

COLANGIOCARCINOMA HEPÁTICO EN EL EMBARAZO. CASO CLÍNICO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

ANDRÉS FELIPE MERCADO GONZÁLEZ, EVELYN KATHERINE LEÓN JARAMILLO, JACKELINE IVETTE PATIÑO NOVILLO, MARÍA AUGUSTA VICUÑA PAREDES

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA, ECUADOR.

RESUMEN

OBJETIVO: El colangiocarcinoma es una enfermedad neoplásica hepática maligna, rara e infrecuente en la gestación, con incidencia de 10 casos por cada 10 000 embarazos, descrita con el peor pronóstico de patología tumoral debido a su diagnóstico tardío, el cual se da principalmente por exacerbación de la sintomatología, el diagnóstico inicial se realiza con estudios de imagen como la ecografía y tomografía; el tratamiento es netamente quirúrgico. Posee una tasa de supervivencia a 5 años del 5 %-10 % y puede ser confundida con otras enfermedades como colestasis obstructiva o síndrome de HELLP. **CASO CLÍNICO:** El presente caso describe una paciente con colangiocarcinoma hepático en el embarazo, que acude a consulta por presentar inicialmente dolor intenso en el epigastrio e hipocondrio derecho. El diagnóstico fue realizado a través de exámenes de laboratorio, marcadores tumorales, exámenes de imagenología (ecografía, tomografía) y biopsia. El parto se dio a la semana 28 del embarazo, por vía cefalovaginal con preeclampsia y vaginitis; en el posparto se restringió la administración de analgésicos, por daño hepático existente confirmado por tomografía y biopsia. **CONCLUSIÓN:** En este tipo de casos se procede a usar los esquemas de diagnóstico y tratamiento propuestos para una mujer no gestante debido a la infrecuencia de informes de colangiocarcinoma en mujeres embarazadas.

PALABRAS CLAVE: Embarazo, colangiocarcinoma, conductos biliares, biopsia, morbimortalidad.

SUMMARY

OBJECTIVE: The cholangiocarcinoma is a malignant hepatic neoplastic disease, is very rare and infrequent in the pregnancy, with an incidence of 10 cases per 10 000 pregnancies. Described with the worst prognosis of tumor pathology due to its late diagnosis, which is mainly due to exacerbation of the symptoms, the initial diagnosis made with the imaging studies such as the ultrasound and the tomography; the treatment is purely surgical. It has a 5-year survival rate of 5 %-10 % and can be confused with other diseases such as the obstructive cholestasis or the HELLP syndrome. **CLINICAL CASE:** The present case describes a patient with hepatic cholangiocarcinoma during her pregnancy, who came to the clinic due to initially presenting intense pain in the epigastrium and in the right hypochondrium. The diagnosis made through laboratory tests, the tumor markers, the imaging tests (ultrasound, and tomography) and the biopsy. The delivery occurred at week 28 of pregnancy, by cephalovaginal route with preeclampsia and vaginitis; In the postpartum period, the administration of analgesics was restricted due to existing liver damage confirmed by tomography and biopsy. **CONCLUSION:** In this type of case, the diagnostic and treatment schemes proposed for a non-pregnant woman are due to the infrequency of reports of cholangiocarcinoma in pregnant women.

KEYWORDS: Pregnancy, cholangiocarcinoma, bile ducts, biopsy, morbidity and mortality.

Recibido: 15/10/2022 Revisado: 12/01/2023

Aceptado para publicación: 15/02/2023

Correspondencia: Andrés F Mercado G. Av. De las Américas y Calle Humboldt, Cuenca – Ecuador. Tel: +593 980213445. E-mail: drandresmercado@gmail.com

Esta obra está bajo una Licencia *Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International* Licens

INTRODUCCIÓN

El colangiocarcinoma (CCA) es una neoplasia poco frecuente, que nace de las células epiteliales del árbol biliar, se presenta en el ámbito de enfermedad neoplásica maligna hepática, misma que posee una incidencia de 10 casos por cada 10 000 embarazos, catalogándose como una afectación rara e infrecuente en el embarazo, tradicionalmente es descrita con el peor pronóstico de patología tumoral durante esta etapa debido al retraso en su diagnóstico ⁽¹⁾.

El CCA al encontrarse inmerso en el grupo de cáncer de vesículas y vías biliares coloca al Ecuador en el séptimo puesto a nivel mundial, catalogando a la ciudad de Quito con un 2,2 % de mujeres afectadas con esta patología y una tasa de mortalidad cruda del 5,1 % ⁽²⁾.

Además, representa un 2 % de los fallecimientos por cáncer en el mundo cada año, con el 15 % de todos los tumores hepáticos primarios y el 3 % de los gastrointestinales ⁽³⁾.

La presentación clínica del colangiocarcinoma en una embarazada no difiere de su presentación habitual, porque los síntomas que se encuentran con más frecuencia derivan de la obstrucción biliar manifestándose como náuseas, vómitos, dolor abdominal, pérdida de peso e ictericia, mismos que se presentan en estadios avanzados de la enfermedad ^(1,4).

El diagnóstico suele efectuarse en fases avanzadas, donde solo un 30 % son resecables y precisos, por ello las hepatectomías extensas son el consiguiente aumento de mortalidad posoperatoria ⁽¹⁾. Este comúnmente es incidental, en general se descubre una masa hepática que aumenta la intensidad de los síntomas, con ello se utilizan exámenes de laboratorio, imagen e histología, siendo la ecografía la prueba más correcta y precisa para la detección de dicha masa y menos invasiva para la mujer embarazada, con ello determinando márgenes, tamaños,

lesiones o anomalías presentes en el abdomen, específicamente vías biliares e hígado ^(1,5).

En los análisis de laboratorio encontramos bilirrubina sérica elevada, junto con la fosfatasa alcalina (ALP) y gamma glutamil transferasa (GGT) incrementadas, pero en casos de obstrucción parcial, la bilirrubina puede ser normal y solo existir elevaciones en la ALP o GGT. En cuanto a los marcadores tumorales como el CA19-9 y la alfafetoproteína (AFP) se pueden emplear, pero no siempre se van a encontrar elevados en el CCA, por lo que no son usados como diagnósticos definitivos.

Hay que recalcar que la resistencia terapéutica puede deberse al elevado microambiente tumoral y a la heterogeneidad genética característica de esta patología, además, esta puede ser confundida con otras enfermedades como colestasis obstructiva o síndrome de HELLP ⁽⁶⁻⁸⁾.

Actualmente se reconoce que el diagnóstico se da cuando hay solicitud de imagenología por otra patología u otro hallazgo, es por ello que su estudio y atención es de vital importancia para evitar retraso en el tratamiento y terapéutica que beneficiará por más tiempo al afectado ⁽⁵⁾.

El único tratamiento para la patología mencionada es la resección quirúrgica completa que tiene como objetivo extirpar el tumor o tratar la obstrucción biliar con intención curativa, sin embargo, solo el 10 % de los casos son diagnosticados en estadios tempranos y en general las resecciones y reconstrucción de la vía biliar involucra una alta morbilidad ⁽⁴⁾.

No existen informes contundentes de este tipo de patologías durante el embarazo, por lo tanto no hay conclusiones claras para los diferentes esquemas de manejo a utilizarse, por ello tanto el diagnóstico como tratamiento se efectúan de la misma manera que se hace en una mujer no embarazada ⁽⁹⁾.

CASO CLÍNICO

Paciente de 36 años, con antecedentes gineco-obstétricos de 5 gestas, 4 partos, con

antecedentes de preeclampsia en embarazo anterior, antecedentes de HPV tratado con conización hace 5 años en 1 ocasión, sin otros antecedentes patológicos personales o familiares, acude a emergencia cursando un embarazo de 24,6 semanas por fecha de última menstruación (FUM) y por presentar dolor abdominal tipo cólico a nivel de epigastrio e hipocondrio derecho, de 12 h de evolución y gran intensidad, escala visual análoga (EVA) 9/10, que se irradia a región lumbar, acompañado de náuseas que no llegan a vómito de tres días de evolución, más deposiciones líquidas en poca cantidad al menos 8 veces por día.

Al examen físico presenta una presión arterial de 129/82, frecuencia cardíaca de 94 latidos por min, frecuencia respiratoria de 22 respiraciones por min, saturación de oxígeno 94 % al aire ambiente, temperatura 36,7 °C y peso de 90,2 kg; escleras ictericas, mucosas orales secas, útero gestante, fondo uterino acorde a edad gestacional y frecuencia cardíaca fetal 140 lpm. A la palpación se evidenció dolor en epigastrio e hipocondrio derecho con signo de Murphy positivo, el resto del examen físico fue normal. Se determinó su diagnóstico de ingreso con embarazo de 24,6 semanas por FUM, signos de abdomen agudo, por lo que se solicita la realización de pruebas adicionales para descartar coledolitiasis.

En los exámenes de laboratorio realizados al ingreso, se destaca que la hemoglobina 11,3 g/dL (12,6-16,4g/dL) y el hematocrito 34,2 % (38,0 %-48,0 %), se encuentran disminuidos en relación con los valores de referencia; la transaminasa glutámico oxaloacética (TGO) y transaminasa glutámico pirúvica (TGP) se encuentran elevadas, (96U/l) y (117U/l) respectivamente; de igual manera, las bilirrubinas muestran valores totalmente aumentados (bilirrubina indirecta: 2,21mg/dl, bilirrubina directa: 9,44 mg/dl, bilirrubina total: 11,65 mg/dL), junto con la fosfatasa alcalina (337U/l) y deshidrogenasa láctica en suero (LDH) (648U/L).

En el elemental y microscópico de orina, se encuentra proteína +/-campo, urobilinógeno +/-mg/dL, piocitos 2/3, bacterias +/-campo. Se decide ingreso de la paciente a hospitalización por cuadro clínico y seguimiento de la misma.

La paciente es manejada clínicamente con cefazolina 1g IV cada 6 h, tramadol 200 mg + ketorolaco 60 mg en solución salina al 0,9 % 200 mL IV 8 mL/cada h, metoclopramida 10 mg IV. Se solicitó marcadores tumorales y estudios de imagen, para determinar tipo de masa hepática. Además, se realiza citología vaginal por antecedente de HPV, el cual es negativo para lesión intraepitelial.

En referencia a marcadores tumorales, se ha destacado que HE-4 se encuentra en 154,80 pmol/L, ROMAS 54,3 %, AFP 165,80 UI/mL, los cuales se ubican en la categoría de alto riesgo para detección de cáncer.

Se reevalúa a la paciente con exámenes de laboratorio, obteniendo alteración significativa en los valores de biometría hemática (Hb: 10,9 g/dL, hematocrito: 31,2 %, plaquetas: 481 x 10³/uL), química sanguínea (glucosa basal: 67 mg/dL, TGO: 140 U/l, TGP: 93U/L, bilirrubina indirecta: 3,33 mg/dL, directa: 11,11 mg/d, totales: 14,43 mg/dL, LDH: 698 U/L, creatinina sérica: 0,40 mg/dL) y copro-parasitario positivo para sangre oculta en heces.

Dentro de los hallazgos principales de estudio ecográfico de hígado y vías biliares se demostró un hígado con aumento de tamaño debido a la presencia de una masa hepática grande que mide 12,8 cm x 10,4 cm x 19 cm y volumen de 1 330 cm³. Hacia el segmento 8, se observó también, signos de quiste simple de 5,1 cm (Figura 1).

Se realiza colonoscopia desde el ano hasta el ciego sin complicaciones, no se observan lesiones neoplásicas por lo que no se toma biopsia (Figura 2). Al tacto rectal el esfínter anal normotónico, ampolla rectal vacía y no se palpa infiltración intramural rectal.

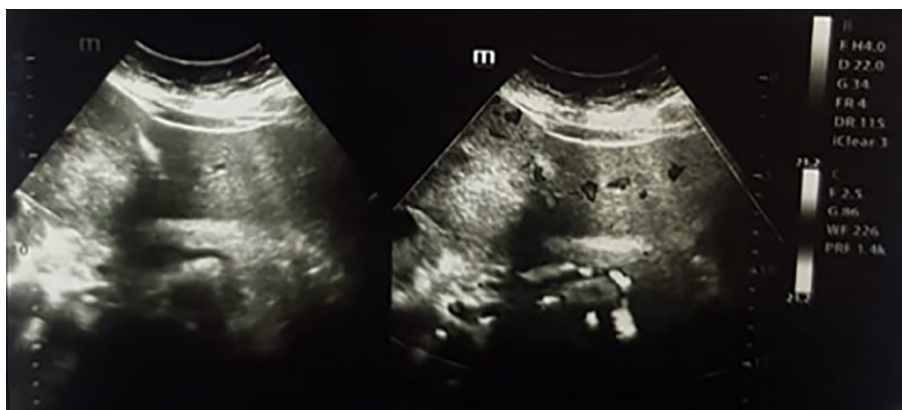


Figura 1. Ecografía hígado y vías biliares. Gran masa hepática sólida vascularizada heterogénea.

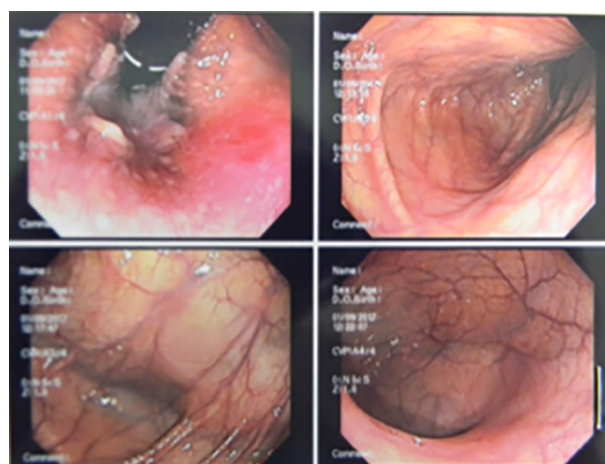


Figura 2. Colonoscopia. Sin lesiones neoplásicas.

En la ecografía obstétrica, realizada a las 27 semanas de embarazo, se observan movimientos fetales presentes, con una FCF de 126 lpm, el feto creciendo en percentil 96 % con un perfil hemodinámico Doppler normal (relación arteria cerebral media/arteria uterina 1,92), feto masculino, sin hallazgos de importancia (Figura 3).

Alas 4 semanas posterior a su ingreso, paciente presenta actividad uterina espontánea, por lo cual se transfiere a la paciente a centro obstétrico por

atención de parto, debido a presencia de lesión hepática sugestiva de cáncer, diagnosticada por exámenes de imagen; inicialmente se procedió a la toma de signos vitales; tensión arterial 140/70 mmHg, frecuencia cardíaca 80l pm, frecuencia cardiaca fetal 130l pm, frecuencia respiratoria 20 por min, y temperatura de 36,5 °C. Los hallazgos clínicos mostraron al tacto vaginal, un cérvix central, dilatación 9 cm, borramiento 90 %, en primer plano con membranas íntegras abombadas.

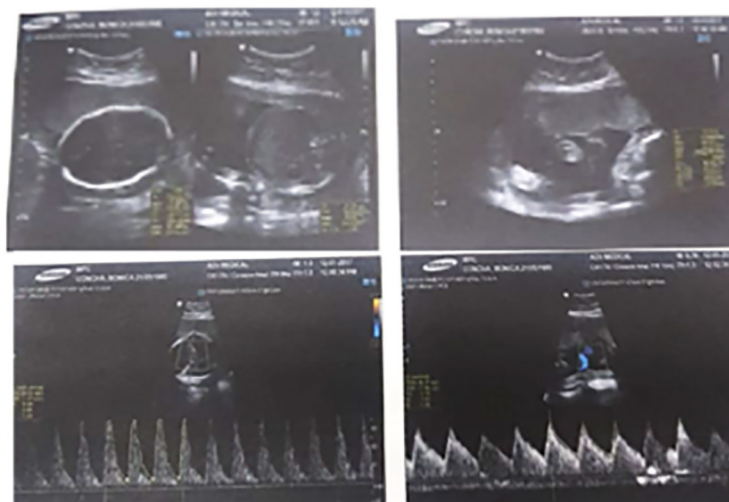


Figura 3. Ecografía obstétrica Doppler. Feto masculino con perfil hemodinámico Doppler normal creciendo en percentil 96 %.

A la hora de ingreso a sala de parto, se atiende parto cefalovaginal, donde se recibe un recién nacido vivo masculino, con bajo peso al nacer de 1 305 g y talla disminuida (38 cm) referente a los valores normales, sin ninguna patología asociada, el alumbramiento se dio a los 5 min, previo a la administración de 10 UI de oxitocina, se presentó un sangrado de 800 cm³ por hipotonía uterina manejada con misoprostol 800 ug vía rectal.

A las 3 h de posparto, se presenta leve dolor en el hipogastrio, por lo que se administra tramadol 100 mg IV diluido, más metoclopramida 10 mg IV.

Con el diagnóstico de masa hepática gigante sugestivo de cáncer, se solicita biopsia, en donde se observa fragmentos de neoplasia maligna, constituida por células pleomórficas, hipercromáticas que forman masas, acompañada de focos necróticos, en cuanto al informe de inmunohistoquímica se reporta inmunoreactividad positiva en células tumorales por CK de amplio espectro, dando una conclusión diagnóstica de carcinoma poco diferenciado metastásico (Figura 4). Se cree necesario realizar estudios tomográficos para localización de sitio de origen.

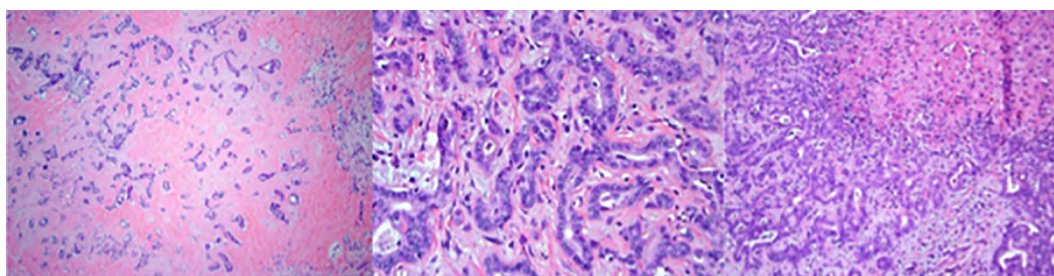


Figura 4. Biopsia. Células pleomórficas, hipercromáticas, acompañada de focos de necrosis.

Se realiza eco de cuello, donde se aprecia tiroides de tamaño normal y eco-estructura conservada, con volumen global estimado de 7 cm³. Vascularidad conservada en lóbulo derecho e izquierdo, no se observan adenomegalias; glándulas submaxilares y lóbulos superficiales de las parótidas sin alteraciones.

El estudio tomográfico muestra hallazgos de un posible colangiocarcinoma, sin descartar otra etiología. Además, se observa la presencia de múltiples lesiones quísticas que van de 9 mm-10,6 cm; dos lesiones isodensas con centro necrótico en fase simple a nivel del borde hepático y dilatación de las vías biliares intrahepáticas (Figura 5).



Figura 5. Tomografía. Hígado incrementado de tamaño con lesiones quísticas múltiples.

DISCUSIÓN

Actualmente, el colangiocarcinoma engloba las neoplasias dependientes del conducto biliar y es el segundo tumor hepático más común, después del hepatocarcinoma. Esta enfermedad neoplásica maligna hepática en el embarazo

posee una incidencia de 10 casos por cada 10 000 embarazos, clasificándose como una afectación rara e infrecuente; debido al retraso en su diagnóstico, esta patología tiene un mal pronóstico^(1,10). En Ecuador se recalca que en el año 2011-2015, ocupa el séptimo puesto a nivel mundial con referencia al cáncer de vesícula y vías biliares donde se encuentra inmersa la patología en estudio, según la investigación titulada Epidemiología del Cáncer en Quito. El colangiocarcinoma en la actualidad es considerado como un tumor agresivo, el cual refleja tasas de supervivencia mínimas^(2,11).

En el presente caso, se reporta una gestante de 24,6 semanas, que cursa con un colangiocarcinoma hepático, a quien se le realizó una ecografía y una tomografía, en donde se confirma que presenta una masa de 12,8 cm x 10,4 cm x 19 cm, correspondiente a un colangiocarcinoma.

La morbimortalidad en colangiocarcinoma se incrementa en un 60 % al cumplir con los parámetros de hematocrito <30 %, bilirrubina total ≥ 11 mg/dL e ictericia. Se debe resaltar que el hematocrito y la hemoglobina disminuyen cuando la patología está en sus estadios finales, debido a la obstrucción existente en el conducto biliar y a la alteración e inflamación en la funcionalidad del hígado⁽¹²⁾. En los exámenes de laboratorio del caso descrito se encontraron la hemoglobina y el hematocrito disminuidos en relación con los valores de referencia; en cuanto a la química sanguínea, la TGO y TGP, junto con las bilirrubinas, fosfatasa alcalina y LDH muestran valores aumentados.

Qasrawi y col., describen una gestante de 36 semanas, con obesidad mórbida e hipertensión crónica, con una masa hepática de 11,2 cm x 9,2 cm x 5,8 cm que se confirmó por biopsia y tomografía de tórax, donde se observan múltiples nódulos en los pulmones, sugestivos de metástasis, este reporte presenta similitud con el caso presentado ya que se realizaron las mismas técnicas diagnósticas confirmatorias, tanto

histopatológicas, estudios de imagen, exámenes de laboratorio y marcadores tumorales ⁽⁷⁾.

En comparación con este reporte, se evidencia que los exámenes de laboratorio se encuentran alterados en menor proporción, aunque en los dos casos existe elevación de las enzimas hepáticas, hipoglucemia, hiperbilirrubinemia, proteinuria y marcadores tumorales CA19-9 y AFP. Esta paciente comenzó quimioterapia, que se complicó con varios episodios de colangitis causados por organismos multirresistentes, eventualmente desarrolló una enfermedad progresiva y carcinomatosis peritoneal, por lo que fue transferida a un hospicio en donde falleció a los 6 meses, sin embargo, el feto tuvo una evolución favorable ⁽⁷⁾.

En el caso que reportamos, los niveles de alfafetoproteína se encuentran elevados, que concuerda con la mayoría de casos en el *King's College Hospital de London*, sin embargo, este no es un criterio internacionalmente aceptado para el diagnóstico de esta patología ⁽¹³⁾.

De todos los casos de colangiocarcinoma hepático en el embarazo, aunque son raros, la mayoría tienen síntomas similares, que incluyen náuseas, dolor en el epigastrio, preeclampsia; además de alteraciones significativas en los exámenes de laboratorio, en especial, elevación de las enzimas hepáticas, hipoglucemia, hiperbilirrubinemia, coagulopatía y proteinuria ⁽⁷⁾.

Concluimos que el colangiocarcinoma en el embarazo al diagnosticarse de forma tardía conlleva a un mal pronóstico, contribuyendo a elevar las cifras de morbilidad. Su identificación puede ser confundida con otras patologías como la colestasis obstructiva o síndrome de HELLP, las cuales deben ser descartadas con exámenes complementarios, incluidos los de imagen y con ello efectuar el plan terapéutico ideal para evitar complicaciones; como la restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), asociado en estos casos a insuficiencia placentaria severa con hipoxia fetal crónica;

además de una disminución en la vascularización del hígado que se refleja como uno de los eventos hemodinámicos relevantes para el enlentecimiento de las actividades metabólicas y reducción de factores de crecimiento.

Es característico de los estadios finales del CCA que los valores de hemoglobina y hematocrito se encuentren disminuidos, mientras que los marcadores tumorales CA19-9 y AFP pueden hallarse elevados o no en esta patología, por lo que no es un criterio diagnóstico.

El tratamiento es netamente quirúrgico con el objetivo de extirpar el tumor, sin embargo, el procedimiento conlleva una alta morbilidad.

REFERENCIAS

1. Saladoa JM, López-Ceperob A, Amayab T, Castrob JM, Merinoa A, Benítez A, et al. Tumoración hepática gigante en una mujer gestante de 35 semanas: colangiocarcinoma intrahepático M. I Clínica e Investigación en Ginecología y Obstetricia [Internet]. [citado 2022 julio 12]. Disponible en: URL: <https://www.elsevier.es/es-revista-clinica-e-investigacion-ginecologia-obstetricia-7-articulo-tumoracion-hepatica-gigante-una-mujer-13093>.
2. Epidemiología del Cáncer en Quito 2011-2015 by SOLCA Quito - Issuu [Internet]. [citado 2022 julio 12]. Disponible en: URL: https://issuu.com/solcaquito/docs/epidemiolog_a_del_c_ncer_en_quito_2011-2015
3. Izquierdo-Sanchez L, Lamarca A, La Casta A, Buettner S, Utpatel K, Klumpen HJ, et al. Cholangiocarcinoma landscape in Europe: Diagnostic, prognostic and therapeutic insights from the ENSCCA Registry. J Hepatol. 2022;76(5):1109-1121.
4. Crovari F, Manzor M. Manual de patología quirúrgica. Manual de Patología Quirúrgica. Santiago: Ediciones Universidad Católica de Chile; 2014.
5. Burgos SJL Colangiocarcinoma. Actualización, diagnóstico y terapia. Rev Méd Chile. 2008;136(2):240-248.
6. Brenes N, Zuñiga DVM, Mora K. Vista de abordaje del colangiocarcinoma I Revista Medica Sinergia

- [Internet]. 2020. [citado 2022 junio 8]. Disponible en: URL: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/515/877>
7. Qasrawi A, Abughanimeh O, Abu Ghanimeh M, Arora-Elder S, Yousef O, Tamimi T. Intrahepatic cholangiocarcinoma masquerading as acute fatty liver of pregnancy: A case report and review of the literature. *Case Reports Hepatol*. 2018;2018:6939747.
 8. Boria A, Sopena L, Barranco A, Nogueira D. Colangiocarcinoma intrahepático. Aspectos generales y particularidades diagnósticas - Revista Electrónica de Portales Medicos.com [Internet]. [citado 2022 junio 9]. Disponible en: URL: <https://www.revista-portalesmedicos.com/revista-medica/colangiocarcinoma-intrahepatico-aspectos-generales-y-particularidades-diagnosticas/>
 9. Reyna-Villasmil E. Manejo de neoplasias malignas raras durante el embarazo. *Rev Peru Ginecol Obstet*. 2021;67(1):00007.
 10. Ferrucci PF, Cocorocchio E, Bonomo G, Varano GM, Vigna P, Della Orsi F. A new option for the treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma: Percutaneous hepatic perfusion with CHEMOSAT delivery system. *Cells* 2021;10(1):70 [Internet]. 2021 enero 5 [citado 2022 julio 12];10(1):70. Disponible en: URL: <https://www.mdpi.com/2073-4409/10/1/70/htm>
 11. Schizas D, Mastoraki A, Routsis E, Papapanou M, Tsapralis D, Vassiliu P, et al. Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma: An update on epidemiology, classification, diagnosis and management. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2020;19(6):515-523.
 12. Perez JV, Tello IM, Anaya R, Castellort L, Schadegg Peñab D, Canton Diaz B A, et al. Colangiocarcinoma, una revisión de retos en diagnóstico y manejo | Cirujano General. *Cir Gen* [Internet]. 2014 [citado 2022 julio 26];36(1):48-57. Disponible en: URL: <https://www.elsevier.es/es-revista-cirujano-general-218-articulo-colangiocarcinoma-una-revision-retos-diagnostico-X1405009914552009>
 13. Lau WY, Leung WT, Ho S, Lam SK, Li CY, Johnson PJ, et al. Hepatocellular carcinoma during pregnancy and its comparison with other pregnancy-associated malignancies. *Cancer*. 1995;75(11):2669-2676.