

## Original

# Metástasis ósea como primera manifestación de hepatocarcinoma

B. Togores Solivellas  
J.J. Torres Rovira\*  
J.M. Collado Rodríguez\*\*  
J. Buades Reinés

Se presenta un caso de un varón de 61 años que ingresa por presentar una tumoración torácica no dolorosa de crecimiento rápido localizada a nivel del 4º-5º arcos costales izquierdos en el plano anterior. En sus antecedentes destaca una hepatitis a los 40 años y TBC pulmonar correctamente tratada a los 59. Una vez realizados los estudios analíticos y las técnicas de imagen convenientes se practicó una PAAF de la masa de pared torácica estableciéndose el diagnóstico de metástasis ósea de hepatocarcinoma.

The patient concerned is a 61 years old male who was admitted with a painless, fast-growing thoracic tumour localized at the level of the 4th-5th left costal arches on the anterior plane. Notable in the patient's medical history is hepatitis at the age of 40 and pulmonary TB correctly treated at the age of 59. Once the appropriate analytic studies and image techniques had been carried out, a PAAF off the thoracic wall mass was done, leading to a diagnosis of osseous metastasis of hepatocarcinoma.

---

Servicios de Medicina Interna, \*Anatomía Patológica, y \*\*Radiología.  
Hospital Joan March. Bunyola. Mallorca.  
Correspondencia: Dr. Bartomeu Togores Solivellas.  
Servicio de Medicina Interna. Hospital Joan March.  
Carretera de Soller Km 12. Bunyola. Mallorca.

El hepatocarcinoma (HTC) es un tumor que asienta sobre la base de una cirrosis o hepatopatía crónica, por lo que su incidencia está ligada a la frecuencia de hepatopatía crónica, tanto de origen viral (hepatitis B y C) o etílica, como principales agentes causales de lesiones hepáticas crónicas.

La extensión extrahepática del HTC no es infrecuente (30-78 %), siendo las localizaciones más frecuentes pulmón y ganglios linfáticos<sup>1</sup>. La afectación ósea no es rara (1-20 % en autopsias), aunque lo que sí resulta excepcional es la metástasis ósea como presentación clínica inicial de un HTC<sup>1, 2</sup>. Se presenta un caso de un paciente con antecedentes de hepatitis y con anticuerpos anti VHC positivos aunque sin hepatopatía crónica previa clínicamente demostrada, que debuta con tumoración en pared torácica, distensión abdominal y síndrome constitucional. Se diagnostica de HTC con metástasis ósea costal por medio de PAAF de la tumoración costal.

## Observación clínica

Varón de 61 años, de profesión guarda jurado, no fumador ni bebedor, sin antecedentes familiares de interés. En sus antecedentes personales destaca: HTA tratada con dieta y diuréticos. DMNID, hepatitis a los 40 años, TBC pulmonar a los 59 años que fue tratada con rifampicina, isoniacida y myambutol, correctamente. Un mes antes de su ingreso empieza a notar una tumoración no dolorosa en cara anterior de hemitórax izquierdo, de crecimiento progresivo a nivel de 4º-5º arcos costales. Refiere también astenia, anorexia y sensación de hinchazón abdominal. En la exploración clínica del ingreso, TA 150/80, tª 36,5, consciente y orientado, bien hidratado, normocoloración de piel y mucosas, se observan arañas vasculares en cara, tronco y extremidades y eritema palmar. A la auscultación cardíaca RsCsRs con soplo sistólico en F.A. I/VI eyectivo. Auscultación respiratoria normal. A la exploración torácica destaca la presencia de

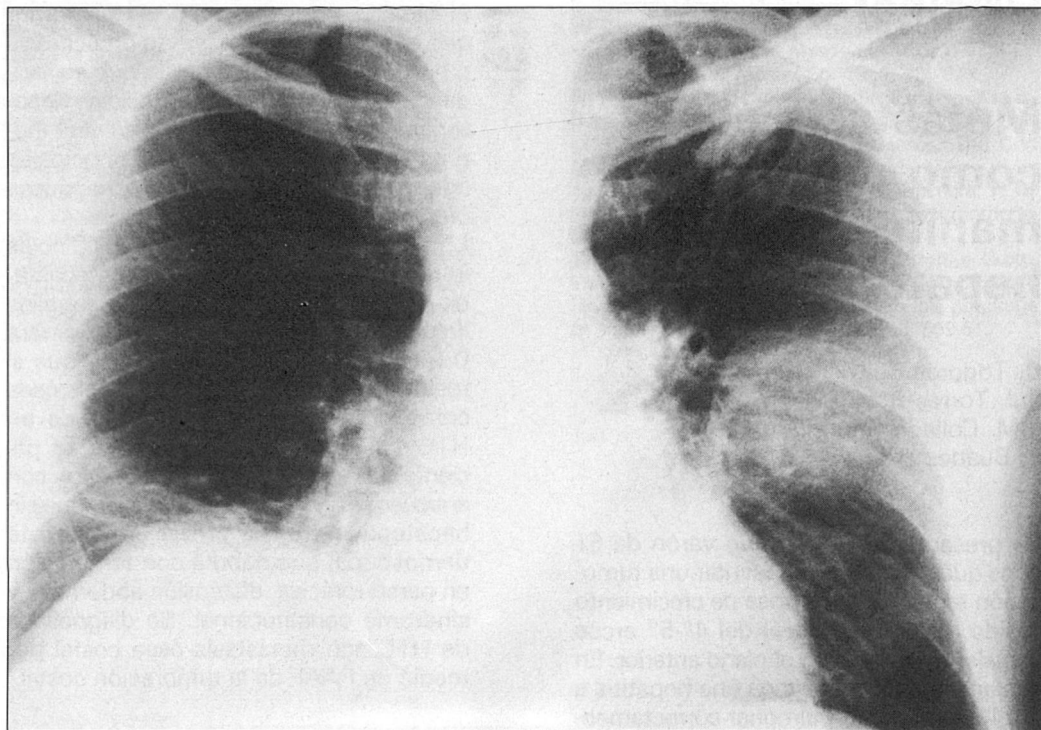


Figura 1. Aumento de densidad en campo medio de hemitórax izquierdo que se corresponde a masa de partes blandas y osteolitis de arcos costales anteriores 4° y 5°.

una tumoración dura, no dolorosa, tamaño 5 × 4 cm, a nivel de cara anterior de 4°-5° arcos costales izquierdos. El abdomen es blando, depresible, sin puntos dolorosos ni visceromegalias palpables, con matidez en flancos y signos de ascitis. Tacto rectal con próstata simétrica, de consistencia normal y sin nódulos. Testículos normales sin nódulos. No se aprecian adenopatías ni tampoco edemas, siendo los pulsos periféricos simétricos. En la analítica de sangre se observan los siguientes hallazgos: seria roja con HB 11,4 g/dl, hematocrito 35,0 l/l, VCM 97,7 fl, HCM 32,8 pg, leucocitos  $3,3 \times 10^9/L$  con fórmula normal, plaquetas  $90 \times 10^9/L$ , glucemia, urea, Na, K, creatinina, colesterol y triglicéridos normales. GOT 202 U/L, GPT 99 U/L, LDH 701 U/L, Fosfatasa alcalina 185 U/L, GGT 159 U/L, bilirrubina total 1,5 mg/dl, bilirrubina directa 0,6 mg/dl. Proteiograma que presenta un incremento de

gammaglobulinas (2,87 g/dl), con descenso de albúmina (2,34 g/dl). El calcio y fósforo fueron normales y el hierro sérico de 53 microgramos/dl. La alfafetoproteína 16,7 ng/ml (v.n. hasta 5 ng/ml) y CEA 6,9 ng/ml (v.n. hasta 2,5 ng/ml). La analítica de orina fue normal. Serología para VHB: Ag HBs (—), ANTI-HBc (+), ANTI-HBs (—). Serología para VHC (+). B.K. en esputo (—).

El líquido ascítico era amarillento-pajizo con características analíticas de trasudado, siendo la citología negativa para malignidad.

Electrocardiograma: normal.

Radiografía de tórax: Se aprecia elevación notable del hemidiafragma derecho con segmentos pulmonares subyacentes colapsados, probablemente secundaria a falta de motilidad de este hemidiafragma. A nivel del campo superior izquierdo se encuentran cambios pleuroparenquimatosos

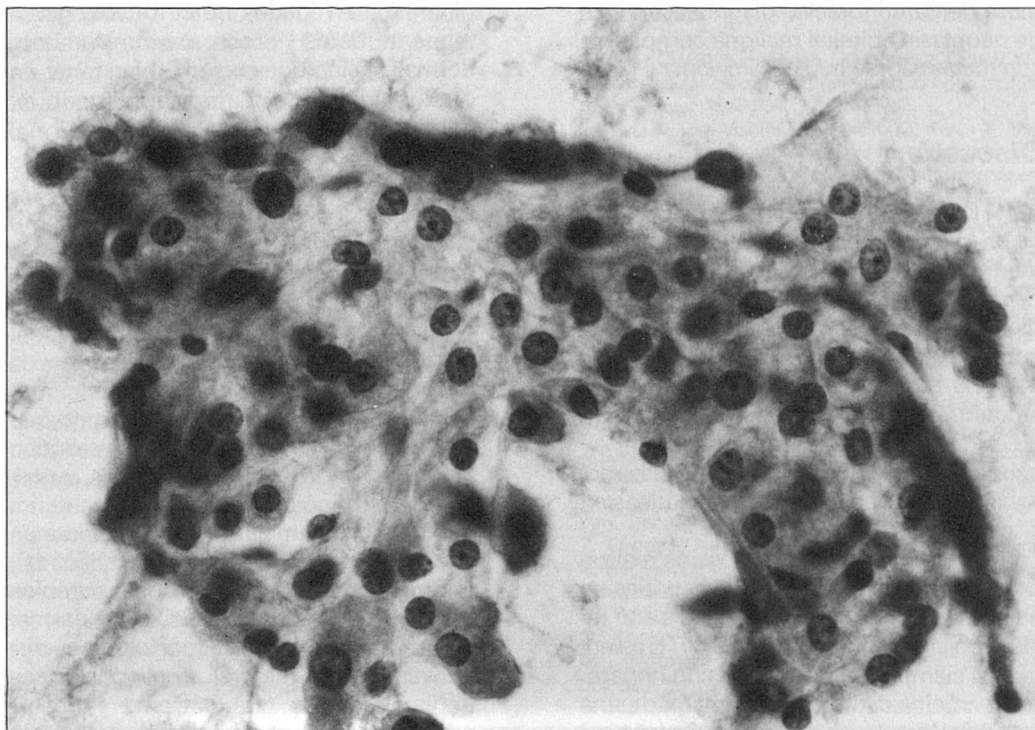


Figura 2. Grupo de células neoplásicas de contornos poligonales bien delimitados que se disponen en patrón cordonal. Están parcialmente recubiertas por células endoteliales. Los citoplasmas son amplios, acidófilos y granulares y están centrados por núcleos redondeados, con nucleolos prominentes y frecuentemente binucleación. Estos hallazgos morfológicos son característicos del hepatocarcinoma (Papanicolau  $\times 40$ ).

sugestivos de enfermedad específica en fase residual. Se observa un aumento de densidad sobre campo medio del hemitórax izquierdo que se corresponde a masa de partes blandas afectando a varias costillas, con osteolitis de algunos arcos costales anteriores (4° y 5°) (Fig. 1). Rx de abdomen con signos que sugieren esplenomegalia y ascitis. Rx de columna y pelvis con cambios osteocondrósicos más evidente en L4 y L5 con importante pérdida de altura del espacio discal. Osteocondrosis coxofemoral bilateral.

En la ecografía de tórax, al explorarse la pared torácica anterior izquierda, se demuestra una masa sólida de  $5 \times 4$  cm a nivel de 4°-5° arcos costales, que asienta sobre parrilla costal. Dicha masa se apoya sobre el pericardio sin signos de invasión. En la Ecografía abdominal, se aprecia he-

patoesplenomegalia, a nivel del hígado, destaca un contorno policíclico y la presencia de una masa de  $13,07 \times 15,10$  cm localizada en lóbulo derecho, bien delimitada, sólida, sin focos calcificados y con áreas de flujo vascular patológico según se desprende del análisis flujométrico de la periferia tumoral mediante duplex doppler. Se aprecia también ascitis masiva y signos de hipertensión portal, no hay alteraciones renales, ni en vesícula así como tampoco en cabeza y cuerpo de páncreas.

La gammagrafía ósea pone de manifiesto la presencia de un acúmulo de trazador, de muy notable intensidad, localizado a nivel del arco anterior de 2ª costilla derecha, aproximadamente. Resto de rastreo óseo negativo.

Posteriormente se realizó una PAAF de la

masa de pared torácica diagnosticándose de neoplasia epitelial maligna compatible con metástasis de hepatocarcinoma (Fig. 2).

## Discusión

El HTC es el tumor maligno que se origina en los hepatocitos, la célula más abundante de las presentes en el parénquima hepático. Es el tumor maligno primitivo de hígado más frecuente (90 % de los carcinomas primitivos hepáticos). Con todo, la mayoría de las neoplasias malignas que afectan al hígado en nuestro medio son de origen metastásico. Hay que tener en cuenta que el 40-50 % de neoplasias malignas desarrollan metástasis hepáticas en el curso de su evolución<sup>3</sup>.

En recientes estudios necrópsicos realizados en enfermos con cirrosis hepática se ha demostrado que las metástasis son raras. Teniendo en cuenta que el HTC asienta casi siempre en un hígado con hepatopatía crónica de base, la aparición de una tumoración en un hígado cirrótico, o bien con anticuerpos frente a virus de hepatitis como en el presente caso con marcadores positivos para virus C, debe hacernos sospechar como primera posibilidad un HTC<sup>4</sup>. La frecuencia de HTC en términos generales es variable según la región geográfica. Se trata de un tumor poco común en países occidentales, pero su frecuencia es alta en países africanos subsaharianos<sup>5</sup> y en los países del Sudeste Asiático<sup>6, 7, 8</sup>. En Taiwan el HTC constituye el tumor maligno más letal<sup>1</sup>.

Suele afectar a varones de más de 50 años. En un 80-90 % de casos se asocia a cirrosis y esta coexistencia sugiere la posibilidad de que la cirrosis puede desempeñar un rol en la etiología o en la patogénesis del tumor, aunque ambos patógenos no tienen una distribución geográfica paralela. En los países industrializados el HTC es raro, mientras que la cirrosis es más prevalente; en cambio en las zonas en que el HTC es más frecuente, este puede sobrepasar a la cirrosis en frecuencia<sup>5</sup>.

Se ha demostrado que los HTC que se ori-

ginan sobre hígados no cirróticos, generalmente éstos no son anatómicamente normales, sino que suelen o bien tener un grado variable de fibrosis e infiltrado inflamatorio, o bien un tamaño superior al normal (2.500 g de media)<sup>7</sup>.

Otras causas asociadas al HTC son la infección de los virus de la hepatitis B y C, la contaminación alimentaria por aflatoxinas, la exposición a dióxido de torio (thorotrast®), los esteroides anabólicos androgénicos, agentes progestágenos, deficiencia de alfa-1 antitripsina, tirosinemia, ataxia talangiectásica y esquistosomiasis<sup>7, 8, 3, 6</sup>. Existe una sospecha generalizada de que el HTC que asienta en hígado no cirrótico está producido por carcinógenos químicos, un subtipo de HTC, la variante denominada fibromamelar, que se presenta en enfermos más jóvenes (2<sup>a</sup>-3<sup>a</sup> década), tampoco presenta hepatopatía crónica previa siendo su pronóstico de vida mejor y sus características morfológicas distintivas (células tumorales poligonales acidófilas grandes con estroma fibroso)<sup>9</sup> mientras que el que asienta sobre hígado cirrótico está inducido por virus<sup>7</sup>. Recientes estudios de biología molecular han demostrado la presencia del DNA del virus de la hepatitis B en las células del HTC. No se conoce el mecanismo por el cual el virus de la hepatitis pueda desencadenar una transformación maligna<sup>3</sup>.

Se ha demostrado que existe una acción sinérgica en la hepatocarcinogénesis entre el virus de la hepatitis B (VHB) y el alcohol. En un reciente estudio prospectivo realizado sobre 140 enfermos de alto riesgo en Japón, se observó que todos los enfermos con hepatopatía crónica, Hbs Ag (+) y bebedores de alcohol importantes, desarrollaron un HTC en el curso de cuatro años, en tanto que la incidencia de malignización en enfermos sólo HBs Ag (+) es del 53 % en 6 años, en pacientes bebedores importantes sin HBs Ag es del 22 % en 6 años<sup>10</sup>.

El virus de la hepatitis C (VHC) parece que también juega un papel importante en el desarrollo del HTC. Así, en nuestro medio, se ha demostrado la existencia de anti-

cuerpos (Anti-VHC) con una mayor prevalencia en enfermos con HTC (75 %) que en enfermos cirróticos (55,6 %) <sup>11</sup>.

La afectación extrahepática del HTC no es rara: 30-78 % en autopsias, siendo las localizaciones más frecuentes, pulmón (34-70 %) y ganglios linfáticos (16-45 %). Las metástasis del HTC como presentación clínica inicial son raras (0-5 %), siendo las localizaciones más frecuentes, pulmón y hueso <sup>1</sup>.

La afectación ósea que se ha encontrado en autopsias, oscila entre el 1 y 20 % según las series, pero los pacientes que se presentan por los síntomas de la metástasis ósea de inicio, como el caso que presentamos, son muy escasos <sup>1,2</sup>, incluso en los países en que este tumor presenta una elevada incidencia.

Las metástasis óseas suelen localizarse en columna vertebral y costillas y las manifestaciones clínicas son dolor, crecimiento o masa subcutánea, síntomas neurológicos y fracturas patológicas <sup>1, 12</sup>.

Cuando por medio de técnicas de imagen (US, TAC) y el apoyo de estudios analíticos (alfa fetoproteína) y la historia clínica se sospecha un HTC, se debe recurrir a la comprobación anatomopatológica. El practicar biopsia con TRU-CUT o similar conlleva un elevado riesgo de hemorragia intraperitoneal, debido a que éste es un tumor muy vascularizado que además suele asentar sobre una hepatopatía crónica con la consecuente alteración de las pruebas de coagulación. Esto, junto con la generalización de las PAAF, con control de imagen, su escasez de complicaciones y alta rentabilidad diagnóstica, ha contribuido a que sea ésta la técnica diagnóstica anatomopatológica de elección para el HTC <sup>13</sup>. Tan característica puede ser su imagen morfológica, que en el caso que presentamos el diagnóstico del tumor primitivo se ha efectuado realizando una PAAF de la lesión metastásica.

## Bibliografía

1. Liaw CHCH, Kim-Thean NG, Chen TJ, Liaw YF. Hepatocellular carcinoma presenting as bone metastasis. *Cancer* 1989; 64: 1753-1757.
2. Yuki K, Hirohashi S, Sakamoto M, Kanai T, Shimamoto Y. Growth and spread of hepatocellular carcinoma: A review of 240 consecutive autopsy cases. *Cancer* 1990; 66: 2174-2179.
3. Rosai J. *Surgical Pathology*. 7ª ed. Mosby 1989. Vol. 1: 700-722.
4. Melato M, Laurino L, Mucli E, Valente M, Okuda K. Relationship between cirrhosis, liver cancer, and hepatic metastases: An autopsy study. *Cancer* 1989; 64: 455-459.
5. Kew MC. Hepatocellular carcinoma with and without cirrhosis: A comparison in Southern African blacks. *Gastroenterology* 1989; 97: 136-139.
6. Tiribelli C, Melato M, Croce LS, Giarelli L, Okuda K, Ohnishi K. Prevalence of hepatocellular carcinoma and relation to cirrhosis: Comparison of two different cities of the world, Trieste, Italy, and Chiba, Japan. *Hepatology* 1989; Vol 10, N° 6: 998-1002.
7. Okuda K, Nakashima T, Kojiro M, Kondo Y, Wada K. Hepatocellular carcinoma without cirrhosis in Japanese patients. *Gastroenterology* 1989; 97: 140-146.
8. McDermott WV, Cady B, Georgi B, Steele G, Jr, Khettry U. Primary cancer of the liver: Evaluation, treatment, and prognosis. *Arch Surg* 1989; 124: 552-555.
9. Bassa A, Fiol M, Terrasa J, Torres JJ, Buades J. European cases of fibromamellar hepatocellular carcinoma. *Ann Intern Med* 1989; 110: 324.
10. Oka H, Kurioka N, Kim K, Kanno T, Kuroki T, Mizoguchi Y et al. Prospective study of early detection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1990; 12: 680-687.
11. Bruix J, Calvet X, Costa J, Ventura M, Bruguera M, Castillo R et al. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in Spanish patients with hepatocellular carcinoma and hepatic cirrhosis. *The Lancet* 1989; oct 28: 1004-1006.
12. Okazaki N, Yoshino M, Yoshida T, Hirohashi S, Kishi K, Shimamoto Y. Bone metastasis in hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1985; 55: 1991-1994.
13. Sangalli G, Livraghi T, Giordano F. Fine needle biopsy of hepatocellular carcinoma: Improvement in diagnosis by microhistology. *Gastroenterology* 1989; 96: 524-526.