997; 41:269-271.

277. Terada T, Makimoto K, Terayama N, y cols. Alpha-smooth muscle actin-positive stromal cells in cholangiocarcinomas,

hepatocellular carcinomas and metastatic liver carcinomas. *J Hepatol* 1996; 24:706-712.

278. Terada T, Nakanuma Y, Ohta T, y cols. Histological features and interphase nucleolar organizer regions in hyperplastic, dysplastic and neoplastic epithelium of intrahepatic bile ducts in hepatolithiasis. *Histopathology* 1992; 21:233-240.

279. Terada T, Nakanuma Y. Pathological observations of intrahepatic peribiliary glands in 1000 consecutive autopsy livers. II. A possible source of cholangiocarcinoma. *Hepatology* 1990; 12:92-97.

280. The Liver Cancer Study Group OF Japan. Predictive factors for long term prognosis after partial hepatectomy for patients with hepatocellular carcinoma in Japan. *Cancer* 1994; 74:2772-2780.

281. Tomimatsu M, Ishiguro N, Taniai M, y cols. Hepatitis C virus antibody in patients with primary liver cancer (hepatocellular carcinoma, cholangiocarcinoma, and combined hepatocellular-cholangiocarcinoma) in Japan. *Cancer* 1993; 72:683-688.

282. Tsui WM, Colombari R, Portmann BC, y cols. Hepatic angiomyolipoma: a clinicopathologic study of 30 cases and

delineation of unusual morphologic variants. *Am J Surg Pathol* 1999; 23:34-48.

283. Tsui WM, Loo KT, Chow LT, y cols. Biliary adenofibroma. A heretofore unrecognized benign biliary tumor of the liver. *Am J Surg Pathol* 1993; 17:186-192.

284. Tsukuma H, Tanaka H. Descriptive epidemiology of hepatitis C virus related liver cancer in Japan. In: *Hepatitis type C*, Hayashi N, Kiyosawa K (eds), Igaku-shoin: Tokyo; 1996.

285. Uetsuji S, Yamamura M, Yamamichi K, y cols. Absence of colorrectal cancer metastasis to the cirrhotic liver. *Am J Surg* 1992; 164:176-177.

286. US Multicenter Liver Study Group. Efficacy of tacrolimus as rescue therapy for chronic rejection in orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1997; 64:258-263.

287. Uttaravichien T, Bhudhisawasdi V, Pairojkul C. Bile duct cancer and the liver fluke: pathology, presentation and surgical management. *Asian J Surg* 1996; 19:267-270.

288. Van de Water J, Gerson LB, Ferrell LD, y cols. Immunohistochemical evidence of disease recurrence after liver transplantation for primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1996; 24:1079-1084.

289. Van Hoek B, Wiesner RH, Ludwig J, y cols. Recurrence of ductopenic rejection in liver allografts after retransplantation for vanishing bile duct syndrome. *Transplant Proc* 1991; 23:1442-1443.

290. Van Thiel DH, Bonet H, Gavaler J, y cols. Effect of alcohol use on allograft rejection rates after liver transplantation for alcoholic liver disease. *Alcohol Clin Exp Res* 1995; 19:1151-1155.

291. Van-Leeuwen DJ, Reeders JW. Primary sclerosing cholangitis and cholangiocarcinoma as a diagnostic and therapeutic dilemma. *Ann Oncol* 1999; 10:89-93.

292. Vatanasapt V, Sripa B, Sithithaworn P, y cols. Liver flukes and liver cancer. *Cancer Surv* 1999; 33:313-343.

293. Vierling JM, Fenell RH Jr. Histopathology of early and late human hepatic allograft rejection. Evidence of progressive

destruction of interlobular bile ducts. *Hepatology* 1985; 4:1076-1082.

294. Von-Schweinitz D, Hecker H, Schmidt-von AG, y cols. Prognostic factors and staging systems in childhood hepatoblastoma. *Int J Cancer* 1997; 74:593-599.

295. Von-Schweinitz D, Wischmeyer P, Leuschner I, y cols. Clinicopathological criteria with prognostic relevance in hepatoblastoma. *Eur J Cancer* 1994; 30A:1052-1058.

296. Vortmeyer AO, Kingma DW, Fenton RG, y cols. Hepatobiliary lymphoepithelioma-like carcinoma associated with Epstein-Barr virus. *Am J Clin Pathol* 1998; 109:90-95.

297. Wade JJ, Rolando N, Hayllar K, y cols. Bacterial and fungal infections after liver transplantation: an analysis of 284 patients. *Hepatology* 1995; 21:1328-1336.

298. Waetjen LE, Grimes DA. Oral contraceptives and primary liver cancer: temporal trends in three countries. *Obstet Gynecol* 1996; 88:945-949.

299. Wagner JS, Adson MA, van-Heerden JA, y cols. The natural history of hepatic metastases from colorectal cancer. *Ann Surg* 1984; 199:502-508.

300. Walker RC, Marshall WF, Strickler JG, y cols. Pre-transplantation assessment of the risk of lymphoproliferative disorder. *Clin Infect Dis* 1995; 20:1346-1353.

301. Walsh MM, Hytioglou P, Thung SN, y cols. Epithelioid hemangioendothelioma of the liver mimicking Budd-Chiari syndrome. *Arch Pathol Lab Med* 1998; 122:846-848.

302. Walz-Mattmuller R, Horny HP, Ruck P, y cols. Incidence and pattern of liver involvement in haematological malignancies. *Pathol Res Pract* 1998; 194:781-789.

303. Wanebo HJ, Rao B, Pinsky CM, y cols. Preoperative carcinoembryonic antigen level as a prognostic indicator in colorectal cancer. *N Engl J Med* 1978; 299:448-451.

304. Wanless IR, Albrecht S, Bilbao J, y cols. Multiple focal nodular hyperplasia of the liver associated with vascular malformations of various organs and neoplasia of the brain: a new syndrome. *Mod Pathol* 1989; 2:456-462.

305. Wanless IR, Lentz JS, Roberts EA. Partial nodular transformation of liver in an adult with persistent ductus venosus. Review with hypothesis on pathogenesis. Arch Pathol Lab Med 1985; 109:427-432.
306. Wanless IR. Epithelioid hemangioendothelioma, multiple focal nodular hyperplasias, and cavernous hemangiomas of the liver. Arch Pathol Lab Med 2000; 124:1105-1107.
307. Wanless IR. Micronodular transformation (nodular regenerative hyperplasia) of the liver: a report of 64 cases among 2500 autopsies and a new classification of benign hepatocellular nodules. Hepatology 1990; 11:787-797.
308. Warfel AL, Hull MT. Hepatoblastoma: an ultrastructural and immunohistochemical study. Ultrastruct Pathol 1992; 16:451-461.
309. Watanabe S, Okita K, Harada T, y cols. Morphologic studies of the liver cell dysplasia. Cancer 1983; 51:2197-2205.
310. Wee A, Ludwig J, Coffey-RJJ, y cols. Hepatobiliary carcinoma associated with primary sclerosing cholangitis and chronic ulcerative colitis. Hum Pathol 1985; 16:719-726.

311. Weinberg AG, Finegold MJ. Primary hepatic tumors of childhood. *Hum Pathol* 1983; 14:512-537.
312. Weinstein JS, Poterucha JJ, Zein N, y cols. Epidemiology and natural history of hepatitis C infection in liver transplant recipients. *J Hepatol* 1995; 22:154-159.
313. Wheeler DA, Edmondson HA. Cystadenoma with mesenchymal stroma (CMS) in the liver and bile ducts. A clinico-pathologic study of 17 cases, 4 with malignant change. *Cancer* 1985; 56:1434-1445.
314. Wiesner RH, Demetris AJ, Seaberg EC. Chronic hepatic allograft rejection: defining clinical risk factors and assessing impact on graft outcome. *Hepatology* 1998; 28:314A.
315. Wiley TE, McCarthy M, Breidi L, y cols. Impact of alcohol on the histological and clinical progression of hepatitis C infection. *Hepatology* 1998; 28:805-809.
316. Wogan GN. Aflatoxin as a human carcinogen. *Hepatology* 1999; 30:573-575.

317. Wong PYN, McPeake JR, Portmann B, y cols. Clinical course and survival after liver transplantation for hepatitis B virus infection complicated by hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 1995; 90:29-34.
318. Wu PC, Lai CL, Lam KC, y cols. Clear cell carcinoma of the liver. *Cancer* 1983;52:504-7.
319. Wu TC, Tong MJ, Hwang B, y cols. Primary hepatocellular carcinoma and hepatitis B infection during childhood. *Hepatology* 1987;7:46-8.
320. Yamamoto M, Takasaki K, Nakano M, y cols. Minute nodular intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancer* 1998; 82:2145-2149.
321. Yamamoto M, Takasaki K, Yoshikawa T, y cols. Does gross appearance indicate prognosis in intrahepatic cholangiocarcinoma? *J Surg Oncol* 1998; 69:162-167.
322. Yamamoto M, Takasaki K, Yoshikawa T. Lymph node metastasis in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 1999; 29:147-150.

323. Yamanaka N, Okamoto E, Ando T, y cols. Clinicopathologic spectrum of resected extraductal mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancer* 1995; 76:2449-2456.

324. Yamato T, Sasaki M, Hosono M, y cols. Intrahepatic cholangiocarcinoma arising in congenital hepatic fibrosis: report of an autopsy case. *J Hepatol* 1998; 28:717-722.

325. Yuki K, Hirohashi S, Sakamoto M, y cols. Growth and spread of hepatocellular carcinoma: a review of 240 autopsy cases. *Cancer* 1990;66:2174-9.

326. Zamboni G, Pea M, Martignoni G, y cols. Clear cell "sugar" tumor of the pancreas. A novel member of the family of lesions characterized by the presence of perivascular epithelioid cells. *Am J Surg Pathol* 1996; 20:722-730.



## **9. ANEXOS**

---



**CARACTERÍSTICAS GENERALES**

<b>Nº CASO</b>	<b>AÑO DIAGNÓSTICO</b>	<b>GÉNERO</b>	<b>EDAD (años)</b>
1	1990	Hombre	45
2	1991	Hombre	58
3	1992	Hombre	47
4	1992	Hombre	22
5	1992	Hombre	57
6	1992	Hombre	60
7	1992	Hombre	52
8	1993	Hombre	53
9	1993	Hombre	57
10	1994	Hombre	58
11	1994	Hombre	53
12	1994	Hombre	55
13	1994	Hombre	53
14	1995	Hombre	41
15	1996	Hombre	40
16	1996	Hombre	62
17	1996	Hombre	59
18	1996	Hombre	54
19	1996	Hombre	46
20	1997	Hombre	43
21	1997	Hombre	40
22	1997	Hombre	61
23	1997	Hombre	58
24	1997	Hombre	59
25	1997	Mujer	51
26	1997	Mujer	51
27	1998	Hombre	62
28	1998	Mujer	55
29	1998	Hombre	58
30	1998	Mujer	53
31	1998	Mujer	61
32	1998	Hombre	52
33	1998	Hombre	56
34	1999	Hombre	57
35	1999	Hombre	51
36	1999	Hombre	62
37	1999	Hombre	65
38	1999	Hombre	49
39	1999	Mujer	58
40	1999	Hombre	47
41	1999	Hombre	65
42	1999	Mujer	54
43	2000	Hombre	59
44	2000	Hombre	51
45	2000	Hombre	56
46	2000	Hombre	49
47	2000	Hombre	46
48	2000	Hombre	68
49	2000	Hombre	55
50	2001	Hombre	57
51	2001	Mujer	57
52	2001	Hombre	64
53	2001	Hombre	52
54	2001	Hombre	57
55	2001	Hombre	52
56	2001	Hombre	59
57	2001	Hombre	57

(Continuación)

Nº CASO	AÑO DIAGNÓSTICO	GÉNERO	EDAD (años)
58	2001	Hombre	63
59	2001	Hombre	58
60	2001	Hombre	39
61	2002	Hombre	61
62	2002	Hombre	57
63	2002	Hombre	46
64	2002	Mujer	58
65	2002	Hombre	39
66	2002	Hombre	53
67	2002	Hombre	49
68	2002	Hombre	54
69	2002	Hombre	46
70	2002	Hombre	55
71	2002	Hombre	44
72	2002	Hombre	67
73	2002	Hombre	51
74	2002	Mujer	67
75	2002	Hombre	49
76	2002	Hombre	57
77	2002	Hombre	58
78	2003	Hombre	65
79	2003	Hombre	54
80	2003	Hombre	47
81	2003	Hombre	60
82	2003	Hombre	62
83	2003	Hombre	61
84	2003	Hombre	55
85	2003	Hombre	59
86	2003	Hombre	55
87	2004	Hombre	50
88	2004	Hombre	60
89	2004	Hombre	,
90	2004	Mujer	26
91	2004	Hombre	,
92	2004	Hombre	47
93	2004	Hombre	46
94	2004	Hombre	58
95	2004	Hombre	57
96	2004	Hombre	68
97	2005	Mujer	60
98	2005	Hombre	56
99	2005	Hombre	64
100	2005	Hombre	47
101	2005	Hombre	54
102	2005	Hombre	47
103	2005	Hombre	50
104	2005	Hombre	63
105	2005	Hombre	59
106	2005	Hombre	46
107	2005	Mujer	62
108	2005	Hombre	32
109	2005	Mujer	66
110	2005	Hombre	58
111	2005	Hombre	67
112	2005	Hombre	44
113	2005	Hombre	42
114	2002	Mujer	1
<b>Total</b>	<b>N 114</b>	<b>114</b>	<b>112</b>

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS**

<b>Nº CASO</b>	<b>ESTIGMAS CLINICOS</b>	<b>TUMOR INCIDENTAL</b>
1	Etilismo + Hepatitis	Sí
2	Hepatitis C	No
3	Hepatitis B	No
4	Hepatitis C	No
5	Hepatitis C	No
6	Hepatitis C	Sí
7	Etilismo + Hepatitis	No
8	Etilismo + Hepatitis	Sí
9	Hepatitis C	Sí
10	Hepatitis C	No
11	Hepatitis C	No
12	Hepatitis C	No
13	Hepatitis B	No
14	Hepatitis C	Sí
15	Varios	No
16	Hepatitis C	No
17	Hepatitis C	No
18	Hepatitis C	No
19	Hepatitis C	Sí
20	Etilismo + Hepatitis	No
21	Hepatitis C	Sí
22	Hepatitis C	No
23	Hepatitis C	No
24	Hepatitis C	No
25	Hepatitis C	No
26	Hepatitis C	No
27	Etilismo	Sí
28	Etilismo	Sí
29	,	No
30	Hepatitis C	No
31	Hepatitis B	No
32	Hepatitis B	No
33	Etilismo	No
34	Etilismo + Hepatitis	No
35	Etilismo + Hepatitis	No
36	Hepatitis C	No
37	Hepatitis C	No
38	Etilismo	No
39	Hepatitis C	No
40	Hepatitis C	No
41	Hepatitis C	No
42	Hepatitis C	No
43	Hepatitis C	Sí
44	Hepatitis B	Sí
45	Etilismo	No
46	Varios	No
47	Hepatitis C	No
48	Hepatitis C	No
49	Etilismo + Hepatitis	No
50	Etilismo	No
51	Hepatitis C	Sí
52	Hepatitis B	No
53	Etilismo	No
54	Hepatitis C	No
55	Etilismo	No
56	Hepatitis B	No
57	Hepatitis C	No

(Continuación)

Nº CASO	ESTIGMAS CLINICOS	TUMOR INCIDENTAL
58	Etilismo	No
59	Hepatitis C	No
60	Hepatitis C	No
61	Hepatitis B	No
62	Etilismo	Sí
63	Etilismo + Hepatitis	No
64	Hepatitis C	No
65	Hepatitis C	No
66	Hepatitis B	No
67	Hepatitis C	No
68	Varios	No
69	Hepatitis C	No
70	Etilismo	No
71	Hepatitis C	No
72	Hepatitis C	No
73	Hepatitis B	No
74	Hepatitis C	No
75	Etilismo	No
76	Hepatitis C	No
77	Hepatitis C	No
78	Hepatitis C	No
79	Hepatitis B	No
80	Varios	No
81	Hepatitis B	No
82	Hepatitis C	No
83	Etilismo	No
84	Etilismo	No
85	Hepatitis C	No
86	Hepatitis B	Sí
87	Etilismo + Hepatitis	No
88	Hepatitis C	No
89	Hepatitis B	No
90	,	No
91	Etilismo + Hepatitis	Sí
92	Etilismo	No
93	Hepatitis C	Sí
94	Etilismo	Sí
95	Etilismo	No
96	Etilismo	No
97	Hepatitis C	No
98	Hepatitis B	No
99	Etilismo	No
100	Hepatitis C	No
101	Hepatitis B	No
102	Hepatitis C	No
103	Hepatitis C	No
104	Hepatitis B	No
105	Hepatitis B	No
106	Hepatitis C	Sí
107	Hepatitis C	No
108	Hepatitis B	Sí
109	Hepatitis C	No
110	Hepatitis C	No
111	Hepatitis C	No
112	Etilismo	No
113	Hepatitis B	No
114	Varios	No
<b>Total</b>	<b>N 112</b>	<b>114</b>

**CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS MACROSCÓPICAS**

<b>Nº CASO</b>	<b>Nº NÓDULOS</b>	<b>LOCALIZACIÓN TUMORAL</b>	<b>TAMAÑO TUMORAL (cm)</b>
1	Único	Lóbulo izquierdo	4,5
2	Único	,	2,0
3	Único	Lóbulo derecho	3,5
4	Múltiples	Multicéntrico	2,0
5	Múltiples	Multicéntrico	2,8
6	Múltiples	Lóbulo izquierdo	2,0
7	Único	Lóbulo derecho	2,5
8	Único	Lóbulo izquierdo	2,0
9	Único	Lóbulo izquierdo	1,9
10	Único	Lóbulo izquierdo	,3
11	Único	Lóbulo derecho	1,7
12	Único	Lóbulo derecho	4,0
13	Único	Lóbulo izquierdo	1,0
14	Único	Lóbulo derecho	3,5
15	Múltiples	Multicéntrico	6,5
16	Múltiples	Lóbulo derecho	3,8
17	Múltiples	Hilio	2,0
18	Múltiples	Hilio	5,0
19	Único	Lóbulo derecho	1,0
20	Múltiples	Lóbulo izquierdo	2,5
21	Único	Lóbulo derecho	1,5
22	Múltiples	Hilio	4,5
23	Único	Lóbulo derecho	3,0
24	Múltiples	Lóbulo derecho	3,0
25	Único	Hilio	2,0
26	Único	Lóbulo izquierdo	2,2
27	Múltiples	Multicéntrico	2,5
28	Múltiples	Lóbulo izquierdo	1,5
29	Único	Lóbulo derecho	3,5
30	Múltiples	Lóbulo derecho	3,5
31	Múltiples	Lóbulo derecho	6,8
32	Único	Lóbulo derecho	1,5
33	Múltiples	Lóbulo derecho	1,2
34	Único	Lóbulo izquierdo	1,5
35	Múltiples	Lóbulo izquierdo	2,3
36	Múltiples	Lóbulo derecho	3,5
37	Único	Lóbulo derecho	2,0
38	Múltiples	Multicéntrico	3,5
39	Múltiples	Multicéntrico	3,5
40	Único	Lóbulo derecho	1,7
41	Múltiples	Multicéntrico	2,0
42	Múltiples	Multicéntrico	3,0
43	Único	Lóbulo izquierdo	1,0
44	Múltiples	Lóbulo derecho	5,0
45	Múltiples	Lóbulo derecho	2,0
46	Múltiples	Lóbulo derecho	5,5
47	Múltiples	Multicéntrico	3,5
48	Único	Lóbulo derecho	4,0
49	Único	Lóbulo derecho	5,0
50	Múltiples	Hilio	5,0
51	Múltiples	Multicéntrico	3,0
52	Único	Lóbulo izquierdo	3,0
53	Único	Lóbulo derecho	1,8
54	Único	Lóbulo derecho	2,0
55	Único	Lóbulo derecho	4,0
56	Único	,	3,0
57	Múltiples	Lóbulo derecho	4,0

(Continuación)

Nº CASO	Nº NÓDULOS	LOCALIZACIÓN TUMORAL	TAMAÑO TUMORAL (cm)
58	Múltiples	Lóbulo derecho	3,5
59	Único	Lóbulo derecho	2,5
60	Múltiples	Lóbulo derecho	3,5
61	Único	Lóbulo derecho	1,0
62	Único	Hilio	1,0
63	Único	Lóbulo derecho	3,0
64	Múltiples	Lóbulo derecho	5,0
65	Único	Lóbulo izquierdo	3,5
66	Único	Lóbulo izquierdo	1,0
67	Único	Lóbulo derecho	9,0
68	Múltiples	,	1,8
69	Único	Lóbulo izquierdo	1,8
70	Único	Lóbulo izquierdo	3,5
71	Único	Lóbulo derecho	2,2
72	Único	Lóbulo derecho	5,0
73	Múltiples	Lóbulo izquierdo	2,0
74	Único	Lóbulo derecho	5,0
75	Múltiples	Multicéntrico	5,0
76	Único	Hilio	2,5
77	Múltiples	Lóbulo derecho	2,0
78	Múltiples	Multicéntrico	2,2
79	Único	Lóbulo derecho	1,7
80	Único	Lóbulo derecho	5,0
81	Único	Lóbulo derecho	5,5
82	Múltiples	Lóbulo izquierdo	4,0
83	Único	Lóbulo izquierdo	4,2
84	Único	Hilio	3,5
85	Múltiples	Multicéntrico	2,5
86	Múltiples	,	1,5
87	Único	Lóbulo derecho	2,2
88	Múltiples	Multicéntrico	4,5
89	Múltiples	Lóbulo derecho	5,5
90	Múltiples	Multicéntrico	1,5
91	Múltiples	Lóbulo derecho	1,5
92	Múltiples	Multicéntrico	5,0
93	Único	Lóbulo izquierdo	2,5
94	Múltiples	Multicéntrico	,
95	Múltiples	Multicéntrico	1,8
96	Múltiples	Multicéntrico	1,5
97	Múltiples	Multicéntrico	3,5
98	Único	Lóbulo izquierdo	4,5
99	Único	Lóbulo derecho	3,5
100	Único	Lóbulo derecho	1,5
101	Múltiples	Multicéntrico	7,5
102	Múltiples	Lóbulo izquierdo	3,2
103	Múltiples	Lóbulo derecho	1,5
104	Múltiples	Lóbulo derecho	5,0
105	Único	Hilio	3,3
106	Múltiples	Lóbulo derecho	2,0
107	Múltiples	Multicéntrico	2,0
108	Múltiples	Multicéntrico	3,0
109	Único	,	2,5
110	Múltiples	Lóbulo izquierdo	3,0
111	Único	Lóbulo izquierdo	3,0
112	Múltiples	Lóbulo izquierdo	2,7
113	Único	,	2,8
114	Múltiples	Lóbulo derecho	,
<b>Total</b>	<b>N</b>	<b>114</b>	<b>108</b>
			<b>112</b>

**CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS MICROSCÓPICAS (I)**

<b>Nº CASO</b>	<b>CIRROSIS (tipo)</b>	<b>CIRROSIS (actividad)</b>	<b>ESTIGMAS MICROSCÓPICOS</b>
1	Mixta	Moderada	Esteatosis + H. de Mallory + Megamitoc.
2	Macronodular	Moderada	,
3	Macronodular	Moderada	Esteatosis
4	Micronodular	Intensa	Esteatosis
5	Micronodular	Leve	Esteatosis
6	Mixta	Moderada	,
7	Macronodular	Moderada	Esteatosis
8	Mixta	Leve	Esteatosis + H. de Mallory
9	Macronodular	Leve	Esteatosis + H. de Mallory
10	Macronodular	Moderada	Esteatosis
11	Mixta	Moderada	,
12	Macronodular	Intensa	Esteatosis
13	,	Leve	Esteatosis
14	Mixta	Leve	,
15	Macronodular	Intensa	,
16	Macronodular	Leve	Esteatosis
17	Micronodular	Leve	Bilis
18	Macronodular	,	Bilis
19	Micronodular	Moderada	,
20	,	Leve	Esteatosis + Bilis
21	Mixta	Moderada	Esteatosis + H. de Mallory
22	Mixta	Moderada	Hialina de Mallory
23	Mixta	Moderada	Esteatosis
24	Mixta	Leve	,
25	Mixta	Moderada	Esteatosis + Granulomas
26	Mixta	Leve	,
27	Mixta	Leve	Esteatosis + Granulomas
28	Micronodular	Moderada	Esteatosis + H. de Mallory
29	Macronodular	Moderada	Esteatosis
30	Macronodular	Leve	,
31	Macronodular	Leve	Esteatosis + Granulomas
32	Micronodular	Leve	,
33	Micronodular	Moderada	Granulomas esclerosantes calcificados
34	Macronodular	Leve	,
35	Macronodular	Leve	Esteatosis
36	Mixta	Leve	Esteatosis + Bilis
37	Micronodular	Leve	Esteatosis + H. de Mallory
38	Mixta	Leve	Esteatosis
39	Mixta	Moderada	,
40	Mixta	Leve	,
41	Mixta	Leve	Esteatosis + Bilis
42	Mixta	Moderada	Esteatosis + H. de Mallory
43	Mixta	Moderada	Hialina de Mallory
44	Mixta	Moderada	Cél. binucleadas
45	Mixta	Moderada	Esteatosis + H. de Mallory
46	Mixta	Leve	Esteatosis + H. de Mallory
47	Mixta	Moderada	Esteatosis + H. de Mallory
48	Mixta	Leve	,
49	Mixta	Moderada	Esteatosis + Bilis
50	Mixta	Moderada	Esteatosis + Bilis
51	Macronodular	Moderada	Esteatosis + Bilis
52	Mixta	Leve	Esteatosis + Bilis
53	Mixta	Moderada	H. de Mallory + Bilis
54	Mixta	Leve	,
55	Mixta	Leve	Esteatosis + H. de Mallory
56	Mixta	Leve	,
57	Micronodular	Moderada	Esteatosis

(Continuación)

Nº CASO	CIRROSIS (tipo)	CIRROSIS (actividad)	ESTIGMAS MICROSCÓPICOS
58	Mixta	Leve	Esteatosis
59	Macronodular	Moderada	,
60	Micronodular	Moderada	Esteatosis
61	Mixta	Leve	Esteatosis
62	Macronodular	Moderada	Esteatosis
63	Micronodular	Moderada	,
64	,	Leve	Esteatosis
65	Mixta	Leve	,
66	Mixta	Moderada	Esteatosis
67	Mixta	Moderada	,
68	Mixta	Leve	,
69	Mixta	Moderada	Esteatosis
70	Micronodular	Leve	Histiocitos
71	Macronodular	Intensa	Bilis
72	Mixta	Moderada	Cél. gigantes
73	Mixta	Moderada	Esteatosis + Bilis
74	Micronodular	Moderada	Cél. gigantes
75	Mixta	Moderada	Esteatosis + H. de Mallory
76	Mixta	Leve	,
77	Micronodular	Moderada	H. de Mallory + Bilis
78	,	Leve	Esteatosis + Bilis
79	Mixta	Moderada	Esteatosis + Bilis
80	Macronodular	Leve	Esteatosis + Cél. gigantes
81	Mixta	Moderada	Esteatosis + Bilis
82	Macronodular	Leve	Esteatosis + H. de Mallory
83	Mixta	Moderada	Esteatosis + Bilis
84	Mixta	Moderada	Esteatosis + H. de Mallory
85	Macronodular	Intensa	,
86	Mixta	Moderada	,
87	Mixta	Moderada	Esteatosis + H. de Mallory
88	Micronodular	Leve	,
89	Macronodular	Leve	,
90	Mixta	Leve	Esteatosis + Bilis
91	Mixta	Moderada	Esteatosis
92	Mixta	Leve	Esteatosis
93	Mixta	Leve	Esteatosis
94	Mixta	Leve	Esteatosis
95	Mixta	Leve	Esteatosis
96	Mixta	Moderada	Esteatosis + H. de Mallory
97	Mixta	Leve	Esteatosis + H. de Mallory
98	Macronodular	Leve	Esteatosis
99	,	Leve	Esteatosis
100	Mixta	Moderada	,
101	Macronodular	Moderada	,
102	Mixta	Moderada	,
103	Mixta	Moderada	Esteatosis
104	Mixta	Leve	Bilis
105	Macronodular	Leve	Esteatosis + Cél claras
106	Mixta	Moderada	Bilis + Cél. gigantes
107	Mixta	Moderada	Bilis
108	Mixta	Leve	,
109	Mixta	Moderada	Esteatosis + Bilis
110	Mixta	Leve	Bilis
111	Mixta	Moderada	Esteatosis + Cél. gigantes
112	Mixta	Moderada	Esteatosis
113	Mixta	Leve	,
114	,	,	Bilis
<b>Total</b>	<b>N 108</b>	<b>112</b>	<b>88</b>

**CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS MICROSCÓPICAS (II)**

Nº CASO	TIPO TUMORAL	ESTRUCTURA TUMORAL	GRADO DE DIFERENCIACIÓN
1	CHC	Sólido	Bien diferenciado
2	CHC	Trabecular	Moderadamente diferenciado
3	CHC	Trabéculo-acinar	Bien diferenciado
4	CHC + ColangioCA	Sólido adenoide	Moderadamente diferenciado
5	CHC	Sólido con células claras	Moderadamente diferenciado
6	CHC	Sólido trabecular	Bien diferenciado
7	CHC	Sólido acinar	Moderadamente diferenciado
8	CHC	Trabéculo-acinar	Moderadamente diferenciado
9	CHC	Trabéculo-acinar	Moderadamente diferenciado
10	CHC	Trabéculo-acinar	Moderadamente diferenciado
11	CHC	Trabéculo-acinar	Moderadamente diferenciado
12	CHC	Sólido trabecular	Bien diferenciado
13	CHC	Sólido trabéculo-acinar	Pobrementemente diferenciado
14	CHC	Sólido trabecular	Bien diferenciado
15	CHC	Sólido trabéculo-acinar	Pobrementemente diferenciado
16	CHC	Sólido trabéculo-acinar	Pobrementemente diferenciado
17	CHC	Sólido	Moderadamente diferenciado
18	CHC	Sólido trabéculo-acinar	Moderadamente diferenciado
19	CHC	Sólido trabéculo-acinar	Bien diferenciado
20	CHC	Sólido trabecular	Moderadamente diferenciado
21	CHC	Trabecular	Moderadamente diferenciado
22	CHC	Trabéculo-acinar	Moderadamente diferenciado
23	CHC	Trabéculo-acinar	Bien diferenciado
24	CHC	Trabéculo-acinar	Bien diferenciado
25	CHC	Trabecular	Moderadamente diferenciado
26	CHC	Sólido trabecular	Moderadamente diferenciado
27	CHC	Trabéculo-acinar	Moderadamente diferenciado
28	CHC	Trabéculo-acinar	Moderadamente diferenciado
29	CHC	Sólido	Bien diferenciado
30	CHC	Trabéculo-acinar	Pobrementemente diferenciado
31	CHC	Sólido trabecular	Moderadamente diferenciado
32	CHC + ColangioCA	Trabéculo-adeno-acinar	Moderadamente diferenciado
33	CHC	Sólido trabecular	Moderadamente diferenciado
34	CHC	Trabéculo-acinar	Moderadamente diferenciado
35	CHC	Trabéculo-acinar	Moderadamente diferenciado
36	CHC	Sólido trabecular	Pobrementemente diferenciado
37	CHC	Trabéculo-acinar	Moderadamente diferenciado
38	CHC	Sólido trabecular	Pobrementemente diferenciado
39	CHC	Trabéculo-acinar	Moderadamente diferenciado
40	CHC	Trabéculo-acinar	Moderadamente diferenciado
41	CHC	Trabéculo-acinar	Moderadamente diferenciado
42	CHC	Trabéculo-acinar	Bien diferenciado
43	CHC	Trabéculo-acinar	Bien diferenciado
44	CHC	Sólido trabecular	Moderadamente diferenciado
45	CHC	Trabecular	Moderadamente diferenciado
46	CHC	Trabéculo-acinar	Moderadamente diferenciado
47	CHC	Trabecular	Moderadamente diferenciado
48	CHC	Sólido trabecular	Moderadamente diferenciado
49	CHC + ColangioCA	Trabéculo-adeno-acinar	Moderadamente diferenciado
50	CHC	Sólido trabecular	Moderadamente diferenciado
51	CHC	Sólido trabecular	Moderadamente diferenciado
52	CHC	Sólido trabéculo-acinar	Moderadamente diferenciado
53	CHC	Trabéculo-acinar	Bien diferenciado
54	CHC	Sólido trabecular	Moderadamente diferenciado
55	CHC	Sólido trabecular	Moderadamente diferenciado
56	CHC	Sólido trabecular	Moderadamente diferenciado
57	CHC	Trabéculo-acinar	Bien diferenciado

(Continuación)

Nº CASO	TIPO TUMORAL	ESTRUCTURA TUMORAL	GRADO DE DIFERENCIACIÓN
58	CHC	Trabéculo-acinar	Moderadamente diferenciado
59	CHC	Trabecular	Moderadamente diferenciado
60	CHC	Sólido trabéculo-acinar	Moderadamente diferenciado
61	CHC	Sólido trabéculo-acinar	Moderadamente diferenciado
62	CHC + ColangioCA	Sólido trabéculo-acinar	Moderadamente diferenciado
63	CHC	Sólido trabéculo-acinar	Bien diferenciado
64	CHC	Sólido trabéculo-acinar	Moderadamente diferenciado
65	CHC	Sólido trabéculo-acinar	Moderadamente diferenciado
66	CHC	Trabéculo-acinar	Moderadamente diferenciado
67	CHC + ColangioCA	Sólido trabecular	Pobremente diferenciado
68	CHC	Trabecular	Bien diferenciado
69	CHC	Sólido trabecular	Moderadamente diferenciado
70	CHC	Trabecular	Moderadamente diferenciado
71	CHC	Sólido trabecular	Moderadamente diferenciado
72	CHC	Trabecular	Bien diferenciado
73	CHC	Trabéculo-acinar	Bien diferenciado
74	CHC	Trabecular	Bien diferenciado
75	CHC	Trabecular	Moderadamente diferenciado
76	CHC	Sólido trabecular	Bien diferenciado
77	CHC	Trabéculo-acinar	Moderadamente diferenciado
78	CHC	Trabéculo-acinar	Moderadamente diferenciado
79	CHC	Sólido trabecular	Moderadamente diferenciado
80	CHC	Sólido trabecular	Moderadamente diferenciado
81	CHC	Trabéculo-acinar	Bien diferenciado
82	CHC	Sólido trabéculo-acinar	Moderadamente diferenciado
83	CHC	Sólido trabecular	Moderadamente diferenciado
84	CHC	Trabéculo-acinar	Moderadamente diferenciado
85	CHC	Sólido trabecular	Moderadamente diferenciado
86	CHC	Trabecular	Bien diferenciado
87	CHC	Sólido trabéculo-acinar	Moderadamente diferenciado
88	CHC	Sólido trabecular	Moderadamente diferenciado
89	CHC	Sólido trabecular	Moderadamente diferenciado
90	CHC	Sólido trabecular	Moderadamente diferenciado
91	CHC	Trabéculo-acinar	Moderadamente diferenciado
92	CHC	Trabecular	Moderadamente diferenciado
93	CHC	Sólido trabecular	Moderadamente diferenciado
94	CHC	Trabéculo-acinar	Moderadamente diferenciado
95	CHC	Trabéculo-acinar	Moderadamente diferenciado
96	CHC	Trabéculo-acinar	Moderadamente diferenciado
97	CHC	Trabéculo-acinar	Moderadamente diferenciado
98	CHC + ColangioCA	Sólido trabecular	Pobremente diferenciado
99	CHC	Trabecular	Moderadamente diferenciado
100	CHC	Trabéculo-acinar	Bien diferenciado
101	CHC	Trabecular	Moderadamente diferenciado
102	CHC	Sólido trabecular	Moderadamente diferenciado
103	CHC	Trabecular	Moderadamente diferenciado
104	CHC	Trabéculo-acinar	Bien diferenciado
105	CHC	Sólido trabecular	Pobremente diferenciado
106	CHC	Trabecular	Moderadamente diferenciado
107	CHC	Trabéculo-acinar	Moderadamente diferenciado
108	CHC	Sólido trabecular	Pobremente diferenciado
109	CHC	Trabéculo-acinar	Moderadamente diferenciado
110	CHC	Trabéculo-acinar	Moderadamente diferenciado
111	CHC	Sólido trabecular	Moderadamente diferenciado
112	CHC	Trabéculo-acinar	Moderadamente diferenciado
113	CHC	Trabéculo-acinar	Moderadamente diferenciado
114	CHC	Sólido	Bien diferenciado
<b>Total</b>	<b>N</b>	<b>114</b>	<b>114</b>

**CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS MICROSCÓPICAS (III)**

<b>Nº CASO</b>	<b>ATIPIA</b>	<b>MITOSIS</b>	<b>NECROSIS</b>	<b>HEMORRAGIA</b>
1	Mínima	Escasas (< 5)	Ausencia	Ausencia
2	Moderada	Moderadas (5-15)	Moderada	Ausencia
3	Mínima	Escasas (< 5)	Abundante	Ausencia
4	Mínima	Moderadas (5-15)	Ausencia	Ausencia
5	Moderada	Moderadas (5-15)	Moderada	Ausencia
6	Mínima	Escasas (< 5)	Mínima	Ausencia
7	Moderada	Moderadas (5-15)	Ausencia	Ausencia
8	Moderada	Moderadas (5-15)	Ausencia	Ausencia
9	Moderada	Escasas (< 5)	Ausencia	Ausencia
10	Mínima	Escasas (< 5)	Ausencia	Ausencia
11	Moderada	Escasas (< 5)	Ausencia	Ausencia
12	Mínima	Escasas (< 5)	Ausencia	Ausencia
13	Moderada	Abundantes (> 15)	Mínima	Ausencia
14	Mínima	Escasas (< 5)	Mínima	Ausencia
15	Moderada	Abundantes (> 15)	Moderada	Ausencia
16	Abundante	Moderadas (5-15)	Ausencia	Ausencia
17	Mínima	Escasas (< 5)	Abundante	Ausencia
18	Abundante	Moderadas (5-15)	Moderada	Mínima
19	Mínima	Escasas (< 5)	Ausencia	Ausencia
20	Mínima	Escasas (< 5)	Moderada	Moderada
21	Abundante	Moderadas (5-15)	Moderada	Moderada
22	Abundante	Abundantes (> 15)	Abundante	Moderada
23	Moderada	Escasas (< 5)	Ausencia	Moderada
24	Mínima	Escasas (< 5)	Ausencia	Mínima
25	Moderada	Escasas (< 5)	Moderada	Abundante
26	Mínima	Escasas (< 5)	Abundante	Ausencia
27	Moderada	Escasas (< 5)	Ausencia	Ausencia
28	Mínima	Escasas (< 5)	Ausencia	Ausencia
29	Mínima	Escasas (< 5)	Abundante	Ausencia
30	Moderada	Abundantes (> 15)	Mínima	Mínima
31	Moderada	Moderadas (5-15)	Moderada	Ausencia
32	Mínima	Moderadas (5-15)	Mínima	Mínima
33	Abundante	Abundantes (> 15)	Mínima	Ausencia
34	Abundante	Moderadas (5-15)	Abundante	Mínima
35	Moderada	Moderadas (5-15)	Mínima	Ausencia
36	Abundante	Moderadas (5-15)	Abundante	Mínima
37	Moderada	Moderadas (5-15)	Mínima	Ausencia
38	Abundante	Moderadas (5-15)	Mínima	Ausencia
39	Moderada	Moderadas (5-15)	Moderada	Ausencia
40	Moderada	Escasas (< 5)	Abundante	Ausencia
41	Moderada	Moderadas (5-15)	Mínima	Ausencia
42	Mínima	Escasas (< 5)	Ausencia	Ausencia
43	Mínima	Escasas (< 5)	Ausencia	Ausencia
44	Moderada	Moderadas (5-15)	Ausencia	Ausencia
45	Moderada	Moderadas (5-15)	Ausencia	Ausencia
46	Moderada	Moderadas (5-15)	Ausencia	Mínima
47	Abundante	Moderadas (5-15)	Mínima	Mínima
48	Moderada	Moderadas (5-15)	Mínima	Ausencia
49	Moderada	Abundantes (> 15)	Mínima	Ausencia
50	Abundante	Abundantes (> 15)	Mínima	Ausencia
51	Moderada	Moderadas (5-15)	Mínima	Ausencia
52	Abundante	Moderadas (5-15)	Mínima	Mínima
53	Moderada	Escasas (< 5)	Moderada	Ausencia
54	Moderada	Moderadas (5-15)	Ausencia	Ausencia
55	Moderada	Moderadas (5-15)	Mínima	Ausencia
56	Moderada	Moderadas (5-15)	Ausencia	Ausencia
57	Mínima	Escasas (< 5)	Ausencia	Ausencia

(Continuación)

Nº CASO	ATIPIA	MITOSIS	NECROSIS	HEMORRAGIA
58	Moderada	Moderadas (5-15)	Mínima	Mínima
59	Moderada	Moderadas (5-15)	Moderada	Ausencia
60	Moderada	Moderadas (5-15)	Mínima	Mínima
61	Moderada	Moderadas (5-15)	Moderada	Ausencia
62	Abundante	Abundantes (> 15)	Mínima	Ausencia
63	Mínima	Moderadas (5-15)	Mínima	Ausencia
64	Mínima	Moderadas (5-15)	Mínima	Ausencia
65	Moderada	Moderadas (5-15)	Ausencia	Mínima
66	Moderada	Abundantes (> 15)	Ausencia	Mínima
67	Abundante	Moderadas (5-15)	Moderada	Mínima
68	Mínima	Escasas (< 5)	Ausencia	Ausencia
69	Moderada	Moderadas (5-15)	Ausencia	Ausencia
70	Moderada	Moderadas (5-15)	Mínima	Mínima
71	Moderada	Moderadas (5-15)	Ausencia	Ausencia
72	Mínima	Escasas (< 5)	Abundante	Ausencia
73	Mínima	Escasas (< 5)	Mínima	Ausencia
74	Mínima	Escasas (< 5)	Abundante	Mínima
75	Moderada	Moderadas (5-15)	Mínima	Ausencia
76	Mínima	Escasas (< 5)	Ausencia	Mínima
77	Mínima	Escasas (< 5)	Moderada	Ausencia
78	Moderada	Escasas (< 5)	Mínima	Ausencia
79	Moderada	Moderadas (5-15)	Moderada	Ausencia
80	Moderada	Moderadas (5-15)	Abundante	Mínima
81	Mínima	Escasas (< 5)	Mínima	Mínima
82	Moderada	Moderadas (5-15)	Mínima	Mínima
83	Moderada	Moderadas (5-15)	Mínima	Ausencia
84	Moderada	Escasas (< 5)	Ausencia	Ausencia
85	Moderada	Abundantes (> 15)	Ausencia	Ausencia
86	Mínima	Escasas (< 5)	Ausencia	Ausencia
87	Moderada	Moderadas (5-15)	Ausencia	Mínima
88	Moderada	Moderadas (5-15)	Ausencia	Ausencia
89	Moderada	Abundantes (> 15)	Ausencia	Ausencia
90	Moderada	Moderadas (5-15)	Ausencia	Ausencia
91	Moderada	Moderadas (5-15)	Mínima	Mínima
92	Moderada	Moderadas (5-15)	Ausencia	Ausencia
93	Moderada	Escasas (< 5)	Mínima	Ausencia
94	Moderada	Moderadas (5-15)	Mínima	Mínima
95	Mínima	Escasas (< 5)	Moderada	Ausencia
96	Moderada	Moderadas (5-15)	Mínima	Mínima
97	Moderada	Moderadas (5-15)	Ausencia	Ausencia
98	Abundante	Moderadas (5-15)	Moderada	Mínima
99	Moderada	Escasas (< 5)	Mínima	Ausencia
100	Mínima	Escasas (< 5)	Ausencia	Ausencia
101	Moderada	Escasas (< 5)	Mínima	Ausencia
102	Abundante	Moderadas (5-15)	Mínima	Ausencia
103	Mínima	Escasas (< 5)	Abundante	Ausencia
104	Moderada	Escasas (< 5)	Abundante	Ausencia
105	Abundante	Abundantes (> 15)	Ausencia	Mínima
106	Mínima	Escasas (< 5)	Moderada	Ausencia
107	Moderada	Moderadas (5-15)	Mínima	Mínima
108	Abundante	Abundantes (> 15)	Mínima	Mínima
109	Moderada	Moderadas (5-15)	Mínima	Mínima
110	Moderada	Escasas (< 5)	Moderada	Mínima
111	Moderada	Moderadas (5-15)	Moderada	Mínima
112	Moderada	Abundantes (> 15)	Mínima	Ausencia
113	Moderada	Abundantes (> 15)	Ausencia	Ausencia
114	Mínima	Escasas (< 5)	Ausencia	Ausencia
<b>Total</b>	<b>N</b>	<b>114</b>	<b>114</b>	<b>114</b>

**CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS MICROSCÓPICAS (IV)**

<b>Nº CASO</b>	<b>INFILTRADO INFLAMATORIO (cantidad)</b>	<b>INFILTRADO INFLAMATORIO (tipo)</b>	<b>VASCULARIZACIÓN</b>
1	Ausencia	Ninguno	Escasa
2	Moderado	Crónico	Escasa
3	Escaso	Crónico	Escasa
4	Moderado	Crónico	Escasa
5	Abundante	Crónico	Escasa
6	Moderado	Crónico	Escasa
7	Ausencia	Ninguno	Escasa
8	Escaso	Crónico	Escasa
9	Escaso	Crónico	Escasa
10	Ausencia	Ninguno	Escasa
11	Ausencia	Ninguno	Escasa
12	Abundante	Crónico	Escasa
13	Escaso	Crónico	Escasa
14	Escaso	Crónico	Escasa
15	Escaso	Crónico	Escasa
16	Ausencia	Ninguno	Escasa
17	Ausencia	Ninguno	Escasa
18	Ausencia	Ninguno	Escasa
19	Ausencia	Ninguno	Escasa
20	Ausencia	Ninguno	Escasa
21	Ausencia	Ninguno	Escasa
22	Escaso	Crónico	Escasa
23	Ausencia	Ninguno	Escasa
24	Escaso	Crónico	Escasa
25	Abundante	Crónico	Escasa
26	Ausencia	Ninguno	Escasa
27	Ausencia	Ninguno	Escasa
28	Ausencia	Ninguno	Escasa
29	Ausencia	Ninguno	Escasa
30	Escaso	Crónico	Escasa
31	Escaso	Crónico	Escasa
32	Moderado	Crónico	Escasa
33	Escaso	Crónico	Escasa
34	Escaso	Crónico	Escasa
35	Moderado	Crónico	Escasa
36	Moderado	Crónico	Escasa
37	Escaso	Crónico	Escasa
38	Moderado	Crónico	Escasa
39	Moderado	Crónico	Escasa
40	Moderado	Crónico	Escasa
41	Escaso	Crónico	Escasa
42	Ausencia	Ninguno	Escasa
43	Escaso	Crónico	Escasa
44	Ausencia	Ninguno	Escasa
45	Escaso	Crónico	Escasa
46	Ausencia	Ninguno	Escasa
47	Moderado	Crónico	Escasa
48	Escaso	Crónico	Escasa
49	Escaso	Crónico	Escasa
50	Escaso	Crónico	Escasa
51	Escaso	Crónico	Escasa
52	Moderado	Crónico	Escasa
53	Escaso	Crónico	Escasa
54	Escaso	Crónico	Escasa
55	Moderado	Crónico	Escasa
56	Ausencia	Ninguno	Escasa
57	Escaso	Crónico	Escasa

(Continuación)

<b>Nº CASO</b>	<b>INFILTRADO INFLAMATORIO (cantidad)</b>	<b>INFILTRADO INFLAMATORIO (tipo)</b>	<b>VASCULARIZACIÓN</b>
58	Escaso	Crónico	Escasa
59	Escaso	Crónico	Escasa
60	Escaso	Crónico	Escasa
61	Moderado	Crónico	Escasa
62	Moderado	Crónico	Escasa
63	Escaso	Crónico	Escasa
64	Escaso	Crónico	Escasa
65	Escaso	Crónico	Escasa
66	Escaso	Crónico	Escasa
67	Moderado	Crónico	Escasa
68	Escaso	Crónico	Escasa
69	Escaso	Crónico	Escasa
70	Moderado	Crónico	Escasa
71	Moderado	Crónico	Escasa
72	Escaso	Crónico	Escasa
73	Escaso	Crónico	Escasa
74	Escaso	Crónico	Escasa
75	Escaso	Crónico	Escasa
76	Escaso	Crónico	Escasa
77	Escaso	Crónico	Escasa
78	Escaso	Crónico	Escasa
79	Escaso	Crónico	Escasa
80	Moderado	Crónico	Escasa
81	Escaso	Crónico	Escasa
82	Moderado	Crónico	Escasa
83	Escaso	Crónico	Escasa
84	Moderado	Crónico	Escasa
85	Escaso	Crónico	Escasa
86	Escaso	Crónico	Escasa
87	Escaso	Crónico	Escasa
88	Moderado	Crónico	Escasa
89	Moderado	Crónico	Escasa
90	Escaso	Crónico	Escasa
91	Moderado	Crónico	Escasa
92	Moderado	Crónico	Escasa
93	Moderado	Crónico	Escasa
94	Moderado	Crónico	Escasa
95	Escaso	Crónico	Escasa
96	Moderado	Crónico	Escasa
97	Escaso	Crónico	Escasa
98	Moderado	Crónico	Escasa
99	Moderado	Crónico	Escasa
100	Escaso	Crónico	Escasa
101	Escaso	Crónico	Escasa
102	Moderado	Crónico	Escasa
103	Escaso	Crónico	Escasa
104	Escaso	Crónico	Escasa
105	Moderado	Crónico	Escasa
106	Escaso	Crónico	Escasa
107	Escaso	Crónico	Escasa
108	Moderado	Crónico	Escasa
109	Moderado	Crónico	Escasa
110	Escaso	Crónico	Escasa
111	Escaso	Crónico	Escasa
112	Moderado	Crónico	Escasa
113	Moderado	Crónico	Escasa
114	Ausencia	Ninguno	Escasa
<b>Total</b>	<b>N 114</b>	<b>114</b>	<b>114</b>

**CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS MICROSCÓPICAS (V)**

<b>Nº CASO</b>	<b>ESTROMA</b>	<b>INVASIÓN CAPSULAR</b>	<b>INVASIÓN VASCULAR</b>
1	Mínimo	Sí	No
2	Moderado	,	No
3	Mínimo	,	No
4	Moderado	Sí	No
5	Moderado	,	No
6	Mínimo	Sí	No
7	Mínimo	No	No
8	Mínimo	Sí	No
9	Mínimo	Sí	No
10	Mínimo	No	No
11	Mínimo	No	No
12	Mínimo	Sí	No
13	Mínimo	Sí	No
14	Mínimo	No	No
15	Mínimo	Sí	Sí
16	Mínimo	Sí	No
17	Mínimo	Sí	No
18	Mínimo	Sí	No
19	Mínimo	No	No
20	Mínimo	Sí	No
21	Mínimo	No	No
22	Mínimo	Sí	Sí
23	Ausencia	Sí	No
24	Ausencia	Sí	Sí
25	Moderado	No	No
26	Ausencia	No	No
27	Mínimo	Sí	Sí
28	Ausencia	No	No
29	Ausencia	Sí	No
30	Ausencia	No	Sí
31	Ausencia	No	Sí
32	Ausencia	Sí	No
33	Mínimo	No	No
34	Mínimo	No	No
35	Ausencia	No	Sí
36	Ausencia	No	No
37	Mínimo	Sí	No
38	Ausencia	Sí	Sí
39	Ausencia	Sí	No
40	Ausencia	No	No
41	Mínimo	Sí	Sí
42	Ausencia	No	No
43	Ausencia	No	No
44	Ausencia	No	No
45	Mínimo	Sí	Sí
46	Ausencia	No	No
47	Ausencia	Sí	No
48	Ausencia	Sí	No
49	Mínimo	No	No
50	Ausencia	Sí	Sí
51	Mínimo	No	No
52	Mínimo	No	No
53	Ausencia	No	No
54	Ausencia	No	No
55	Ausencia	No	No
56	Ausencia	No	No
57	Ausencia	No	No

(Continuación)

Nº CASO	ESTROMA	INVASIÓN CAPSULAR	INVASIÓN VASCULAR
58	Mínimo	Sí	Sí
59	Ausencia	No	No
60	Ausencia	No	No
61	Mínimo	No	No
62	Mínimo	Sí	Sí
63	Ausencia	Sí	No
64	Ausencia	Sí	No
65	Ausencia	No	No
66	Ausencia	No	No
67	Mínimo	No	No
68	Ausencia	No	No
69	Mínimo	No	No
70	Ausencia	No	No
71	Mínimo	Sí	No
72	Ausencia	No	No
73	Mínimo	Sí	No
74	Mínimo	No	No
75	Ausencia	No	No
76	Ausencia	No	No
77	Mínimo	No	No
78	Ausencia	Sí	Sí
79	Ausencia	No	No
80	Ausencia	No	No
81	Ausencia	No	No
82	Ausencia	Sí	No
83	Ausencia	Sí	No
84	Ausencia	Sí	No
85	Ausencia	Sí	No
86	Ausencia	No	No
87	Ausencia	Sí	No
88	Mínimo	No	No
89	Ausencia	Sí	No
90	Ausencia	No	No
91	Mínimo	No	No
92	Mínimo	Sí	No
93	Ausencia	No	Sí
94	Mínimo	No	Sí
95	Ausencia	No	No
96	Ausencia	No	No
97	Mínimo	Sí	No
98	Mínimo	Sí	Sí
99	Ausencia	No	No
100	Ausencia	No	No
101	Ausencia	No	Sí
102	Mínimo	No	No
103	Ausencia	Sí	No
104	Ausencia	No	No
105	Mínimo	No	No
106	Ausencia	No	No
107	Ausencia	Sí	No
108	Mínimo	Sí	Sí
109	Mínimo	No	No
110	Ausencia	No	No
111	Ausencia	Sí	No
112	Mínimo	Sí	No
113	Mínimo	No	Sí
114	Mínimo	No	No
<b>Total</b>	<b>N 114</b>	<b>111</b>	<b>114</b>

## CARACTERÍSTICAS EVOLUTIVAS

Nº CASO	RECIDIVA ENFERMEDAD	RECIDIVA TUMORAL	RECHAZO	ESTADO	SUPERVIVENCIA (días)	DIAGNÓSTICO
1	Sí	No	No	Vivo	5840	CHC bd
2	No	No	No	Muerto	177	CHC md
3	Sí	Sí	Sí	Muerto	187	CHC bd
4	Sí	No	No	Vivo	5110	CHC md ColangioCa
5	Sí	No	No	Vivo	5110	CHC md
6	Sí	No	No	Muerto	1896	CHC bd
7	Sí	No	Sí	Muerto	215	CHC md
8	No	No	No	Muerto	113	CHC md
9	No	No	Sí	Muerto	78	CHC md
10	No	No	No	Vivo	4380	CHC md
11	No	No	No	Vivo	4380	CHC md
12	Sí	No	No	Vivo	4380	CHC bd
13	No	No	No	Vivo	4380	CHC pd
14	No	No	Sí	Muerto	1181	CHC bd
15	No	Sí	No	Vivo	3650	CHC pd
16	Sí	No	No	Vivo	3650	CHC md
17	Sí	No	Sí	Muerto	157	CHC md
18	Sí	No	No	Vivo	3650	CHC md
19	Sí	No	Sí	Vivo	3650	CHC bd
20	No	No	No	Vivo	3285	CHC md
21	No	No	No	Muerto	2920	CHC md
22	No	No	No	Vivo	3285	CHC md
23	No	No	No	Vivo	3285	CHC bd
24	No	No	No	Vivo	3285	CHC bd
25	No	No	No	Vivo	3285	CHC bd
26	No	No	No	Vivo	3285	CHC md
27	No	Sí	No	Muerto	2555	CHC md
28	No	No	No	Vivo	2920	CHC bd
29	No	No	No	Vivo	2920	CHC bd
30	Sí	No	Sí	Vivo	2920	CHC pd
31	No	No	No	Vivo	2920	CHC md
32	No	No	No	Vivo	2920	CHC md ColangioCa
33	No	No	No	Muerto	2555	CHC md
34	No	No	No	Vivo	2555	CHC md
35	No	No	No	Vivo	2555	CHC md
36	No	No	No	Vivo	2555	CHC pd
37	Sí	No	Sí	Muerto	1463	CHC md
38	No	Sí	Sí	Muerto	2190	CHC pd
39	No	No	No	Vivo	2555	CHC md
40	No	No	No	Vivo	2555	CHC md
41	No	No	No	Vivo	2555	CHC md
42	No	No	No	Vivo	2555	CHC bd
43	No	No	Sí	Muerto	1825	CHC bd
44	No	No	No	Vivo	2190	CHC md
45	No	No	No	Vivo	2190	CHC md
46	No	No	No	Muerto	30	CHC md
47	No	No	No	Vivo	2190	CHC md
48	No	No	No	Vivo	2190	CHC md
49	No	No	No	Vivo	2190	CHC md ColangioCa
50	No	No	No	Vivo	1825	CHC md
51	No	No	No	Vivo	1825	CHC md
52	No	No	No	Vivo	1825	CHC md
53	No	No	No	Vivo	1825	CHC bd
54	No	No	No	Vivo	1825	CHC md
55	No	No	No	Vivo	1825	CHC md
56	No	No	No	Vivo	1825	CHC md
57	No	No	No	Vivo	1825	CHC bd

(Continuación)

Nº CASO	RECIDIVA ENFERMEDAD	RECIDIVA TUMORAL	RECHAZO	ESTADO	SUPERVIVENCIA (días)	DIAGNÓSTICO
58	No	No	No	Vivo	1825	CHC md
59	Sí	No	Sí	Vivo	1825	CHC md
60	No	No	No	Vivo	1825	CHC md
61	No	No	No	Vivo	1460	CHC md
62	No	No	No	Vivo	1460	CHC md ColangioCa
63	No	No	No	Vivo	1460	CHC md
64	No	No	No	Vivo	1460	CHC md
65	Sí	No	Sí	Vivo	1460	CHC md
66	No	No	No	Vivo	1460	CHC pd
67	No	No	No	Vivo	1460	CHC pd ColangioCa
68	No	No	No	Vivo	1460	CHC bd
69	No	No	No	Vivo	1460	CHC md
70	No	No	No	Vivo	1460	CHC md
71	No	No	No	Vivo	1460	CHC md
72	No	No	No	Vivo	1460	CHC bd
73	No	No	No	Vivo	1460	CHC md
74	No	No	No	Vivo	1460	CHC md
75	No	No	No	Muerto	1095	CHC md
76	No	No	No	Vivo	1460	CHC bd
77	No	No	No	Vivo	1460	CHC md
78	No	No	No	Vivo	1095	CHC md
79	No	No	No	Vivo	1095	CHC md
80	No	No	No	Vivo	1095	CHC md
81	No	No	No	Vivo	1095	CHC md
82	No	No	No	Vivo	1095	CHC md
83	No	No	No	Vivo	1095	CHC md
84	No	No	No	Vivo	1095	CHC md
85	No	No	No	Vivo	1095	CHC md
86	No	No	No	Vivo	1095	CHC md
87	No	No	No	Vivo	730	CHC md
88	No	No	No	Vivo	730	CHC pd
89	No	No	No	Vivo	730	CHC md
90	No	No	No	Vivo	730	CHC md
91	No	No	No	Vivo	730	CHC md
92	No	No	No	Vivo	730	CHC md
93	No	No	No	Vivo	730	CHC md
94	No	No	No	Vivo	730	CHC md
95	No	No	No	Vivo	730	CHC md
96	No	No	No	Vivo	730	CHC md
97	No	No	No	Vivo	365	CHC md
98	No	No	No	Vivo	365	CHC md ColangioCa
99	No	No	No	Vivo	365	CHC pd
100	No	No	No	Vivo	365	CHC md
101	No	No	No	Vivo	365	CHC pd
102	No	No	No	Vivo	365	CHC md
103	No	No	No	Vivo	365	CHC md
104	No	No	No	Vivo	365	CHC bd
105	No	No	No	Vivo	365	CHC md
106	No	No	No	Vivo	365	CHC md
107	No	No	No	Vivo	365	CHC md
108	No	No	No	Vivo	365	CHC pd
109	No	No	No	Vivo	365	CHC md
110	No	No	No	Vivo	365	CHC md
111	No	No	No	Vivo	365	CHC md
112	No	No	No	Vivo	365	CHC md
113	No	No	No	Vivo	365	CHC md
114	No	No	No	Vivo	1460	CHC bd
<b>Total</b>	<b>N 114</b>	<b>114</b>	<b>114</b>	<b>114</b>	<b>114</b>	<b>114</b>