UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

CARCINOMA HEPATOCELULAR, RELACIONADO CON ANTECEDENTES DE CIRROSIS HEPATICA

(Estudio Retrospectivo que Comprende los Años 1973-1983, de Pacientes que Acudieron al Hospital General San Juan de Dios.)

MARIO ARMANDO DE LA CRUZ PRADO

GUATEMALA NOVIEMBRE DE 1984

CONTENIDO

1. Título de la investigación

2. Introducción y objetivos

3. Análisis del problema

4. Antecedentes

5. Material y métodos

6. Presentación, análisis y discusión de resultados

7. Conclusiones

8. Recomendaciones

9. Resumen

10. Referencias bibliográficas

INTRODUCCION

El Carcinoma Hepatocelular es el más común en su géner que ataca al hígado, y aparece en 1% a 2% de todos los tumore malignos vistos en autopsias en Estados Unidos y Europa. Sin em bargo, en Africa y Asia éste tumor aparece arriba de 20% a 30% de todos los tipos de malignidad.

El Hepatocarcinoma ocupa una posición sobre neoplasia propensas al riesgo de hígados por otros procesos subyacentes (C rrosis Postnecrótica, de Laennec, Biliar, Primaria y Secundaria la asociada con Hemocromatosis, Enfermedad de Wilson, infec ción con Hepatitis tipo-B, uso prolongado de Contraceptivos Or les).

En 1978 se efectuó un estudio relacionado el HBsAg, en pa cientes que presentaron Hepatocarcinoma en el Departamento de Zacapa (Tesis de graduación Médico y Cirujano), dentro de la conclusiones de éste trabajo mencionan que la neoplasia es ligeramente común en un sector de la población de Guatemala estudiada en esa oportunidad.

En la actualidad no se cuenta con ningún estudio que relacione el factor de muy alto riesgo de un hígado crónicamente en fermo y dañado (Hígado Cirrótico) y la presentación de la neoplasia en nuestra población, siendo la cirrosis relativamente común en nuestro medio, datos que fueron recabados de la Dirección General de Estadística. Esto motivó para estudiar 1) la relación que existe entre el Hepatoma y la Cirrosis, 2) determinar el tiempo promedio de duración de la Cirrosis Hepática y el desarrollo de la neoplasia.

Para llevar a cabo el presente estudio se hizo una revisión

de 10 años en el Departamento de Patología del Hospital General San Juan de Dios, donde se entraron a analizar las hojas de resultados de hallazgos anatomopatológicos referente a biopsias hepáticas positivas para Carcinoma Hepatocelular y su asociación con Cirrosis Hepática, se encontraron 27 casos positivos para Carcinoma Hepatocelular, en éstos casos el tipo de Cirrosis Hepática más frecuentemente relacionada fue la Postnecrótica, - 14 casos (51.85%), el sexo masculino fue el más afectado con 16 casos (59.25%). De los pacientes que desarrollaron la neoplasia, la duración promedio fue de 8 a 12 años de haber iniciado su cuadro de Cirrosis en la gran mayoría de los casos estudiados. La presencia del Carcinoma Hepatocelular afectó más las décadas (50-60) años, comparando con la afectada por las Cirrosis Postnecrótica (41-45), y de Laennec (36-40).

En el presente trabajo se utilizarán indistintamente los términos de Hepatoma, Hepatocarcinoma, Carcinoma Hepatocelular, Carcinoma de Células Primarias del Hígado, para referirnos al mismo tipo de lesión.

II- DEFINICION Y ANALISIS DEL PROBLEMA

Se ha mencionado ampliamente la estrecha relación que posee la Cirrosis como cuadro de alto riesgo para desencadenar en Carcinoma hepatocelular, también es bien documentado que el tipo de cirrosis que es más vulnerable para el hepatoma es la llamada cirrosis postnecrótica. Además se ha inculpado severamente el virus de la hepatitis tipo-B. En ciertos lugares del mundo, principalmente en Grecia, Uganda y en Taiwan se reportó el - HBsAg positivo en 30%, 40%, 80% respectivamente en pacientes con Carcinomas Hepatocelulares (23, 25, 29). Estudios efectuados por Yoshiharu Ohaki y colaboradores, donde, lograron aislar el HBsAg en células hepáticas sanas de hígados con carcinoma hepatocelular en 36 casos, en ninguno se demostró el HBsAg en la célula neoplásica (25). Chen D. S. y colaboradores en su estudio (Small hepatocellular carcinoma a clinicopathological study in thirteen patients), utilizaron varios marcadores inmunológicos siendo, positivo el HBsAg en 92% de la serie de pacientes con hepatoma, los pacientes negativos al HBsAg resultaron positivos para Anti-HBc, lo que podría sugerir que se encontraban posiblemente dentro de la ventana inmunológica de la evolución o curso clínico de la hepatitis tipo-B (1, 7, 35).

La relación del carcinoma hepatocelular con otras enfermedades también se encuentra documentado, la cirrosis asociada con hemocromatosis, enfermedad de Wilson, la cirrosis criptógena, alcohólica, cirrosis biliar primaria y secundaria, uso de contraceptivos orales (2,7,10,14,16,17,23,29).

Es importante mencionar Las Duelas hepáticas Clonorchis sinensis que provocan carcinoma primario de células hepáticas en Oriente, y en Africa Schistosoma provoca cirrosis, y muchas veces hepatocarcinoma (23,29).

Keeley A. F. y Gottlieb L. S., en (Ultrastructure of hyaline cytoplasmic inclusions in a human hepatoma: relatioship to Mallory's alcoholic hyalin), analizaron por microscopía electrónica tejido de hepatoma de pacientes con cirrosis asociada con abuso de alcohol, se pudo demostrar la naturaleza de la ultraestructura de dos formas de inclusiones hialinas de hepatomas descrita por Narkin y Campagna-Pinto (Cytoplasmic hyaline inclusions in hepatoma in 1968). La forma reticular de la hialinización del hepatoma es idéntica a la hialinización alcohólica de Mallory. Los depósitos globulares hialinos de hepatoma tienen estructuras fibrilares también indistinguibles de la hialinización alcohólica de Mallory, excepto por pequeños paquetes fibrilares (12). La hialinización alcohólica de Mallory es de gran importancia para el patólogo y es hallazgo diagnóstico de la enfermedad hepática alcohólica (12). Es más prominente en la forma más activa de la enfermedad hepática alcohólica en asociación con marcada necrosis hepatocelular e inflamación aguda, podría ser precursor de cirrosis (12,30,35). Popper y Orr sugirieron que la hialinización alcohólica puede ser un agente Leucotáctico y fibrogénico en la enfermedad hepática alcohólica. Sin embargo, siempre son estrechamente conocidos los efectos de la hialinización alcohólica sobre la progresión de la enfermedad hepática alcohólica (12). Biava D. concluyó que la hialinización alcohólica es un producto degenerativo del retículo endoplásmico rugoso (12,23, 29).

Sween R. N. y colaboradores en (A clinicopathological review of 100 cases of primary malignant tumors of the liver), en una revisión de 69 años. La incidencia para todos los tumores fue de 0.46% de todas las necropsias. La incidencia de todos los tumores en cirrosis hepática fue de 12.3%, con las correspondientes incidencias de masculino femenino de 17.5% y 4.4% respectivamente. La incidencia del tumor en la hemocromatosis no fue significativa (30). Un incremento en la incidencia de los tumores malignos primarios del hígado pudieron ser notados desde 1940 y podría ser por una creciente incidencia de cirrosis hepática. El carcinoma hepatocelular excede en número a colangiocarcinoma por 8 a 1, fueron más comunes en hombres que en mujeres (6 a 1), y en 77% de los casos ocurrió en hígados cirróticos. La sobrevida de los tumores es una complicación de la cirrosis macronodular o patrón predominantemente macronodular (30, 29). - La asociación del carcinoma del hígado con cirrosis fue grandemente reconocido por Sabourin (1881) y (1884), citado por Stewart, 1931. Ewin (1928) y Stewart (1931) el estado de cirrosis - fue presente en más de 85% de hepatomas y en 50% de colangiocarcinomas (30). Es reportado que los tumores hepáticos primarios son relativamente raros en Europa, Las Américas, y Australia, mientras que, en muchas partes de Africa y regiones del Sudoeste de Asia éstos ocupan una alta incidencia y llegan a constituir 30 % a 50% de todos los carcinomas (Berman, 1951, 1958; Higginson, 1963; Higginson y Svoda, 1970). Recientes reportes sugieren un incremento en incidencia en Norte América y algunas ciudades de Europa (MacDonald, 1957; Glenert, 1961; Patton y Horn, 1964; Ters, 1978) (30).

El presente estudio se llevó a cabo en el Hospital General San Juan de Dios en el Departamento de Patología, donde se analizaron las "Hojas de Resultados de Biopsias Hepáticas" del período comprendido de 1973-1983, posteriormente las biopsias que fueron positivas para Carcinoma Hepatocelular se tomó el número de registro clínico que se encuentra en la hoja de resultado de biopsia (ver anexo), así de esta forma se extrajeron las papeletas del Archivo General del Hospital General San Juan de Dios.

En el registro clínico se entró a analizar el rubro correspondiente al Diagnóstico Clínico de Cirrosis Hepática, aquí fueron tomados todos los tipos de Cirrosis como cuadro de alto riesgo a desarrollar el Carcinoma Hepatocelular.

Como ya fue mencionado anteriormente el grave factor de

riesgo que representa el predisponente Hígado Cirrótico, en llegar a culminar en un Hepatoma, la posibilidad que hay de tal relación fue estudiada en la población que asistió al Hospital General San Juan de Dios en los últimos 10 años.

V- REVISION BIBLIOGRAFICA

CIRROSIS HEPATICA

La cirrosis es una alteración irreversible de la arquitectura hepática, consistiendo en fibrosis hepática y áreas de regeneración nodular. Cuando los nódulos son pequeños (menos de 3mm), son uniformes y usualmente abarcando un lóbulo, el fermino micronodular o cirrosis unilobular es aplicado. En la cirrosis macronodular o multilobular los nódulos exceden de 3 mm, variante en tamaño, y abarca más de un lóbulo. Frecuentemente, hallazgos de ambas cirrosis micro y macronodular están presentes en hígados iguales. El diagnóstico etiológico puede ser imposible desde una apariencia macroscópica y microscópica de la cirrosis hepática y es necesario por lo tanto basarse sobre la historia, examen físico, pruebas serológicas y bioquímicas y tinsiones histoquímicas.

Dentro de las principales causas de cirrosis tenemos: A-Drogas y Toxinas: alcohol, metildopa, metotrexate, isoniacida, oxifenisantina; B-Infecciones: hepatitis B, no-A no-B, sífilis terciaria; C-Obstrucción Biliar: carcinoma (pancreático o de conductos biliares), pancreatitis crónica, cálculos, estrecheses, fibrosis quística, atresia biliar; D-Metabólicas: enfermedad de Wilson, hemocromatosis, pediátrica deficiencia de alfa-1 antitripsina, galactosemia, intolerancia hereditaria al fructosa, enfermedad de almacenamiento de glucógeno Tipo IV, tirosinosis; E-Cardiovascular: fallo crónico de corazón derecho, síndrome de Budd-Chiari, enfermedad veno-oclusiva; F-Miscelaneas: hepatitis activa crónica, cirrosis biliar primaria, sarcoidosis, baypas yeyunu-ileal, hepatitis neonatal; G-Criptogénica.

A- CIRROSIS DE LAENNEC

Esta forma de cirrosis, la variedad más común en Norte América y muchas partes de Europa Occidental, se caracteriza por cicatrización difusa, fina; pérdida uniforme de células hepáticas asociada con infiltración grasa o degeneración activa de las células, y pequeños (a menudo menos de un lobulillo) islotes de parénquima preservado o regenerado. Tres componentes son reconocidos: 1) hígado graso alcohólico, 2) hepatitis alcohólica y 3) cirrosis alcohólica. Estas entidades pueden existir independientemente, o coexistir en el mismo hígado. Además el hígado graso es un hallazgo regular de alcoholismo agudo y crónico. Evidencias disponibles sugieren que el hígado graso por si mismo no desarrolla en cirrosis. Por otro lado la hepatitis alcohólica en algunos casos aparece como precursor de la cirrosis alcohólica. Desde que el alcohol puede estimular la fibrogénesis y la síntesis de colágena en el hígado, es muy posible que pueda ocurrir cirrosis, en una mínima circunstancia, puede ocurrir cirrosis sin preceder una hepatitis alcohólica (20,23).

Los términos de cirrosis laennec, micronodular, portal y cirrosis grasa también son usados para describir este tipo de enfermedad hepática crónica.

En muchos estudios epidemiológicos se llegó a la conclusión de que el alcoholismo crónico es la principal causa de cirrosis de Laennec: entre 10 y 20% de los pacientes alcohólicos crónicos en Estados Unidos tienen datos clínicos o morfológicos de cirrosis. Se desconoce la cantidad de bebida y la duración de este hábito necesario para causar cirrosis, sin embargo, se menciona en revisiones de literatura que el típico alcohólico con cirrosis estuvo consumiendo un medio litro o más de Whiskey, varios cuartos de vino, o un equivalente en cantidad de cerveza, por día por un mínimo de 10 años. La cantidad y el tipo de alcohol

consumido, es un factor determinante. Muchos alcohólicos crónicos consumen dietas bajas en proteínas y vitaminas, muchos sufren otros síndromes clínicos causados por la nutrición insuficiente (como por ejemplo la deficiencia de folatos en el Síndrome de Wernicke), y el tratamiento de los pacientes cirróticos con dietas ricas en proteínas a menudo produce mejoría clínica y morfológica. Por esta y otras razones, la desnutrición absoluta o relativa se considera como un factor contribuyente a cirrosis. Si bien la desnutrición per sé no provoca la cirrosis de Laennec, un concepto razonable, basado en pruebas circunstanciales, es que la combinación de ingestión crónica de alcohol más la nutrición insuficiente da origen a la lesión de la célula hepática y a la cirrosis de Laennec. En los estadios tempranos de este tipo de lesión el hígado está crecido, amarillo, grasoso y firme (3,20,23, 29). Un hecho citológico de la cirrosis de Laennec activa son los cuerpos de Mallory o hialinoalcohólicos. Estos acúmulos de material eosinófilo perinuclear semejantes a cuentas, se encuentran en las células dañadas y constan de organelos celulares hinchados y fragmentados. Las células del parénquena se encuentran difusamente alteradas, y muchas están distendidas por vacuolas citoplásmicas de grasa, a medida que la infiltración grasa disminuye en progreso de la enfermedad y al reducirse la masa de células hepáticas, el hígado disminuye de tamaño, adquiere un aspecto finamente modular y se hace duro (20,23,29).

B- CIRROSIS POSTNECROTICA

Esta forma de hepatopatía crónica, el tipo más común de cirrosis sobre la base mundial, se caracteriza morfológicamente por: 1) pérdida confluente, a menudo acentuada, de células hepáticas; 2) colapso de la estroma y fibrosis que produce bandas anchas de tejido conjuntivo, que contienen los restos de muchas triadas, y 3) módulos grandes, irregulares, de parénquima intac-

to o de regeneración (23,29).

Los términos de cirrosis tóxica, cirrosis de nódulos grandes, cirrosis posthepatitis, cirrosis criptógena y cirrosis multilobulillar son sinónimos de cirrosis postnecrótica (29).

Se desconoce su etiología, pero la evidencia epidemiológica y serológica sugiere que la hepatitis viral es un factor antecedente en muchos casos. En Estados Unidos aproximadamente 25% de los pacientes con cirrosis postnecrótica tienen una historia compatible con ataques recientes o remotos de hepatitis viral tipo-B. Además, la evolución de la hepatitis activa crónica a cirrosis postnecrótica está perfectamente comprobado (9,15,18, 20,23,27,29).

Un pequeño porcentaje de casos es producido por intoxicaciones con sustancias químicas industriales (fósforo), venenos Amanita phalloides o medicamentos (cloroformo, iproniacida). Finalmente, ciertas infecciones (por ejemplo Brucelosis), infestaciones por parásitos (Clonorquiasis), trastornos metabólicos (degeneración hepatolenticular) y hepatopatía avanzada por alcohol, pueden producir pérdida celular y dar por resultado una cirrosis postnecrótica. Típicamente el hígado postnecrótico es pequeño, muy distorcionado en su forma, y compuesto por nódulos de células hepáticas separados por cicatrices densas. Al microscopio, la lesión establecida comprende: 1) grandes islotes de células parenquimatosas con márgenes redondeados (inactivos) o desiguales (activos); 2) tabiques fibrosos gruesos o delgados que contienen vasos distorcionados, linfáticos y canales biliares derivados de muchas áreas portales y 3) infiltrados inflamatorios mononucleares muy prominentes, a menudo en forma de folículos o de racimos (3,20,30).

Las pruebas actuales sugieren que la infección o los factores tóxicos, metabólicos o nutricionales inician el proceso postnecrótico (23,30). La destrucción progresa como resultado de lesiones repetidas o persistentes, o posiblemente sobre la base de la lesión por "autoinmunidad" de la célula hepática (3,23).

El 25% de los pacientes con cirrosis postnecrótico tienen signos y síntomas que sugieren hepatitis tipo-B, pero a menudo con datos atípicos (3,23).

Los resultados de las pruebas hematológicas funcionales hepáticas semejan a los encontrados en la cirrosis de Laennec, pero con frecuencia hay hiperbilirrubinemia prolongada e intensa, elevaciones moderadas y persistentes de las transaminasas del suero, e hiperglobulimnemia gamma (3 a 4 gr./100 ml.) (3).

Se debe sospechar la cirrosis postnecrótica en personas jóvenes y adultos no alcohólicos con signos y síntomas de cirrosis (20). Muchos estudios de laboratorio y radiológicos no tienen valor diagnóstico, y la biopsia de hígado por punción es un procedimiento definitivo. En 75% de los casos la cirrosis postnecrótica tiende a progresar a pesar de la terapéutica de sostén y termina en la muerte después de uno a cinco años con hemorragia exanguinante por várices, en coma hepático o con la formación de un carcinoma hepatocelular (3,14,20,23,29,30).

C- CIRROSIS BILIAR

Es un desorden caracterizado por signos clínicos y químicos de deterioro crónico de la excreción de bilis y datos morfológicos de destrucción hepática progresiva, centrada en los conductos biliares intrahepáticos. Además de la excreción defectuosa de la bilis aparece prurito prolongado, ictericia progresiva y prolongada, esteatorrea, la formación de xantelasmas y xanto-

mas cutáneos, hepatomegalia, datos de laboratorio que indican elevación acentuada de la fosfatasa alcalina del suero, colesterol y otras fracciones lípidas y la declinación lentamente de la salud. Desde el punto de vista morfológico, casi todas las formas de cirrosis biliar comprenden lesiones inflamatorias crónicas de las células hepáticas periportales, los conductos y conductillos interlobulillares; la cirrosis representa una fase tardía y a menudo no es específica (20).

La etiología de la cirrosis biliar primaria todavía se desconoce. La aparición casi exclusiva (90%) de este padecimiento de mujeres adultas alrededor de 50 años sugiere que interviene un factor endócrino. La aparición ocasional de la cirrosis biliar primaria después de un brote de hepatitis atípica (la llamada "colestática" ha llevado a pensar que la destrucción viral del hígado y los conductos inicia el proceso patológico. Aunque ningún medicamento ha producido un cuadro de cirrosis biliar progresiva típica, la aparición ocasional de muchos elementos del síndrome en pacientes tratados con fenotiazinas sugiere que la hipersensibilidad a medicamentos puede ser otro factor etiológico. Aunque los niveles de cobre se han encontrado elevados en el hígado, todavía se desconoce la relación de esta anormalidad con el proceso. La ocasional asociación de esta forma de cirrosis con calcinosis, fenómeno de Raynaud, esclerodactilia y telangiectasia (el llamado síndrome "CRET") sugiere que en algunos casos las anormalidades del tejido conjuntivo pueden estar relacionadas con cirrosis biliar primaria (3,20).

La cirrosis biliar primaria va asociada con número notable de hechos inmunológicos específicos y no específicos (3).

En el 80% de los casos con cirrosis biliar primaria se encuentran niveles elevados de IgM en el suero y en 95% se ha aislado (anticuerpo antimitocondrial) IgG (23,29).

Recientemente varios grupos de investigadores han reportado una alta incidencia de complejos inmune circulantes en la cirrosis biliar primaria y han sugerido que complejos inmunes depositados en conductos biliares hepáticos pueden jugar una función en la patogénesis de esta enfermedad (23,29). Según Epstein y colaboradores se encontró que 50%-95% de los pacientes con cirrosis biliar primaria tienen complejos inmunes usando la prueba de células Raji o el ensayo de la ligadura del ($C1_q$-BA) (13,16). Goldberg J. y colaboradores sugirieron que la D-Penicilamina es efectiva para el tratamiento de la cirrosis biliar primaria causa una baja sensible de los títulos complejo inmunes en pacientes que tomaron esa droga (13,16).

Muchos casos de cirrosis biliar secundaria se deben a una obstrucción parcial o total, de largo tiempo de duración, del conducto biliar común o sus ramas principales. En los adultos, la obstrucción crónica de los conductos biliares por estenosis postoperatorias o por cálculos, por lo común con colangitis infecciosa sobre agregada, es la causa más frecuente de este tipo de cirrosis biliar. Los tumores del páncreas, el árbol biliar o la vesícula, que producen obstrucción del conducto biliar, ocasionalmente producen cirrosis, pero sólo rara vez la sobrevida alcanza hasta entonces. La corrección completa de la obstrucción mecánica al flujo biliar es el paso más importante en la prevención y tratamiento de cirrosis biliar secundaria (3,20,23,29).

D- HEMOCROMATOSIS

Es una enfermedad de almacenamiento del hierro que se caracteriza desde el punto de vista patológico por depósitos excesivos de hierro en los tejidos parenquimatosos, y desde el punto de vista clínico por hepatomegalia y, por último, insuficiencia hepática, pigmentación cutánea, diabetes, artropatía, cardiopa-

tía e hipogonadismo (23,29). La primera descripción clínica de esta enfermedad fue dada por Trousseau en 1865 (23).

La hemocromatosis es una enfermedad rara reconocida aproximadamente en una de cada 20000 personas que ingresaran al hospital y en uno de cada 7000 fallecimientos también en personas hospitalizadas (23,29). Casi el 70% de los pacientes desarrollan sus primeros síntomas entre las edades de cuarenta y sesenta años. La hemocromatosis rara vez se presenta antes de los veinte años (20).

La hemocromatosis (sobrecarga celular parenquimatosa) de hierro se observa en los tipos siguientes de pacientes: 1) los que tienen hemocromatosis idiopática (primaria, familiar hereditaria), 2) los que tienen defecto de la síntesis de hemoglobina relacionado con un grado importante de eritropoyesis defectuosa (hemocromatosis eritropoyética), 3) los que tienen hepatopatía crónica (hemocromatosis alcohólica), 4) los que tienen una ingestión bucal excesiva de hierro durante muchos años (siderosis de los bantúes, hemocromatosis medicinal, hemocromatosis dietética) (3, 20,23,29).

El depósito de hierro en el hígado de pacientes con hemocromatosis idiopática ocurre casi exclusivamente en las células parenquimatosas. En la etapa temprana, el hierro es depositado sobre todo en la periferia lobular, y no hay fibrosis. Esta etapa progresa hasta la formación del tabique periportal con fibrosis perilobular y depósito de hierro en los tabiques. Las células inflamatorias son escasas, en contraste con la proliferación prominente de los conductillos biliares. En etapa moderadamente avanzada se observan nódulos de muchos tamaños. En la etapa avanzada, se desarrolla cirrosis multilobular irregular de tipo postnecrótico (3,23,39).

Al parecer, el hígado es el primer órgano lesionado, y la hepatomegalia existe en el 95% de los casos sintomáticos (20). En el 90% de los pacientes hay pigmentación exagerada de la piel en el momento en que se hace el diagnóstico (3,20). Alrededor del 65% de todos los pacientes desarrollaron diabetes y sus respectivos síntomas (2,20). Se desarrolla artropatía, que es distinta de la osteoartrosis y de la artritis reumatoide, en 50% de los pacientes. Puede presentarse manifestaciones de hipertensión portal y várices esofágicas, pero son mucho menos frecuentes que en la cirrosis de Laennec. En casi la mitad de los casos hay esplenomegalia. Se desarrolla Hepatoma en 35% de los pacientes (23,29). La frecuencia de carcinoma hepatocelular aumenta con la edad y es la causa más común de muerte de los pacientes tratados (23,29).

Después de haber hecho una breve descripción de las principales cirrosis, que son entidades nosológicas de alto riesgo para desarrollar el carcinoma hepatocelular, el cual tiene un pronóstico bien precario con una sobrevida desde que se hizo el diagnóstico bien breve (menos de seis meses). Sin embargo, es determinante conocer algunos aspectos de las neoplasias hepáticas, para nuestros propósitos nos enmarcaremos al Hepatoma, que se ha visto que en nuestro país es una de las enfermedades cancerosas de las que no escapa nuestra población, además sabemos que en nuestro medio hay una cantidad considerable de pacientes con cirrosis, un departamento que es inculpado de alta frecuencia de cirrosis de tipo postnecrótica en Zacapa (2).

CARCINOMA HEPATOCELULAR

El carcinoma Hepatocelular acontece por 80% a 90% de los carcinomas hepáticos (14,23,30,34). Este tipo de carcinoma es uno de las más prevalentes malignidades en el mundo y es de pobre pronóstico y éste es atribuible por el gran tamaño del tumor, y los múltiples sitios de origen y la coexistencia de cirrosis que es frecuentemente vista al tiempo del diagnóstico. (14,23).

Los tumores primarios hepáticos malignos son siempre de origen epitelial y son conocidos como carcinomas primarios del hígado, Los Sarcomas tienen su origen en los vasos sanguíneos o el estroma fibroso, son rarísimos (9,23,32). Los cánceres epiteliales pueden ser divididos histológicamente en tres tipos: 1) el carcinoma de células hepáticas primarias, o hepatocarcinoma; 2) el carcinoma de conductos biliares primarios, o colangiocarcinoma (23,27,32). El hepatocarcinoma es dentro de sus congéneres el más frecuente y engañoso alcanzando un 80% dentro de las neoplasias que atacan al hígado (27,29).

El hepatocarcinoma ocupa una posición sobre neoplasias propensas al riesgo de hígados por otros procesos subyacentes (Cirrosis Alcohólica, Cirrosis Post-Necrótica, Cirrosis Biliar Primaria, Cirrosis Asociada con Hemocromatosis, Cirrosis Criptogénica, Enfermedad de Wilson, Infección con Virus de la Hepatitis tipo-B, y el uso de Contraceptivos Orales). En Estados Unidos y Europa el carcinoma hepatocelular ha incrementado en incidencia pero persiste relativamente poco común, aconteciendo por menos del 1% para todas las autopsias y 2.5% para todas las malignidades (23,30,34). En ciertas otras áreas del mundo, incluyendo parte de Africa, sudeste de Asia, Japón, Grecia, el car-

cinoma hepatocelular es el más frecuente o una de las más frecuentes malignidades y una causa importante de todas las mortalidades.

INCIDENCIA Y EPIDEMIOLOGIA

El carcinoma hepatocelular aparece en 1% a 2% de los tumores malignos vistos en autopsias enEuropa y Estados Unidos. - Sin embargo, en partes de Africa y Asia este tumor aparece arriba de 20% a 30% de todos los tipos de malignidad (23,30,34).

El carcinoma de células hepáticas aparece de dos para cuatro veces más frecuente en hombres que en mujeres. El pico de incidencia ocurre en la quinta y sexta décadas de la vida en Europa y Estados Unidos, pero de 30 a 40 años en áreas con alta prevalencia de carcinoma hepático (23,30).

La cirrosis usualmente macronodular o post-necrótica, es vista en 60 a 75% de las autopsias de los pacientes con hepatoma en todas las partes del mundo (23,34).

Hay una amplia variación de incidencia del carcinoma hepatocelular en diferentes partes del mundo, hay un gran número de factores de riesgo que son muy importantes.

La comprensión de la evidencia epidemiológica indica que la infección crónica con virus de la hepatitis tipo-B puede predisponer al carcinoma hepatocelular (1,23,30,34). La diseminación mundial, de la incidencia de HBsAg u otros marcadores serológicos de infección de virus de la hepatitis-B es mucho mayor en pacientes con carcinoma hepatocelular que en controles comparables, y el riesgo de desarrollar un hepatoma puede ser estimado en 20 veces mayor que en pacientes no infectados con virus de la Hepatitis tipo-B.

PATOGENESIS

La etiología del carcinoma hepatocelular es desconocida, pero varias influencias contribuyen en el desarrollo de esta neoplasia, las más importantes son 1-Alimentos hepatocarcinógenos, 2- Cirrosis hepática, 3- Infección crónica con hepatitis tipo-B, 4- Uso de contraceptivos orales. Las aflatoxinas B1, las micotoxinas de los hongos Aspergillus flavus, es bien documentado carcinógeno en ratas, aves y pescados. Ciertos microgramos bien inducen cáncer en estos animales. El crecimiento del Aspergillus es realmente sobre condiciones pobres de almacenamiento de granos y cacaguate. Estudios epidemiológicos mostraron una correlación entre el contenido de la aflatoxina en la dieta e incidencia de hepatocarcinoma en pacientes de Africa y sudeste de Asia, y semejantes hallazgos grandemente soportan el rol para aflatoxinas en la alta incidencia de hepatocarcinoma en estas áreas (23, 34). Otros derivados alcaloides de plantas que tienen una alta distribución en Africa y Asia, sur y América Central semejantes - a Senecio jacobaea, Crotalatia, Cynoglossum, Heliotropium y trichoderma (34).

Infecciones parasitarias, Clonorchis siniensis, Opistorchis felineus son considerados que pueden ser precursores del carcinoma de los conductos biliares (23,34).

Aproximadamente 80% de los Hepatomas ocurren en hígados con cirrosis preexistentes, el colangiocarcinoma por el otro lado, es usualmente no asociado con cirrosis. El tipo de cirrosis es importante. El hepatoma es más comúnmente visto en hígados con cirrosis de tipo Post-Necrótica o Macronodular de 13 a 24% y también ocurren frecuentemente en cirrosis micronodular - o hemocromatosis (7-22%). La cirrosis alcohólica es ligeramente menos complicada por hepatoma, una revisión en Boston, la frecuencia de cirrosis y hepatoma, en un estudio efectuado por Pur-

tilo, Gottlier MD. en el Boston City Hospital (1917-1968), la cirrosis fue vista en 11.5% de los catorcemil sujetos que se les efectuó necropsia. El hepatoma ocurrió en 98 pacientes o 0.69%, de los 14000 sujetos estudiados. Esta prevalencia es cerca de la reportada por MacDonald ocurrida en el período 1947-1954 (27). La edad promedio afectada fue de 64 años, idénticos en ambos estudios. Los rangos de las edades de los pacientes desde 40 para 91 años promedio 62 años para hombres, 69 años para mujeres, y 70 años para pacientes que murieron de hepatoma (27).

Purtilo y colaboradores reportaron en su estudio el diagnóstico clínico de cirrosis alcohólica y hepatocarcinoma se pudo concluir que el tiempo promedio en el que se presentó la neoplasia después del diagnóstico de cirrosis alcohólica fue de 8 años para 80% de la serie estudiada por estos autores (27). El alcoholismo crónico es generalmente considerado como un significante agente productor de cirrosis (23). El alcohol asociado a enfermedades hepáticas incluyen un espectro de lesiones tempranas con un daño al inicio de cambios grasos y hepatitis alcohólica y finalizando con una avanzada cirrosis y hepatoma (23,19,22). La esclerosante necrosis hialina es al principio lesión inducida por el alcohol (27,19,22), que ocasionalmente progresa para cirrosis de Laennec. Leevy y colaboradores en su estudio (Primary liver cancer en cirrhosis of the alcoholic), demostró por el uso de biopsias hepáticas múltiples que la cirrosis alcohólica ocasionalmente progresa para cirrosis post-Necrótica, Hemocromatosis, y Hepatoma (23,27). La asociación de alcoholismo crónico con estas formas avanzadas de cirrosis y hepatoma es sostenida por varios estudios. La cirrosis post-necrótica está frecuentemente asociada con alcoholismo crónico (27). MacDonald y Mallory y colaboradores encontraron una historia de alcoholismo crónico en aproximadamente 50% de los pacientes con cirrosis post-necrótica, y el descubrimiento de la hialinización alcohólica de Mallory en cerca de la mitad de los hígados con cirrosis post-necrótica (9,

27). Estos reportes sugieren que la cirrosis post-necrótica puede ser el estado tardío de la enfermedad hepática alcohólica (27). Todavía aún el concepto persiste que la cirrosis post-necrótica representa solo un estado tardío de la hepatitis viral con necrosis submasiva, regeneración y fibrosis (27).

El alcoholismo crónico y HBsAg probablemente pueden actuar sinérgicamente para producir cirrosis post-necrótica. El HBsAg es encontrado en alcohólicos más frecuentemente que en no alcohólicos (27). Las lesiones inducidas por el etanol (lesiones en el citoplasma de los hepatocitos), los hallazgos de hialinización intracitoplásmica son también presentes en hígados de pacientes con hepatocarcinoma según reporta Keeley y colaboradores sobre un estudio reciente que muestra que la hialinización alcohólica vista en hepatomas es ultraestructuralmente idéntica a la vista en las células hepáticas dañadas por el alcohol (9,23, 27). Las inclusiones hialinas ocurren en 9% de carcinomas hepáticos en pacientes con deficiencia de alfa-1 antitripsina y un concomitante enfisema pulmonar (23,27).

El hepatoma se desarrolla principalmente en pacientes con cirrosis subyacente, especialmente con un tipo avanzado. En la serie estudiada por Purtilo y colaboradores se desarrolló 24% de los pacientes con cirrosis post-necrótica el hepatoma, y 22% de ellos con hemocromatosis. Semejantes individuos, con alto riesgo para desarrollar hepatoma deben ser evaluados periódicamente por el desarrollo de la neoplasia por el determinante alfa-fetoproteína que es producida por este tumor. La alfa-fetoproteína es detectada por técnica inmunoquímica, en suero de la mayoría de los pacientes con carcinoma hepatocelular y cuando es detectada es virtualmente diagnóstica. Obviamente la alfa-fetoproteína no es realmente detectable en el hepato carcinoma pequeño y otros procedimientos deben ser requeridos (ultrasonido) (7, 22). Los niveles de alfa-fetoproteína séricos pueden ser quem -

muestren correlación con el peso del hígado en el carcinoma hepatocelúlar (7). El colagiocarcinoma no produce alfa-fetoproteína y raramente los tumores metastáticos reactivan la proteína fetal (9,23,33).

No es dudable que la infección por virus de la hepatitis tipo-B crónica es relacionada para el desarrollo de hepatocarcinoma. En poblaciones semejantes a China, Africa, Filipinas en los cuales la incidencia de estados portadores del virus de la hepatitis tipo-B es extremadamente alto, la incidencia del hepatocarcinoma es también alto. La posibilidad de HBsAg es significante más común en el suero de pacientes con hepatocarciroma que en la demás población (7,10,18,19,22,26,33). Los anticuerpos para antígeno central de HB (Anti-HBc), evidencia continuidad de replicación viral, está muy bien asociado, mientras los anticuerpos para el HBsAb, (Anti-HBs) los sugieren una resuelta infección, es menos común que en la población general. En esta relación entre HBV y hepatocarcinoma es debido puramente por la habilidad del virus para producir hepatitis crónica y así una cirrosis macronodular, o puede ser que el virus tenga un rol oncogénico (9,20,23). El soporte del mencionado rol podría ser: 1) la evidencia que el hepatocarcinoma ocurre en portadores crónicos de la hepatitis tipo-B en ausencia de cirrosis; 2) algunos de estos con HBsAg positivos y enfermedad hepática crónica, desarrollan hepatocarcinoma en los primeros estados de cirrosis sobre un promedio de dos años en pacientes positivos para HBsAg, que quienes con enfermedad hepática crónica con ausencia de dicho antígeno (9,23).

Edmondson y Steiner en su estudio (Carcinoma of the liver: study of 100 cases among 489-- neoplasies), el tejido hepático teñido con arceina positivo para HBsAg se observa como cuerpos de inclusión intracitoplásmica (23).

La proporción de HBsAg positivo en el carcinoma hepatocelular en Taiwan es alrededor de 90% en contraste para 15% para otras malignidades y de 18% en adultos sanos varios posibles mecanismos pudieron ser propuestos para explicar la frecuencia de la infección del virus de la hepatitis-B, en el hepatoma. En Taiwan, los pacientes con hepatoma son usualmente infectados por el virus tempranamente en la niñez antes de desarrollar la neoplasia. También las pruebas para HBsAg y Anti-HBs pueden ser que sean negativas pero es posible que sean positivas para Anti-HBc. La presencia solo de Anti-HBc en estos pacientes puede ser indicativo de ser subdetectable en el suero del HBsAg, posible relación de la centana inmunológica, y éste puede persistir por tiempo indefinido durante la vida (1,4,11,15,18,23,24,25,29,32,34).

CURSO CLINICO

Los hallazgos clínicos comunes de esta neoplasia son una masa palpable en el hígado, agrandamiento hepático rápido y una ligera fiebre no explicada, y el complejo de signos y síntomas asociados con una cirrosis subyacente, frecuentemente la ascitis asociada es sanguinolenta. La pérdida de peso y los disturbios gastrointestinales y una extremada debilidad son hallazgos no específicos. Raramente puede ocurrir una hipoglicemia espontánea, atribuible por el reemplazo del substrato hepático por la masa tumoral y par consiguiente la baja reserva de glucógeno. El compromiso de la vena hepática puede ser que desencadene el Síndrome de Budd-Chiari. El dolor y la sensibilidad sobre la región hepática es común. El diagnóstico de Hepatoma puede ser sospechado en pacientes con cirrosis que muestra súbitamente empeoramiento de esta condición o tuvo un agrandamiento súbito y progresivo del hígado o una ascitis sanguinolenta (23,30). Es importante enfatizar que las pruebas hepáticas son ligeramente

afectadas, solamente cuando gran parte del hígado es tomado por el tumor las pruebas de funcionamiento son anormales. A menudo que uno de los grandes conductos biliares esté bloqueado, la ictericia puede estar ausente.

La medición de la Alfa-fetoproteína seriada es algunas veces útil. Ocurre elevación de los niveles séricos significativamente en 70% de los casos con Hepatocarcinoma. La síntesis de Alfa-fetoproteína puede ser demostrado con los hepatocitos malignos. Cuando los altos niveles de Alfa-fetoproteína son mayores que 1000 ng/ml, son fuertemente sugestivos de un diagnóstico de Hepatocarcinoma, otras proteínas que pueden estar asociadas con esta malignidad son la Eritroproyetina y Vitamina B-12 atípica (23,30).

El diagnóstico de esta neoplasia es frecuentemente hecho por Centellografía o Arteriografía Celíaca. Desde que se diagnostica el Hepatocarcinoma la duración promedio de vida es de 6 meses, los pacientes con un nódulo solitario bien diferenciado tiene mejor sobrevida (23,30).

MORFOLOGIA

Ambos Hepatocarcinoma como Colangiocarcinoma, así como también el patrón mixto, asume una de las tres apariencias macroscópicas: 1- Un masivo tumor solitario, algunas veces descritos como monolubular, que puede virtualmente reemplazar un lóbulo y algunas veces más de la mitad del hígado; 2- Nódulos Múltiples dispersos en todo el hígado, virtualmente indistinguibles de implantaciones metastáticas dentro del hígado; 3- Un tipo Infiltrativo Difuso que algunas veces extremadamente dificultoso para diferenciar desde la cirrosis subyacente. Raramente, el patrón infiltrativo difuso induce una reacción fibrótica en el estroma para formar la así llamada "Cirrosis Carcinomatosa". En los tres patrones el tumor puede ser amarillo-blanco o variando ligeramente a verde. La pigmentación biliar es generalmente asociada a Hepatoma, desde el epitelio de los conductos biliares del Colangiocarcinoma que no puede elaborar bilis. Sin embargo, el Colangiocarcinoma destruye los conductos y puede así causar estasis biliar, pero usualmente la pigmentación es desigual o periférica y no es marcada en el Hepatocarcinoma. Todos estos tumores causan agrandamiento hepático particularmente la variedad monolobular en el cual el agrandamiento es típicamente asimétrico. El patrón multinodular tiende a dispersarse en los nódulos arriba de 5 cm. de diámetro, el agrandamiento puede ser solo ligero en el patrón infiltrativo difuso. Las complicaciones son más comunes en el patrón monolobular. El hepatocarcinoma es propenso a invadir las venas hepáticas y es una de las causas del Síndrome de Budd-Chiari (23,25,27). Algunas veces se extiende por continuidad directa desde la vena hepática y dentro de la vena cava, apareciendo del lado derecho del corazón, la vena porta también puede ser invadida (23). Histológicamente, las céñulas del Hepatocarcinoma más a menudo se parecen a los hepatocitos. Cuando el tumor es lo suficientemente bien diferenciado, las células tienen una tendencia para formar cordones algunas veces separados por sinusoides. Los menos bien diferenciados tumores hepáticos son usualmente compuestos de grandes células anaplásicas con citoplasma abundante y múltiples nucleolos que son a menudo vistos en división mitótica (14,16,19,23,30).

TRATAMIENTO

La mayoría de los carcinomas metastáticos responden pobremente a todas las formas de tratamiento, cuando es usualmente solo paliativo. La quimioterapia sistémica con 5-fluoruoracilo o metrotexate disminuyen ligeramente el crecimiento del tumor

y reduce los síntomas en algunos pacientes pero probablemente no altera el pronóstico. Experiencias preliminares sugieren que la sobrevida puede ser mayor en carcinomas hepatocelulares relacionados con contraceptivos orales y andrógenos. La resección hepática y la radioterapia tienen resultados desafortunados.

VI- MATERIAL Y METODOS

El presente estudio se llevó a cabo, en el Hospital General San Juan de Dios en el Departamento de Patología, donde se analizaron las Hojas de Resultados de Biopsias Hepáticas del período comprendido de 1973-1983, posteriormente las biopsias que fueron positivas para Carcinoma Hepatocelular se les tomó el número de registro clínico, para así poder extraer las papeletas del Archivo General del Hospital General San Juan de Dios. En el mencionado Registro Clínico se entró a analizar el rubro correspondiente a: 1) Diagnóstico Clínico del Paciente (Cirrosis Hepática): a- año en que se llevó a cabo, el diagnóstico de Cirrosis Hepática; b- si incluyó biopsia hepática para el diagnóstico, anotando hallazgos encontrados. En este renglón se incluyeron todos los tipos de Cirrosis como cuadro de alto riesgo para desarrollar la neoplasia.

Se utilizó una boleta de recolección de datos, como instrumento para adquirir los rubros mencionados con anterioridad (ver ejemplar anexo).

En el Departamento de Patología del Hospital General San Juan de Dios se cuenta con un archivo bien organizado, donde las hojas de resultados deBiopsias Hepáticas están ordenadas por año en un folder archivador, siendo accesible su consulta y por el otro lado con un archivo general adecuadamente codificado para registros clínicos.

RESULTADOS

De los 178 casos de cirrosis hepática en general encontrada en los 10 años estudiados, un total de 21 casos le corresponden al Hepatoma, representando un 12% de todos los tipos de cirrosis. La cirrosis más frecuentemente encontrada, fue la del tipo post-necrótica, con 94 casos (54%), este tipo de cirrosis también fue la que tuvo más estrechamente relación con el Carcinoma Hepatocelular, 14 casos (7.80%), (cuadro # 1).

El sexo más frecuentemente afectado fue el masculino, tanto para la neoplasia, como para la presentación de la cirrosis, 16 casos, para 11 femeninos, teniendo una relación de 1.4:1 respectivamente, (Cuadro # 2).

La presentación del hepatoma, afectó más la década de los (50-60), años, en comparación con el grupo de pacientes que presentaron cirrosis, que fue de (40-50) años, además se pudo observar que el Hepatoma sin Cirrosis Hepática asociada atacó edades más tempranas (20-30). Se encontró que la neoplasia se presentó con mayor frecuencia en el año 1973, (4 casos), para luego mostrar una frecuencia promedio de 2.30 casos por año, (Cuadro # 3).

CUADRO # 1

Total de casos de Cirrosis y su relación con el Hepatoma, atendidos por el Hospital General San Juan de Dios, en el período de 1973-1983.

Año	Total		Hepatoma sin Cirrosis asociada	Tipos de Cirrosis con y sin Presencia de Hepatoma							
				Laennec.		Postnecrótica.		Pigmentaria		Biliar Secundaria.	
	+Sin	Con		Sin	Con	Sin	Con	Sin	Con	Sin	Con
1973	7	2	2	3	1	4	1				
1974	10	1	1	4		6	1				
1975	13		1	6		7					
1976	19	2		7		12	2				
1977	13	3		4	1	9	2				
1978	14	3		6	2	8	1				1
1979	9	2	1	5	1	4	1				
1980	21	2		7		14	1				
1981	19	3		8		11	2		1		
1982	15	2		6		9	2				
1983	17	1	1	4		13	1				
Sub T.	157	*21	6	60	5	97	14		1		1
%	88	12	100	34	2.8	54	7.8		0.5		0.5
Total	178		6	65		111		1		1	

Fuente: Archivo del Departamento de Patología del Hospital General San Juan de Dios.

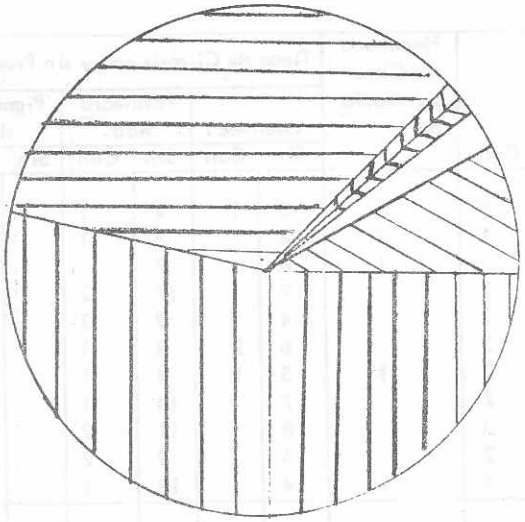
+ Nota: Sin: Hepatoma no Asociado a la Cirrosis
Con: Hepatoma Asociado a la Cirrosis.

*: Número total de casos de Hepatoma Asociado con Cirrosis.

La Cirrosis más frecuentemente encontrada, así como la asociada al Hepatocarcinoma fue el tipo Postnecrótico con 94 casos (54%), 14 casos (7.80%), respectivamente. Además se encontró que un total de 157 casos (82%), presentaron cirrosis sin asociación del Hepatocarcinoma, mientras que un total de 21 casos (12%), presentaron la neoplasia asociada con hígados cirróticos.

Gráfica # 1

Total de casos de Cirrosis Hepática y su relación con el Hepatoma atendidos por el Hospital General San Juan de Dios, en el período de 1973-1983.



7.80% de casos con Hepatoma, Asociado con Cirrosis de tipo Postnecrótica.

2.80% de casos con Hepatoma, Asociado con Cirrosis de tipo de Laennec.

0.5% de casos con Hepatoma Asociado con Cirrosis Pigmentaria.

0.5% de casos con Hepatoma Asociado con Cirrosis Biliar Secundaria.

54% de casos con Cirrosis Hepática de tipo Postnecrótica, sin Hepatoma asociado.

34% de casos con Cirrosis Hepática de tipo de Laennec, sin Hepatoma asociado.

Fuente: Cuadro # 1

CUADRO # 2

Distribución por sexo de casos de Hepatoma, sin cirrosis y con cirrosis asociada, de la población que consultó al Hospital General San Juan de Dios, en el período que comprende de 1973-1983.

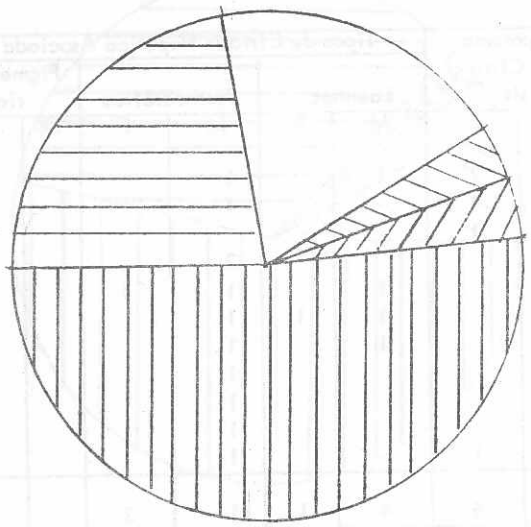
Año	Hepatoma Sin Cirrosis		Tipos de Cirrosis Hepática Asociada con Hepatoma							
			Laennec.		Postnecrótica		Pigmentaria		Biliar Secundaria.	
	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
1973		2	1		1					
1974		1			1					
1975		1								
1976					2					
1977			1		1	1				
1978			1	1	1					
1979	1		1		1					
1980					1					1
1981					1	1		1		
1982					1	1				
1983		1			1					
Total	1	5	4	1	11	3		1		1
%M/F	3.70	18.52	14.81	3.7	40.74	11.11		3.70		3.70
% Total	22.22		18.51		51.85		3.70		3.70	

Fuente: Archivo del Departamento de Patología del Hospital General San Juan de Dios.

El sexo más frecuentemente afectado por la neoplasia fue el masculino con 16 casos, para 11 femeninos, teniendo una relación de 1.4:1 respectivamente. Se encontró además, que el año más afectado por el Hepatoma fue 1973, (4 casos), para luego presentar una frecuencia de 2.30 casos promedio por año. Además, el Hepatocarcinoma, se encontró asociado a la Cirrosis de Tipo Postnecrótico, en 14 casos (51.85%), de un total de 27 casos positivos para la neoplasia hepática.

GRAFICA # 2

Total de casos de Hepatoma asociado con Cirrosis y sin Cirrosis Hepática, de la pobl ción que consultó al Hospital General San Juan de Dios, en período de 1973-1983.



51.85% de casos Hepatoma Asociado con Cirrosis de tipo Postnecrótica.

22.22% de casos de Hepatoma sin Cirrosis Hepática asociada.

18.51% de casos de Hepatoma Asociado con Cirrosis de tipo de Laennec.

3.70% de casos de Hepatoma Asociado con Cirrosis Pigmentaria.

3.70% de casos de Hepatoma Asociado con Cirrosis Biliar Secundaria.

CUADRO # 3

Distribución etárea de casos de Cirrosis Hepática, y Hepatoma con y sin Cirrosis Asociada, de la población que consultó al Hospital General San Juan de Dios, en el período que comprende de 1973-1983.

Edad en años	Total de casos		Hepatoma sin Cirrosis.	Tipos de Cirrosis y asociación con Hepatoma							
				Laennec.		Postnecrótica		Pigment.		B. Secund.	
	+Sin	Con		Sin	Con	Sin	Con	Sin	Con	Sin	Con
10-20		1	1								
21-30	17	2	2	7		10					
31-40	44	2	2	22		22					
41-50	47	5	1	16	1	31	3		1		
51-60	30	14		9	3	21	9				1
61-70	19	3		6	1	13	2				
71- +											
Total	157	27	6	60	5	97	14		1		1

Fuente: Archivo del Departamento de Patología del Hospital General San Juan de Dios.

+Nota: Sin: Hepatoma no asociado a la Cirrosis.
Con: Hepatoma Asociado a la Cirrosis.

La presentación del Hepatoma, afectó más la década de los 50-60 años, en comparación con el grupo de Pacientes que presentaron cirrosis, la década más frecuentemente afectada fue de los 40-50, años, sin embargo, la presencia de Hepatomas en hígados no cirróticos ataca edades más tempranas (20-30 años).

ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS

El Carcinoma Hepatocelular, es una neoplasia relativamente rara en la población estudiada, sin embargo, La Cirrosis Hepática es moderadamente común en su presentación.

La Dirección General de Estadística, por medio de su Departamento de Procesamientode Datos, reporta para los años - 1979, 1980, 1981, mortalidad para Cirrosis Hepática refiriéndose a todos los tipos en general), abarcando toda la república, - (647), (665), (417), casos respectivamente. Estos reportes nos dan a conocer de una forma general el problema que. representa la cirrosis en nuestra población.

En el presente estudio se observó que el Carcinoma Hepatocelular en su presentación durante la década 1973-1983, se presentó con mayor frecuencia en el año 1973, con 4 casos (14.81%), 2 casos sin cirrosis asociada, 1 caso con cirrosis de Laennec y el otro con lesión de tipo postnecrótica. El Hepatocarcinoma mantuvo después una proporción de presentación en hígados cirróticos de 2.1 y 0.4 promedio para hígados no cirróticos por año.

El tipo de cirrosis hepática más frecuentemente relacionado con el Carcinoma Hepatocelular fue la postnecrótica, con 14 casos (51.85%). Al referirnos a este tipo de cirrosis, es reportado que en menos de la mitad de los casos hay una historia de un episodio de Hepatitis viral aguda o de lesión tóxica aguda para el hígado. En la mayor parte de los casos la cicatrización de tipo postnecrótico se desarrolla insidiosamente y puede ser la etapa final de alguna forma de hepatitis crónica, viral o inmunológica. En cerca del 75% de los casos de este tipo de cirrosis tienden a progresar a pesar de la terapéutica de sostén y terminan en la muerte después de 1 a 5 años promedio con una hemorragia -

exanguinante por várices, en coma hepático o con la formación de un Carcinoma Hepatocelular.

En el análisis efectuado se observó que la mayoría de los casos de cirrosis postnecrótica había tenido en algún momento de su vida un episodio de Hepatitis viral (datos que pudieron ser recabados de los historiales clínicos de estos pacientes), sin embargo, solo se hace mención de este antecedente patológico, sin ningún dato sobre la presencia de marcadores inmunológicos, estos hallazgos fueron encontrados en 9 casos (64.29%), de los pacientes que fueron positivos para Hepatocarcinoma con cirrosis postnecrótica asociada.

Es reportado en la literatura un incremento en la incidencia de los tumores malignos primarios del hígado desde 1940, podría ser por la creciente incidencia de cirrosis hepática, la asociación del carcinoma primario del hígado con cirrosis fue grandemente reconocido desde 1881, y estudios más recientes mencionan que el estado de cirrosis estuvo presente en más de un 85 % de Hepatocarcinomas. En comparación con el estudio efectuado en el Hospital General San Juan de Dios sobre la población que consultó en un período de 10 años, el Carcinoma Hepatocelular estuvo asociado a cirrosis hepática en 21 casos (77.77%), se puede observar que esta relación es bastante similar a la reportada por la literatura médica, vemos pues que es altamente significativo este hallazgo, y más lo es la mayoritaria asociación de la cirrosis de tipo postnecrótica; cuál podría ser la causa que desencadena este tipo de lesión hepática en nuestra población?: una posible explicación sería la asociación de la Hepatitis tipo-B, se sabe que es reportado en países tropicales el HBsAg de 3% a 30%. Estudios hechos en nuestra población mencionan: (Pineda 1971), aplicando técnica de Contralectroforesis (CEF), en suero de donadores de sangre del Hospital Roosevelt, obtuvo totalidad negativa para el HBs Ag. La posible explicación de resultados -

negativos en este estudio podría figurar por el método de reconocida baja sensibilidad. En poblaciones en general, aparentemente sanas se encontró, mediante técnicas de Contrainmunoelectroforesis y Difusión en Gel de Ouchterlony 0% de positividad para HBsAg en diferentes sectores de Guatemala: Price (1970) en Sumpango, Mayard (1971) en Santa María Cauqué, Cáceres y López (1973) en Unidad de Salud de la Universidad de San Carlos de Guatemala. Mientras que Blumberg, en (1971) en población aparentemente sana en áreas rurales de Guatemala, detectó un 3.8% de positividad mediante la técnica de Radioinmunoensayo (RIA), de muy alta sensibilidad y especificidad. Siempre en Guatemala Masselli en 1974, detectó un 23.5% de positividad en una epidemia de hepatitis ocurrida en Pasac-Xejuyup Suchitepéquez utilizando el método de Hemaglutinación Pasiva Invertida (HAPI).

A pesar que los datos anteriores muestran una baja prevalencia de la Hepatitis tipo-B, estudios recientes realizados mediante técnicas mucho más sensibles, como las de la tercera generación: Radioinmunoensayo (RIA), Hemaglutinación Pasiva Invertida (HAPI), y el Inmunoensayo Enzimático en Fase Sólida (ELISA), indican una prevalencia de considerable importancia. - Cáceres y colaboradores en Guatemala 1982 presentó un estudio realizado en pacientes susceptibles, a contraer la Hepatitis-B, el que informa con mayor porcentaje de positividad para el grupo de pacientes politransfundidos (18.50%), seguido por pacientes con Hepatitis Crónica, y Hepatocarcinoma (14.90%), individuos de exposición profesional (6.70%), y un (4.80%), en pacientes susceptibles diversos, personal de laboratorio, de unidades de hemodialisis. Este estudio incluye trabajos realizados como tesis de graduación por Casasola (1979), Valdez (1980), Castillo (1980), las que informan respectivamente, un 3.1% positividad en pacientes con Hepatitis Crónica, 13.1% en pacientes con desórdenes inmunológicos, y 9.8% en pacientes con diversas patologías subyacentes. Recordemos también que actualmente solo se clasifica la

Hepatitis No-A No-B por exclusión en pruebas serológicas para identificar específicamente hepatitis tipo-A o B, por lo que resultados negativos para los mismos, no identifican a una muestra como infectiva para la hepatitis.

Vemos pues que, por los diferentes estudios llevados a cabo en nuestra población se ha demostrado que la hepatitis tipo-B ligeramente frecuente, lo cual apoya sobre manera la alta incidencia de Cirrosis Postnecrótica encontrada en nuestro estudio.

La Cirrosis de Laennec se presentó asociada con el Carcinoma Hepatocelular en 5 casos, (18.51%), siendo también un factor muy predisponente. Se revisaron los registros clínicos de estos pacientes, y se determinó que el tiempo promedio de consumo de licor fue de 12.4 a 16.2 años. Además, se investigó al tiempo promedio de duración de la Cirrosis Hepática (Cirrosis Postnecrótica, Cirrosis de Laennec, Cirrosis Pigmentaria, Cirrosis Biliar Secundaria), y el desencadenamiento del Carcinoma Primario del Hígado, en 13 casos (61.90%), de los pacientes que desarrollaron la neoplasia, la duración promedio fue de 8-12 años de haber iniciado su cuadro de Cirrosis Hepática; en 8 casos (38.1%), no se pudo llegar a establecer el tiempo promedio, por carecer de estos datos los registros clínicos, así como ningún antecedente de biopsia hepática. En el 69.23%, de los 13 casos que se encontraron antecedentes de Cirrosis, el diagnóstico se hizo por biopsia hepática y los restantes por medio de diagnóstico clínico.

El sexo más afectado, fue el masculino, tanto para la presentación del Hepatoma, como, por la Cirrosis Hepática, 16 casos (59.25%), 103 casos (65.60%), respectivamente, estos datos son similares a los reportados por la literatura, donde, el Carcinoma de Células Hepáticas aparece de dos para cuatro veces más frecuente en hombres que en mujeres.

La presencia del Hepatoma afectó más la década de los (50-60), años, en comparación con el grupo de pacientes que presentaron Cirrosis, que fue de (40-50), años además se pudo observar que el Hepatoma sin Cirrosis Hepática asociada atacó edades más tempranas (20-30) años. Se pudo observar además que el aparecimiento de un hígado cirrótico es a una edad más temprana que el desarrollo de la neoplasia (Hepatoma). Al observar la década más afectada por la neoplasia, vemos que es muy similar a la reportada en lugares de baja incidencia del Carcinoma Hepatocelular.

Esto nos podría indicar que es de preponderante valor la vigilancia de un paciente cirrótico, pues es demostrado, que la víscera crónicamente enferma y dañada conduce a un factor de riesgo altamente significativo para el desarrollo del Hepatocarcinoma. Es evidente que existen otros factores de riesgo para el desarrollo de la neoplasia, como lo son la Dieta, Parasitismo, Infecciones con Hepatitis viral del tipo-B, el factor Hereditario, consumo crónico de Contraceptivos Orales etc., todos estos factores abren campos de estudio para ampliar más la relación de la neoplasia hepática con la posible, o posibles causas etiológicas.

También se encontró la neoplasia en Hígados no Cirróticos; al observar las edades de los pacientes, es bastante notable que son más tempranas que los que presentaron Cirrosis Asociada al Hepatocarcinoma. En la mayoría hay una historia como ya fue mencionado, de haber padecido de Hepatitis Viral en algún momento de su vida; para los pacientes no cirróticos, los antecedentes se precipitan hacia la niñez, posiblemente ésta sea la causa de haber desarrollado la neoplasia hepática a una edad más temprana.

CONCLUSIONES

1- Se encontró una frecuente asociación (77%), entre el Carcinoma Hepatocelular y los diferentes tipos de Cirrosis hepática en la población que se sometió a estudio.

2- De los cirróticos estudiados en el período, 12% desarrollaron Hepatocarcinoma.

3- El rango etáreo más afectado para el grupo de pacientes con Carcinoma Hepatocelular con Cirrosis Hepática asociada (De Laennec, Postnecrótica, Biliar Secundaria, Pigmentaria), fue de 50-60 años, en comparación con la cirrosis no asociada a la neoplasia de 30-40 años.

4- Se observó que la cirrosis postnecrótica es la más frecuentemente asociada con el Carcinoma Hepatocelular con 14 casos (51.85%), en la población estudiada.

5- El sexo masculino fue el más afectado, para la presentación del Carcinoma Hepatocelular, 16 casos (59.25%).

6- La edad de pacientes con Hepatoma sin Cirrosis asociada fue más temprana en promedio de 15 a 20 años, que la asociada con cirrosis hepática.

7- El grupo mayoritario de los casos (61.90%), el Carcinoma Hepatocelular se desarrolló en hígados cirróticos de pacientes que se les había hecho el diagnóstico de cirrosis por biopsia y por clínica en un tiempo promedio de 8 a 15 años previos.

RECOMENDACIONES

1- A todo paciente cirrótico se le debe orientar adecuadamente sobre su enfermedad, para así cualquier alteración de su curso clínico, consulte lo más pronto posible, para su atención médica.

2- Es recomendable para los pacientes cirróticos, que se sometan a un programa contínuo de control de su enfermedad, para así evitar cualquier complicación y además, detectar tempranamente cualquier cuadro neoplásico incipiente y de esta forma prolongar más la sobrevida de este tipo de paciente.

3- A todo paciente con diagnóstico de Hepatitis-B, debe de efectuársele seguimiento periódico a fin de confirmar a corto o a largo plazo si desarrolla hepatocarcinoma. De esta manera se llevará a cabo un diagnóstico temprano de la neoplasia.

RESUMEN

El Carcinoma Hepatocelular es una enfermedad rara, pero una de las enfermedades a las que está asociado es relativamente común en la población que se estudió en diez años, sobre las biopsias hepáticas efectuadas en ese tiempo.

El año más afectado por el Carcinoma Hepatocelular le correspondió a 1973, (14,81%), para luego mantener una frecuencia de 8.51%, de la neoplasia por año.

El sexo más frecuentemente afectado para la neoplasia fue el masculino con 16 casos (59.25%).

El Carcinoma Hepatocelular asociado con Cirrosis Hepática presentó un porcentaje total de (77.77%), y sin Cirrosis Asociada (22.22%).

La Cirrosis Hepática (Cirrosis de Laennec, Postnecrótica), afectó más el sexo masculino, con 103 casos, para 54 femeninos, llegando a presentar una relación de casi el doble respectivamente.

El Hepatoma se presentó con mayor frecuencia en las edades de (50-60), años en comparación con la Cirrosis Postnecrótica y de Laennec, que fueron afectadas más frecuentemente en las edades de (30-40) años.

De los pacientes que desarrollaron la neoplasia, la duración promedio fue de 8 a 15 años de haber iniciado su cuadro de Cirrosis en la población que se sometió a estudio en un intervalo de diez años.

VII REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1- Ahtone J. et al. Laboratory diagnosis of hepatitis-B. - JAMA 1983 Apr 15; 249(15):2067-2069

2- Amador N., Rolando S. **Hepatocarcinoma en el departamento de Zacapa (presentación de diez casos) su relación con hepatitis a virus "B" (presentación de un caso clínico).** Tesis (Médico y Cirujano)-Universidad de San Carlos, Facultad de Ciencias Médicas. Guatemala, 1982. 61p.

3- Boyer T.D. Cirrhosis of the liver **In:** Wyngaarden J. B., Smith L. H. **Cecil textbook of medicine.** 16 th. ed.- Philadelphia, Sauders, 1982. 2354p. (pp. 799-808)

4- Bryan J. et al. Viral hepatitis aspects and epidemiology. Postgrad Med J 1980 Nov; 68(5):66-86

5- Bubb M. et al. Hapatitis B surface antigen in donated - blood screening and confirmation by enzime-linked immunosorbent assay. S Afr Med J 1983; 63(5):148-151

6- Chase W. et al. Oral pulse prednisone therapy in the - treatment of HBs Ag negative chronic active hepatitis. Gastroenterology 1982 Dec; 83(6):1292-1296

7- Chen D. et al. Small hepatocellular carcinoma a clinicopathological study in thirteen patients. Gastroenterology 1982 Nov; 83(5):1109-1119

8- Cossart E. et al. Australia antigen and hepatitis: a reviw. J Clin Pathol 1971 May; 24(4):394-403

9- Dionstag J. L. Acute hepatitis In: Isselbacher K. J., Adams R. D. Harrison's principles of internal medicine. 9 th. ed. New York, Mc Graw-Hill, 1980. 2193p. (pp. 1459-1470)

10- Editorial: Liver tumors and the pill. Br Med J 1977 Aug 6; 2(6083):345-346

11- Fields H. et al. Experimental conditions affecting the sensitivity of enzyme-linked inmunosorbent assay (ELISA) for detection of hepatitis B surface antigen (HBs Ag). Bull WHO 1983; 61(1):135-142

12- Gottlieb L. S. et al. Ultrastructure of hyaline cytoplasmic inclusios in a human hepatoma: relationship to Mallory's alcoholic hyalin. Gastroenterology 1972 Feb; 62(2):280-293

13- Golderberg M. J. et al. Evidence against an inmune complex pathogenesis of primary biliary cirrhosis. Gastroenterology 1982 Sep; 83(3):677-683

14- Isselbacher K. J. Tumors of liver In his: Isselbacher K. J., Adams R. D. Harrison's principles of internal medicine. 9 th. ed. New York, Mc Graw Hill, 1980, 2193p. (pp. 1484-1486)

15- Janzen J. et al. Epidemiology of hepatitis B surface antigen (HBsAg) and antibody to HBsAg in hospital personal. J Infec Dis 1978 Mar; 137(3):261-265

16- Jones E. et al. Circulating inmune complexes and the pathogenesis of primary biliary cirrhosis. Gastroenterology 1982 Sep; 83(3):709-711

17- Klatskin G. et al. Hepatic tumors: possible relationship to oral contraceptives. Am J Clin Pathol 1974 Jun; 61(6):735-746

18- Koshima, Okuda. et al. Prognosis of hepatitis B virus surface antigen carriers in relation to rootine liver function test: a prospective study. Gastroenterology 1982 Feb; 83(1):114-177

19- Komdo Y. et al. A histopathologic study of hepatocellular carcinoma. Cancer 1983 Aug; 52(4):667-692

20- LaMont J. T. Cirrhosis In: Isselbacher K. J., Adams R. D. Harrison's principles of internal medicine. 9 th. ed. New York, Mc Graw-Hill, 1980 2193p. (pp. 1473-1484)

21- Mays et al. Focal nodular hyoerolasia of the liver. Possible relationship to oral contraceptives. Am J Clin Pathol 1974 Jun; 61(6):735-746

22- Nakashima T. et al. Pathology of hepatocellular carcinoma in Japan, 232 consecutive cases autopsied in ten years. Cancer 1983 Mar; 51(5):863-876

23- O'brien M. The liver and biliary trac. In: Robbins L. S.; Cotran R. S. Patholic basis of disease. 2 nd. ed. Philadelphia, Sauders, 1977 1598p. (pp.1009-1090)

24- Ocker R. K. Acute viral hepatitis In: Wyngaarden J. B., Smith L. H. **Cecil textbook of medicine.** 16 th. ed. Philadelphia, Saunders, 1982. 2354p. (pp. 779-792)

25- Ohaki **et al.** Hepatitis B surface antigen positive hepatocellular carcinoma in children. **Cancer.** 1983 Mar; 51(5):822-828

26- Peterson D. **et al.** Antigenic structure of hepatitis B surface antigen: identification of the "d" subtype determinant by chemical modification and use of monoclonal antibodies. **J Inmunol** 1984 Feb; 132(2):290-927

27- Purtilo D. T. **et al.** Cirrhosis and hepatoma occurring at Boston city hospital (1917-1968). **Cancer** 1973 Aug; 32(2):458-462

28- Purtilo D. T. **et al.** Alpha-fetoprotein: diagnostic and prognostic use in patients with hepatomas. **Am J Clin Pathol** 1973 Mar; 59(3):295-299

29- Robert L. Liver. In: Anderson W. A. D., Kissane J. M. **Pathology** 7 th. ed. Saint Louis, Mosby, 1977. t. 2 (pp. 1321-1438)

30- Sween R. N. **et al.** A (clinocopathological review of 100 cases of primary malignant tumors of the liver. **J Clin Pathol** 1974 Jun; 27(3):269-282

31- Scharschmidt B. F. Hepatic tumors In: Wyngaarden J. B., Smith L. H. **Cecil textbook of medicine.** 16 th. ed.- Philadelphia, Saunders, 1982. 2354p. (pp. 811-813)

32- Thyagarajan S. P. **et al.** Duration of hepatitis B surface antigenaemia and its correlation with the histophatological and clinical outcome in acute and chronic hepatitis. **J Med Microbiol** 1983; 61(7):227-231

33- Wands J. Chronic active hepatitis In: Isselbacher K. J., Adams R. D. Harrison's principles of internal medicine. 9 th. ed. New York, Mc Graw-Hill, 1980. 2193p. (pp. 1470-1473)

34- Weller I. **et al.** Viral hepatitis. **Br Med J** 1984 Jan 7; 288(7173):47-49

35- Wishik J. **et al.** Hepatocellular carcinoma a clinicala - and pathologic analysis of 57 hepatectomy cases. - **Cancer** 1983 Feb; 51(3):542-548

Vo Bo

Universidad de San Carlos de Guatemala
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
OPCA — UNIDAD DE DOCUMENTACION

BOLETA DE RECOLECCION DE DATOS

ESTUDIO REALIZADO EN EL DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA

HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS

La presente boleta se utilizará como instrumento para adquirir los datos referentes del estudio: "CARCINOMA HEPATOCELULAR RELACIONADO CON ANTECEDENTE DE CIRROSIS HEPATICA. (Estudio Retrospectivo que comprende los Años 1973-1983, de Pacientes que Acudieron al Hospital General San Juan de Dios)".

A- En hoja de resultado de biopsia hepática (solo se incluyen los diagnósticos de Carcinoma Hepatocelular):

1) Número de registro clínico:

2) Número de biopsia hepática:

3) Año en el cual fue efectuada la biopsia hepática:

4) Nombre del paciente (para corroborar con el registro clínico):

5) Sexo del/o la paciente:

6) Edad del /o la paciente:

B- En registro clínico (se incluirán los pacientes con diagnóstico de Cirrosis de Laennec, Cirrosis Postnecrótica, Cirrosis Pigmentaria, Cirrosis Biliar Primaria y secundaria), ya sea que hayan sido etiquetados por biopsia hepática o por clínica.

1) Año en que se efectuó el diagnóstico y el tipo del mismo:

2) Incluyó biopsia hepática: SI NO

3) Otras lesiones Hepáticas relacionadas con el Diagnóstico de Hepatoma:

4) Diagnóstico histológico:

CENTRO DE INVESTIGACIONES DE LAS CIENCIAS

DE LA SALUD

(C I C S)

FORME:

Dr.

ASESOR.

Dr. LUIS F. DESABELLI
MEDICO Y CIRUJANO
COLEGIADO 4405

SATISFECHO:

Dr.

REVISOR.

Dr. César Agreda Godínez
MEDICO Y CIRUJANO
COLEGIADO No. 2796

OBADO:

DIRECTOR DEL CICS

IMPRIMASE:

Dr. Mario René Moreno Cámbara
DECANO
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS.
U S A C .

Guatemala, 2 de noviembre de 1984

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
U S A C
CICLO LECTIVO 1984
DECAN 87 86
Dr. Mario René Moreno Cámbara
GUATEMALA, C. A.

conceptos expresados en este trabajo
responsabilidad únicamente del Autor.
glamento de Tesis, Artículo 23).