Hepatocarcinoma, porfiria y hemosiderosis. Una asociación no reportada en nuestro país. Caso clínico

CAROLINA WHITTLE¹, JUAN HEPP²,
RODOLFO ARMAS³, MARCELA SCHULTZ⁴

Porphyria cutanea tarda, hemosiderosis and hepatocellular carcinoma. Report of one case

Porphyria cutanea tarda (PCT) is a hereditary or acquired disease. It can be unleashed by iron overload, alcohol, estrogens and other conditions. In these patients, hepatic involvement can be associated to cirrhosis, iron overload or C and B viral infections, that are predisposing factors for hepatocellular carcinoma. We report a 69-year-old man with PTC, hemosiderosis and hepatocarcinoma. The tumor was diagnosed during a routine ultrasound examination for early detection of malignant lesions. The patient was subjected to a right hepatic excision. The pathological examination of the surgical piece confirmed the diagnosis and disclosed free surgical margins. After 18 months of follow up, the patient had a relapse and a liver transplantation was performed.

(Rev Med Chile 2010; 138: 581-585).

Key words: Carcinoma; Hepatic; Hepatocellular; Hemosiderosis; Porphyrias.

¹Servicio de Ecotomografía.
Departamento de Imágenes.

²Departamento de Cirugía.

³Departamento de Medicina Interna.

⁴Servicio de Anatomía Patológica.
Clínica Alemana de Santiago.

Recibido el 2 de marzo de 2009, aceptado el 27 de abril de 2010.

Correspondencia a:
Dra. Carolina Whittle
Servicio de Ecotomografía.
2º piso. Clínica Alemana.
Vitacura 5441. Santiago.
Fax: 2101322
E-mail: cwhittle@alemana.cl

Las porfirias son enfermedades debidas a desórdenes metabólicos, hereditarios o adquiridos, producidos por un defecto en el control de la biosíntesis del grupo hem. En ellas se acumulan porfirinas o precursores en diversos órganos y aumentan sus niveles en la circulación y en la excreción. En el caso de la variedad cutánea tarda (PCT), éstos se acumulan particularmente en la piel, induciendo efectos citotóxicos y fotosensibilidad con lesiones cutáneas especialmente en áreas de foto exposición.

La PCT puede ser hereditaria o adquirida y ser desencadenada por factores como la acumulación de hierro, el consumo exagerado de alcohol, la administración de estrógenos y las infecciones virales. Frecuentemente la enfermedad es subclínica y se hace evidente cuando se agrega uno o más de los factores desencadenantes. Se ha pensado que la acumulación de Fe en esta afección, pudiera deberse a una asociación genética con la hemocro-

matosis, pero esto no se ha demostrado¹. Setenta por ciento de los pacientes con PCT no tratados tiene niveles elevados de ferritina sérica y 5% poliglobulia, los que probablemente reflejan el exceso de Fe corporal. Por esto, una de las formas de tratamiento más empleada en ella es el de las sangrías periódicas.

En la PCT ocurren otras asociaciones con patologías que pueden ser causa o efecto de ella. Entre ellas está el compromiso hepático, el que puede estar relacionado con la acumulación de porfirinas en el hígado o con la enfermedad de base que ocasiona o desencadena la PCT como el consumo exagerado de alcohol o la infección con virus hepatotropos. Así, son frecuentes las inclusiones citoplasmáticas aciculares birrefringentes, agregados linfocíticos periductales, depósitos de lipofucsina, infiltración grasa, necrosis focal, inflamación, fibrosis portal, cirrosis y hepatocarcinoma²⁻⁴.

Objetivos

Presentar un caso clínico y revisar la literatura sobre la asociación infrecuente de hepatocarcinoma, porfiria cutánea tarda y hemosiderosis.

Caso clínico

Varón de 69 años, con antecedentes personales y familiares de PCT pesquizados a los 42 años de edad. En ese entonces, presentó hiperpigmentación y erosiones de la piel, principalmente del dorso de las manos, que se producían con los menores traumatismos y que evolucionaban a cicatrices hiperpigmentadas. Como estas alteraciones son típicas de PCT, se evaluó la excreción de porfirinas y sus precursores en el Laboratorio de Gastroenterología del Departamento de Medicina Occidente de la Universidad de Chile, resultando un patrón de excreción característico de PCT (Tabla 1). Se le practicó además biopsia hepática que demostró esteatosis marcada y cirrosis incipiente micro-

nodular. No se observó hemosiderosis hepática.

Estudios genéticos moleculares identificaron el genotipo E130D/w en exon 5 del gen *uroporfirínógeno decarboxilasa*. Por otra parte, estudios de mutaciones del gen *HFE* mostró que presentaba el genotipo H63D/H63D que está vinculado a la hemocromatosis hereditaria.

El paciente se trató por períodos con flebotomías o con cloroquina, tratamientos de elección para la PCT, desapareciendo rápidamente sus síntomas y alteraciones de laboratorio.

En agosto 2007, en un control médico de rutina estando asintomático, se pesquizó mediante una ecotomografía una imagen compatible con una lesión expansiva hepática de 33 x 37 x 39 mm. Una tomografía computada abdominal confirmó la presencia de la masa estimándola de 44 x 40 mm y observó además elementos de cirrosis y cortocircuitos venosos en ligamento falciforme y espleno-renal (Figura 1). La resonancia nuclear magnética mostró reducción de volumen hepático con nódulos de regeneración, aspecto de

Tabla 1. Excreción de porfirinas y sus precursores. Dr. Carlos Wolff (26. 04.1982)

Porfirinas y sus precursores	Método	Resultados de la evaluación diagnóstica de PCT
Excreción urinaria		Excreción en orina 24 hrs (Valores de referencia)
Ácido damino-levulínico	Grabeki (5)	7,8 mg (2,13–8,61 mg)
Porfobilinógeno	Mauzerall & Granick (6)	0,62 mg (hasta 1,18 mg)
Coproporfirinas	Schwartz & Zieve (7)	1 285 µg (hasta 176 µg)
Uroporfirinas	Schwartz & Zieve (7)	4 320 µg (hasta 15 µg)
Excreción fecal		Excreción por gr de peso seco de heces (Valores de referencia)
Protoporfirinas	Holti & Rimigton (8)	120 µg (hasta 30 µg)
Coproporfirinas	Holti & Rimigton (8)	90,1 µg (hasta 20 µg)

Figura 1. Scanner. Corte con contraste endovenoso muestra lesión tumoral del domo hepático con captación en forma de anillo vascular periférico.

infiltración por hemosiderina(Figura 2) y tumor del segmento VIII de 40 mm (Figuras 3). Entre los exámenes practicados, presentaron resultados normales el hemograma, electrocardiograma, bilirrubinemia, protrombinemia y alfa feto proteína; el antígeno de superficie de hepatitis B fue negativo. La transaminasa glutámica pirúvica fue de 109 U/dl y la gamma glutamil transpeptidasa de 144 U/dl.

En base a los antecedentes anteriores, se planteó los diagnósticos de PCT, cirrosis hepática Child Pugh A y de probable hepatocarcinoma derecho de 4 cm. Luego de descartarse mediante estudios de imágenes la presencia de otras localizaciones tumorales, en septiembre de 2007, el paciente fue sometido a una resección hepática derecha (segmentos 4b-5-8). La anatomía patológica

confirmó un cáncer hepatocelular grado 3 sin evidencias de permeación vascular, cirrosis hepática predominantemente monoacinar con esteatosis macrovacuolar y siderosis grado 3 (Figuras 4, 5, 6). El tumor distaba menos de 1 mm del borde de la resección quirúrgica en zona profunda y en uno de los bordes laterales de la pieza resecada.

El paciente evolucionó bien y asintomático. En marzo de 2009, en un examen de control, se detectó mediante ecotomografía abdominal presencia de un tumor hepático de 8 cm y probablemente otro de 4 cm y, además un trombo portal. Se practicó quimioembolización que produjo una notable reducción del tumor por lo que en julio de 2009 se realizó trasplante hepático que ha evolucionado favorablemente.

Figura 2. RN secuencia T2 gradiente que demuestra signos de daño por hepatopatía crónica con marcada disminución de la señal del parénquima hepático consistente con sobrecarga de hierro.

Figura 3. RN secuencia T1 fat sat con contraste (fase arterial) que demuestra una lesión sólida hipervascular en el domo hepático compatible con hepatoma.

Figura 4. Pieza macroscópica correspondiente a los segmentos IVb, V y VIII con lesión tumoral de 3,7 cm.

Figura 5. Preparación microscópica teñida con hematoxilina eosina que muestra un hepatocarcinoma con arquitectura trabecular y atipia celular.

Figura 6. Tinción de azul de Prusia en hígado no tumoral. Se observa depósitos granulares de hemosiderina siguiendo un patrón canalicular.

Discusión

El hepatocarcinoma es uno de los tumores con factores de riesgo mejor conocidos, entre otros, la fibrosis hepática y más aun la cirrosis⁹ y la porfiria cutánea tarda¹⁰⁻¹². La incidencia de hepatocarcinoma en pacientes con cirrosis es 10 veces mayor que en los que no tienen esa enfermedad¹³. La hemocromatosis hereditaria ha sido relacionada con la aparición de hepatocarcinoma, pero no hay consenso^{14,15} si ello se debe al depósito de Fe per se o al hecho de haber comúnmente en ella fibrosis y aun cirrosis en el hígado. Sin embargo, Mogl describió el caso de un portador de PCT asociada a hemosiderosis y hepatocarcinoma en el que no había fibrosis hepática, lo que sugiere que tanto la acumulación de Fe, la PCT o ambos fueron factores de riesgo suficientes para ocasionar el tumor¹³. En 1994 se dio cuenta en Chile de un paciente en quien coexistió hepatocarcinoma e infección con virus de hepatitis C². También se ha descrito asociación de porfirias agudas y hepatocarcinomas¹⁶⁻¹⁸.

La PCT, además de ser causa per se de hepatocarcinoma, puede estar asociado a ese tumor a través de la infección con diferentes virus, especialmente el de la hepatitis C, que suelen ocasionar ambas afecciones.

Existen seis variedades de porfirias hepáticas (aguda intermitente, PCT, variegata, protoporfiria, coproporfiria y por déficit de porfobilinogeno sintetasa)¹⁹. Éstas tienen, distinta distribución

geográfica, siendo probablemente la PCT la más frecuente en todas las latitudes. Algunas presentan crisis agudas caracterizadas por dolores cólicos abdominales y manifestaciones neuropsíquicas, otras presentan alteraciones cutáneas y otras pueden presentar ambos tipos de manifestaciones. En la PCT sólo hay manifestaciones cutáneas que se presentan predominantemente en el dorso de manos y cara¹⁹. Esta variedad representaría a 42% de los casos de porfiria con amplio predominio del sexo masculino¹⁹. Su forma hereditaria es causada por una mutación del gen *uroporphrinogeno-decarboxilasa* ubicado en la fracción cromosómica 1p34. En forma específica la mutación E130D se ha identificado en otras familias con PCT. La actividad de esa enzima también es bloqueada por el Fe, lo que explica la relación entre PCT y hemosiderosis o hemocromatosis.

La hemocromatosis es una de las enfermedades hereditarias autosómicas recesivas más frecuentes en la población europea caucásica, con una prevalencia de 1:200 a 1:500 personas. Los pacientes presentan una desregulación del metabolismo del Fe con saturación de transferrina elevada y altos niveles de ferritina. La sobrecarga de Fe en los diferentes órganos puede producir manifestaciones clínicas diversas y, entre ellas, precipitar síntomas de PCT en casos en que ésta estaba latente.

Dado la elevada incidencia de hepatocarcinoma en pacientes con cirrosis, es importante contar con métodos de diagnóstico por imagen que permitan detectar precozmente lesiones

focales y alteraciones del parénquima hepático, especialmente en aquellos casos con PCT. La resonancia magnética puede ser de especial ayuda para diferenciar nódulos displásicos de hepatocarcinoma y además, permite evaluar los depósitos hepáticos de Fe²⁰.

Referencias

1. Wolff C, Armas Merino R, Frank J, Poblete-Gutiérrez P. Frecuencia de mutaciones del gen de la hemocromatosis en donantes de sangre y en pacientes chilenos con porfiria cutánea tarda. *Medicina (Buenos Aires)* 2006; 66: 421-6.
2. Armas Merino R, Kause P, Wolff C. Porphiria Cutánea Tarda, Hepatopatía Crónica por virus C y Hepatocarcinoma. Caso clínico. *Rev Med Chile* 1994; 122: 72-4.
3. Cortés JM, Oliva H, Paradinas FJ, Hernández-Guío C. The Pathology of the liver in Porphiria Cutanea Tarda. *Histopathology* 1980; 4: 471-85.
4. Salata H, Cortés JM, Enríquez de Salamanaca R, Olivia H, et al. Porphiria Cutanea Tarda and Hepatocellular Carcinoma: Frequency of occurrence and related factors. *J Hepatol* 1985; 1: 477-87.
5. Grabacki I, Haduch I, Urbanowicz H. Die and einfachen bestimmungsmethoden der D aminolevulinsäure in harm. *Int Arch Gewersepah Gewersehgy* 1967; 23: 226.
6. Mauzerall D, Granick S. The occurrence and determination of d-aminolevulinic acid and porphobilinogen in urine. *J Biol Chem* 1956; 219: 435-46.
7. Schwartz S, Zieve L, Watson CJ. An improved method for the determination of urinary coproporphyrin and an evaluation of factors influencing the analysis. *J Lab Clin Med* 1951; 37: 843-59.
8. Rimington C, Sveinsson SL. The Spectrophotometric determination of uroporphyrin. *Scand J Clin Lab Invest* 1950; 2: 209.
9. Macías Rodríguez MA, Rendó Uctam P, Tejada Cabrera M, Infante Hernández JM, et al. Factores de riesgo de aparición del carcinoma hepatocelular en pacientes con cirrosis hepática. *Rev Esp Enferm Dig (Madrid)* 2000; 92: 458-63.
10. Fracazani AL, Taioli E, Sampietro M, Fatta E, Bertelli C, Fiorelli G, et al. Liver cancer risk is increased in patients with porphyria cutanea tarda in comparison to matched control patients with chronic liver disease. *J Hepatol* 2001; 35: 498-503.
11. Kordac V. Frequency of occurrence of hepatocellular carcinoma in patients with porphyria cutanea tarda in long term follow-up. *Neoplasma* 1972; 19: 135-9.
12. Siersema FD, Ten Kate FJW, Mulder PG, Wilson JH. Hepatocellular carcinoma in porphyria cutanea tarda: frequency and factors related to its occurrence. *Liver* 1992; 12: 56-61.
13. Mogl MT, Pascher A, Presser SJ, Schwabe M, Neuhaus P, Neussler NC. An unhappy triad: Hemochromatosis, porphyria cutanea tarda and hepatocellular carcinoma. A case report. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 1998-2001.
14. Cauza E, Peck-Radosavijevic M, Ulrich-Pur H, Datz C, et al. Mutations of the HFE gene in patients with hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 442-7.
15. Boige V, Castera L, de Roux N, Ganne-Carrie N, Ducot B, Pelletier G, et al. Lack of association between HFE gene mutations and hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Gut* 2003; 52: 1178-81.
16. Bjersing L, Andersson C, Lithner F. Hepatocellular carcinoma in patients from northern Sweden with acute intermittent porphyria: morphology and mutations. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention* 1996; 5: 393-7.
17. Andersson C, Bjersing L, Lithner F. The epidemiology of hepatocellular carcinoma in patients with acute intermittent porphyria. A population-based study. *J Intern Med* 1996; 240: 195-201.
18. Andant C, Puy H, Faivre J, Deybach JC. Acute hepatic porphyrias and primary liver cancer (Letter). *N Engl J Med* 1998; 338: 1853-4.
19. Armas Merino R, Wolff C, Krause P, Chana P, Parraguez A, Soto JR. Las porfirias hepáticas: experiencia con 105 casos. *Rev Med Chile* 1992; 120: 259-68.
20. Katsuyoshi I, Mitchell DG, Gabata T, Hann HL, et al. Hepatocellular Carcinoma: association with increased iron deposition in the cirrhotic liver at MR imaging. *Radiology* 1999; 212: 235-40.