

11215

13 29



# Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina

División de Estudios de Posgrado

Hospital de Especialidades del Centro Médico

"La Raza"

## CARCINOMA PRIMARIO DEL HIGADO RELACION ENTRE TIPO HISTOLOGICO Y VIRUS DE LA HEPATITIS B

T E S I S

Para obtener el título en la especialidad de

GASTROENTEROLOGIA

presentada:

DR. JAIME MANOSALVAS MANOSALVAS

México, D. F.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

Febrero de 1985



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## CONTENIDO

- 1.- AGRADECIMIENTO
- 2.- RESUMEN
- 3.- OBJETIVOS
- 4.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA
- 5.- HIPOTESIS
- 6.- ANTECEDENTES CIENTIFICOS
- 7.- MATERIAL Y METODO
- 8.- RESULTADOS
- 9.- DISCUSION
- 10.- CONCLUSIONES
- 11.- BIBLIOGRAFIA

## R E S U M E N

A pesar de su relativa rareza en algunas zonas del mundo el carcinoma hepatocelular primario, puede ser considerado como el tumor maligno más frecuente entre la población masculina. Se ha implicado la participación de más de un agente causal. En el Hospital de Especialidades desconocemos con precisión la frecuencia del carcinoma primario, así como la relación que puede guardar con la cirrosis secundaria a hepatitis B o bien a otros padecimientos que ocasionen cirrosis.

El presente trabajo tiene como objetivos conocer la frecuencia del carcinoma hepatocelular, su tipo histológico, la relación con la cirrosis tanto por hepatitis B como por alcohol y tratar de demostrar otros factores que tengan relación con el carcinoma en nuestro Hospital.

En el presente se realiza una revisión retrospectiva de todos los casos de carcinoma hepatocelular primario presentes en el lapso de 5 años (1979-1983) en las autopsias practicadas en el Hospital de Especialidades del Centro Médico la Raza y la aplicación de la técnica de la orceína en los cortes de los hígados para determinar su relación con el virus de la hepatitis B, a la vez que se analizan datos de laboratorio, clínicos, gabinete e histológicos; la cirrosis se clasificó de acuerdo al antecedente y desde el punto de vista morfológico se siguió la clasificación de la Organización Mundial de la Salud.

## OBJETIVOS

1. Conocer la frecuencia de carcinoma hepatocelular primario en nuestro Hospital, así como su tipo histológico.
2. Conocer su relación con la cirrosis tanto por Hepatitis B, como por alcohol.
3. Tratar de demostrar en nuestra revisión de otros factores que tengan relación con el carcinoma hepatocelular.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En nuestro medio, desconocemos con precisión la frecuencia del carcinoma hepático primario, así como la relación que puede guardar con la cirrosis secundaria a hepatitis B, a otros tipos de cirrosis o bien a otros padecimientos hepáticos, lo cual nos sugiere empezar por determinar la asociación del virus B y carcinoma hepático primario, - utilizando ya sea los marcadores inmunológicos habituales y si ésto no es posible, aplicar la técnica de la orceína de Shikata en hígados post-mortem, dado que los casos observados han llegado al estudio necrópsico, por lo cual se propone el siguiente estudio.

## HIPOTESIS

De acuerdo con los informes de la literatura hasta el momento, se espera encontrar una mayor frecuencia del virus de la hepatitis B - en pacientes con carcinoma primario del hígado y buscar su relación con algun tipo histológico determinado.

## ANTECEDENTES

Durante las décadas de 1940 y 1950, algunos investigadores (1),- informaron acerca de la transición de la hepatitis a cirrosis y a - carcinoma hepatocelular, a la vez que sugirieron que la hepatitis - vírica pudiera estar relacionada etiológicamente con el desarrollo de éste. No obstante, esta posibilidad permaneció largo tiempo olvi- dada hasta el descubrimiento del antígeno de superficie de la hepa- titis B.

La curiosa epidemiología, distribución geográfica, la inespecifi- cidad de los datos clínicos y analíticos, junto con el desarrollo - de una mejor cirugía hepática, hacen que el cáncer primario del hí- gado sea uno de los motivos importantes de interés, y toda aporta- ción que contribuya al esclarecimiento de su génesis o su diagnósti- co precoz sea bien acogida.

A pesar de su relativa rareza en algunas zonas del mundo, como - Europa, USA ( 2 a 3% de todos los carcinomas, 5 a 17% en los pacien- tes con cirrosis), el carcinoma hepatocelular primario, puede ser - considerado como el tumor maligno más frecuente entre la población masculina en todo el mundo, ya que por otra parte su presentación es bastante más elevada, justamente en las zonas más densamente po- bladas como el sudeste de Asia y en Sud-Africa (2) ( 20 al 40% de todos los carcinomas; 60 al 70% de todos los pacientes con cirrosis) considerado así a pesar de que en estas zonas, no siempre existe fa- cilitades para hacer el diagnóstico y por tanto puede ser pasado por alto.

En México, el Instituto Nacional de Nutrición informa haber en- contrado el carcinoma en el 6% de los pacientes cirróticos (3). De acuerdo con las estadísticas mundiales, es (2) más frecuente en el hombre en razón de 3-9 a 1 y entre los 50-60 años. En un país deter- minado, los pacientes con carcinoma hepatocelular positivo al anti- geno de superficie del virus B son, al parecer, más jóvenes que a- aquellos que lo tienen negativo; se menciona como una diferencia me- dia de edad entre los casos positivos y negativos entre los 4 y 9 a- ños promedio; éstas observaciones están de acuerdo que la prevalen-



cia del antígeno de superficie en el carcinoma primario del hígado disminuye con la edad, esto se ha atribuido a que en presencia del antígeno de superficie, se desarrolla en forma más temprana este tipo de neoplasia. Es sorprendente también la variación geográfica observada en la edad de distribución del grupo de carcinoma positivo al antígeno de superficie así como en la evolución natural de la hepatitis crónica subyacente y, en particular, durante el periodo latente del carcinoma hepatocelular.

La frecuencia al parecer va en aumento y ello puede relacionarse en parte con el mejor tratamiento y la supervivencia más prolongada de los pacientes alcohólicos. La experiencia mundial implica la participación de más de un agente causal, y en las diferentes áreas geográficas, pueden existir distintas causas posibles o por lo menos - factores predisponentes (2).

Sin embargo, en la actualidad, la mayoría de los investigadores proponen como el factor causal número uno de carcinoma hepatocelular primario la presencia del virus B, por lo que se considera como un riesgo:

- ALTO: En la cirrosis post-hepatitis B
- MEDIO: En la cirrosis alcohólica  
En la cirrosis por hemocromatosis
- BAJO: En la cirrosis biliar primaria  
En la cirrosis cardíaca  
En la cirrosis hepatolenticular

Por otra parte, también se ha encontrado la neoplasia en hígados aparentemente sanos o por lo menos no afectados por el virus B, y/o por alcoholismo, en una proporción variable del 10 al 30% (En Europa y USA), lo cual necesariamente ha hecho contemplar otros factores que pudieran actuar solos o en combinación, con el virus B, los cuales podrían tratar de clasificarse:

CARCINOGENOS QUIMICOS

- Anilinas con grupo azo
- Insecticidas: N-2 fluorenilacetamida
- Arsenicales inorgánicos

Tetracloruro de carbono  
Dióxido de torio (Thorotrast)  
Cloruro de vinilo  
Dimetil-nitrosamina

CARCINOGENOS BIOLOGICOS

Aflatoxinas (Hongo *aspergillus flavus*)  
*Fenicillium islandicum*  
*Clitoscibe suaveolens*  
Alcaloides de senecio  
Manteca amarilla  
Etionina, derivada de algunas bacterias:  
    variedad B de *E. coli*  
    *aerobacter aerógenes*  
    *pseudomona aureoginosa*  
    *bacillus megatherium*.

MEDICAMENTOS

Andrógenos  
Testosterona  
Anticonceptivos.

Creemos que conviene hacer énfasis en lo concerniente a los anti-  
conceptivos ya que tradicionalmente han sido considerados como for-  
madores de adenomas hepáticos benignos en algunos casos, sin embargo  
los trabajos recientes (4), han informado que excepcionalmente se de-  
sarrollan tumores malignos hepáticos tales como el carcinoma hepato-  
celular, ductular y el hepatoblastoma. Aún mas, algunos autores (5),  
han demostrado tumores benignos y malignos en el mismo sitio del hí-  
gado en mujeres que toman anticonceptivos, lo cual podría sugerir -  
la transformación maligna de los primeros, ya que se han corroborado  
focos de displasia y atipia celular en los adenomas, lo cual se  
ha considerado como lesión premaligna, aunque puntualizan que, se -  
requieren todavía mayores estudios (6).

Con respecto a la cirrosis hepática, los datos estadísticos son,  
desde luego, contundentes y comprobados. Se sabe que la forma anató-

mica de cirrosis que con más frecuencia se asocia a hepatoma es la macronodular y que la forma histológica de cáncer que con más frecuencia se asocia a cirrosis es el hepatocelular. Se sabe que la de generación comienza a nivel de los nódulos de regeneración, de ahí la frecuencia de formas múltiples en los carcinomas asociados a cirrosis. En cuanto a la etiología de la cirrosis, se acepta (7), que el estilismo crónico puede condicionar la formación de cirrosis macronodular y, en consecuencia, que el alcoholismo intenso puede ser factor carcinogénico.

En algunos pacientes con carcinoma primario se ha relacionado -- una frecuencia estadística alta en relación con algunas entidades metabólicas como por ejemplo la hipoglucemia, que se interpreta como secundaria al consumo excesivo de glucosa por las células tumorales; producción de una sustancia con actividad gonadotrófica e hipercalcemia debida a la secreción de una sustancia similar a la parathormona.

De acuerdo con Thomas London (8), en la actualidad la mayoría de los estudios apoyan sustancialmente la responsabilidad del virus B, en 9 puntos que pueden resumirse:

- 1.- Distribución geográfica de los portadores del virus B, en los que se ha encontrado un índice mayor de carcinoma hepatocelular.
- 2.- La frecuencia de los marcadores inmunológicos HBsAg y ANTI HBc es mayor en los casos de hepatocarcinomas que en los sujetos sanos.
- 3.- Es sabida la asociación entre el carcinoma hepatocelular primario y la cirrosis o la hepatitis crónica activa por virus B.
- 4.- El tejido hepático de éstos pacientes se ha examinado con técnicas histoquímicas de ORCEINA (Shikata) y Peroxidasa-antiperoxidasa, corroborando la presencia del HBsAg, sobre todo en los hepatocitos cercanos al tumor.
- 5.- Brechot y Cols. (9), han logrado identificar la existencia de DNA viral integrado al genoma de la células hepáticas, utilizan la técnica electroforética de Southern.

Amplian su información diciendo que el desarrollo de carcinoma hepatocelular en cirróticos alcohólicos está siempre asociado con un estado de portador crónico de HBV, manifestado por la presencia de HBVDNA, integrado en el hepatocito, se encuentren o -

no marcadores HEV en el suero.

Proponen además que la presencia del HBVDNA en los hígados de pacientes alcohólicos sin neoplasia, probablemente está delineando una población con alto riesgo de llegar al carcinoma, por lo que debe considerarse en ellos la posibilidad de aplicar la vacuna anti HBV.

- 6.- La infección por el virus B actuando durante un cierto tiempo es condición para que se presente el carcinoma hepatocelular, como podría ejemplificarse con el trabajo efectuado en Taiwan por -- Beasley y Lin (10), en el que se consideraron 3400 sujetos AgeHB seguidos por 5 años al cabo de los cuales se encontraron 62 casos de hepatocarcinomas, 61 en los positivos y solo 1 en los negativos.
- 7.- En común la idea de que el carcinoma hepático tiene su asiento en el hígado cirrótico. Obata (11) en Japón investigó AgeHB en los cirróticos; después de 4 1/2 años de observación cerca del 25% de los que eran AgeHB (+) habían desarrollado neoplasia y de los negativos únicamente el 6%, y de éstos 3 eran anti-HBc positivos, probablemente porque habían sido infectados previamente con el virus B.
- 8.- Se considera que los portadores crónicos son mas propensos a desarrollar la neoplasia entre más años tienen con su problema. - Además cuando la madre es portadora, puede transmitir el virus B a su hijo y lo convierte en portador o puede desarrollar hepatitis crónica y posteriormente carcinoma hepatocelular.
- 9.- El virus que ocasiona hepatitis en la marmota, es muy semejante al virus B del humano. Analizado experimentalmente es capaz de producir tumores hepáticos, cuando el genoma de virus se injerta en la célula hepática del animal.

Tomando en conjunto estos diversos puntos, se apoya fuertemente la posibilidad del papel etiológico del virus B en el carcinoma hepatocelular primario; lo que faltaría por aclarar como sucede en todos los procesos neoplásicos, es el mecanismo por el cual el virus B se comporta como oncogénico.

En relación a esto (12), con base en estudios de biología molecular se ha logrado identificar el ácido desoxirribonucleico (ADN) del virus B en los propios genes de los hepatocitos afectados por el cre

cimiento neoplásico, utilizando el procedimiento de hibridización mo  
lecular que se considera mil veces más sensible que el moderno ensa  
yo radioinmunológico, el que ha sido evidenciado en los pacientes -  
Africanos (13) y en Grecia y USA (14,15) al practicar cultivos de -  
células infectadas con el virus y observando su transformación en -  
células malignas las que se encontró contenían ADN-HB en las células  
vecinas al tumor. Esto sugiere que la integración de la información  
genética en el genoma de la célula huésped precede al desarrollo ne  
oplásico por un lapso que se ha considerado de varios años por algu-  
nos autores (9). La demostración de ésta asociación en las biopsias  
hepáticas percutáneas de sujetos alcohólicos, no cancerosos, puede  
ser útil para considerarlos como un grupo de alto riesgo.

## MATERIAL Y METODO

Se plantea la revisión de todos los casos de carcinoma hepatocelular primario presentes en un periodo de 5 años (1979-1983) en las autopsias practicadas en el Hospital de Especialidades del Centro Médico la Raza, que fueron 187 casos con el diagnóstico de cirrosis hepática, recopilándose los casos de carcinoma hepatocelular primario - que sumaron 30 en total.

Se analizaron los antecedentes y los datos clínicos, exámenes rutinarios de laboratorio, las pruebas de funcionamiento hepático, datos de gabinete, las características morfológicas de la cirrosis y el tipo histológico de la neoplasia. Por medio de la técnica de la ORCEINA DE SHIKATA, aplicada a los cortes de los hígados neoplásicos que sumaron 23, se intentó determinar la presencia del virus B y como grupo testigo se aplicó ésta misma técnica a un lote de 10 hígados cirróticos sin neoplasia.

La cirrosis se clasificó como alcohólica cuando el paciente presentaba el antecedente de ingestión crónica de alcohol y como probablemente viral en aquellos casos que tuvieron el antecedente de hepatitis viral, en los que se encontró el antígeno de superficie del virus B o cuadros de ictericia sugestivos de hepatitis asociados o no al antecedente de transfusión sanguínea. Desde el punto de vista morfológico se usó la clasificación de la Organización Mundial de la Salud: cirrosis micronodular con nódulos de menos de 0.3 cm. de diámetro, cirrosis macronodular con nódulos mayores y cirrosis mixta.

## RESULTADOS

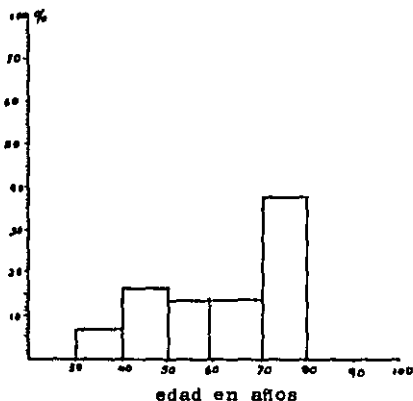
De los 30 casos encontrados 19 (63.3%) correspondieron al sexo masculino y 11 (36.6%) al sexo femenino, con una relación de 2:1.

### EDAD DE APARICION.-

Se detectaron casos desde la tercera década de la vida, siendo el mayor porcentaje en pacientes de la octava década, la distribución lo muestra la figura 1.

FIGURA 1

### HEPATOCARCINOMAS PRESENTACION EN RELACION A LA EDAD



### ANTECEDENTES EN RELACION CON LA CIRROSIS.-

En 20 pacientes se encontró el antecedente de alcoholismo intenso de por lo menos de 5 años de consumo de más de 180 gramos, que nos da una frecuencia del 66.6%; en 6 enfermos existió el antecedente de transfusión (20%); por exámenes de laboratorio se documentó hepatitis viral en 3 pacientes (10%) y en 5 casos (16.6%) se tuvo el antecedente de ictericia de etiología no determinada, no se hizo mención

en los expedientes del uso de anticonceptivos orales y en general de exposición a drogas, agentes químicos, biológicos u otros.

#### MANIFESTACIONES CLINICAS.-

La tabla 1 muestra las alteraciones clínicas observadas en los sujetos y las mas frecuentes fueron el ataque al estado general, dolor en cuadrante superior derecho del abdomen, ictericia y fiebre; los signos físicos que más aparentes fueron: hepatomegalia, ascitis, esplenomegalia y adenomegalias; y como manifestaciones de hemorragia del aparato digestivo superior probablemente secundarias a ruptura de varices esofágicas por la hipertensión portal, hematemesis y melena.

TABLA 1

#### CARCINOMA PRIMARIO DE HIGADO MANIFESTACIONES CLINICAS

SINTOMA	# CASOS	%
Astenia	18	60
Anorexia	18	60
Ictericia	18	60
Baja de peso	17	56.6
Dolor Abdominal	16	53.3
Fiebre	5	16.6
<u>SIGNO</u>		
Ascitis	18	60
Hepatomegalia	16	53.3
Esplenomegalia	2	6.6
Adenomegalias	2	6.6
<u>HEMORRAGIA</u>		
Melena	14	46.6
Hematemesis	10	33.3

De los pacientes con manifestaciones clínicas de cirrosis hepática, se sugirió la posibilidad de hepatocarcinoma por descompensación clínica de la cirrosis en 10 que corresponde al 33.3% de los casos..



el que finalmente se comprobó; y el 5% de todos los casos revisados de cirrosis, desde su internamiento al servicio de Gastroenterología

#### EXAMENES DE LABORATORIO.-

Las alteraciones más comunes en los exámenes de laboratorio fueron la anemia; en las pruebas de función hepática: disminución del colesterol, elevaciones de las bilirrubinas principalmente la directa, incremento de la fosfatasa alcalina, así como de la transaminasa oxalacética en relación con pirúvica que también se encontró elevada pero en menor proporción, la tabla 2 nos muestra el número y porcentaje de éstos resultados.

TABLA 2

#### CARCINOMA PRIMARIO DE HIGADO EXAMENES DE LABORATORIO

RESULTADOS	# CASOS	%
-Fosfatasa alcalina	16	53.3
-Inversión de la relación albúmina-globulina	14	46.6
-Bilirrubina directa	13	43.3
-Transaminasa glutámico oxalacética	13	43.3
-Bilirrubina indirecta	9	30
-Anemia	9	30
-Deshidrogenasa láctica	7	23.3
-Transaminasa glutámico pirúvica	2	16.6

El antígeno de superficie fue positivo en 14 pacientes (46.6%); la alfafetoproteína fue positiva en 2 casos (6.6%) y negativa en 1 sujeto (3.3%).

Dentro de los exámenes de gabinete, que cabe mencionar no se realizaron en todos los casos, se efectuaron centelleogramas hepáticos en 9 (30%) que mostraron defectos de captación en relación con probables lesiones ocupativas y en 1 paciente la radiografía del tórax imagen compatible con metástasis.

HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS.-

De los 30 casos de hepatocarcinomas que corresponden al 16.03% de las cirrosis revisadas, se correlacionó más de la mitad con cirrosis de tipo mixta, una quinta parte con cirrosis micronodular y el menor número de casos coexistió con la variedad macronodular. (tabla 3).

TABLA 3

CARCINOMA DE HIGADO

Frecuencia en relación a la cirrosis:

30 casos - 16.03%

<u>TIPO DE CIRROSIS</u>	<u># CASOS</u>	<u>%</u>
Mixto	21	70
Micronodular	6	20
Macronodular	3	10

Como ya se mencionó en los antecedentes, la causa de la cirrosis se correlacionó con alcoholismo (66.6%), probablemente secundaria a hepatitis anictérica por el antecedente de transfusión (20%), a hepatitis viral (10%) e ictericia (16.6%) que pudo haberse debido a hepatitis por virus B o no A no B.

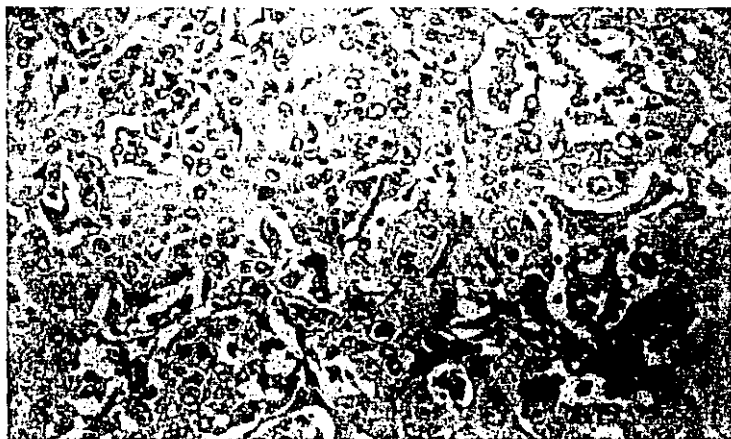
El tipo histológico más frecuente del carcinoma hepatocelular fue el trabecular, y los demás correspondieron al sincisial, acinar, adenoideo y tubular, como lo muestra la tabla 4-Figuras:2-3 y 4.

TABLA 4

CARCINOMA DE HIGADO

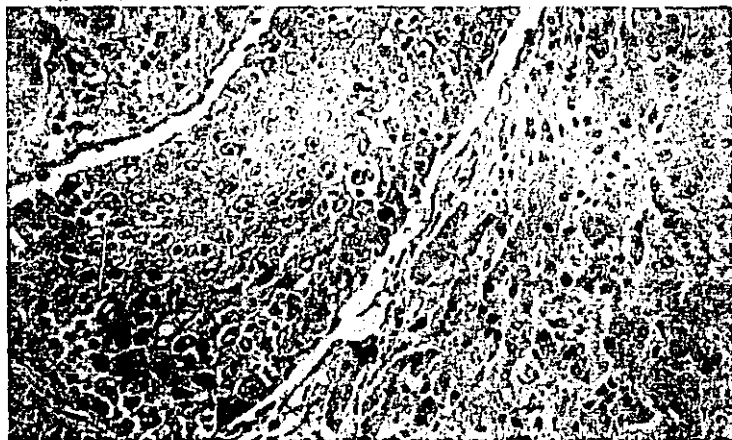
<u>TIPO HISTOLOGICO</u>	<u># CASOS</u>	<u>%</u>
Trabecular	20	66.7
Trabecular + sincisial	3	10
Trabecular + acinar	1	3.3
Acinar	1	3.3
Trabecular + adenoideo	2	6.6
Trabecular + tubular	2	6.6
Tubular	1	3.3

Figura 2



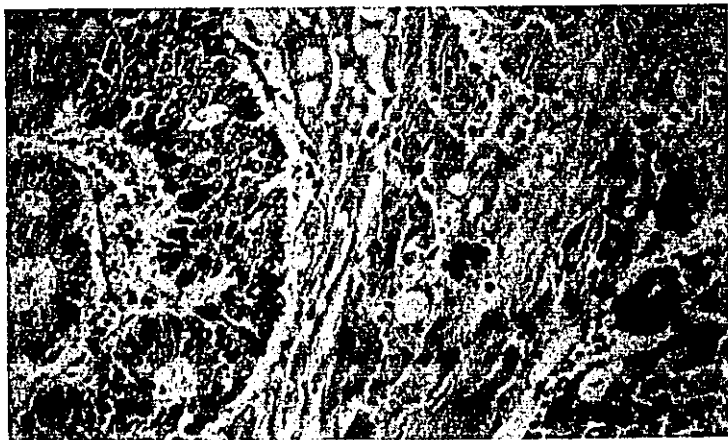
Carcinoma trabecular y cirrosis mixta.

Figura 3



Carcinoma sinusial y cirrosis mixta

Figura 4



Carcinoma hepatocelular tipo adenoideo

TECNICA DE LA ORCEINA.-

De los cortes de hígado con el diagnóstico de hepatocarcinoma se aplicó la técnica de la orceína, en 23 de los mismos y como grupo control a 10 cortes de hígado cirróticos sin neoplasia. Se encontraron 3 positivos (13%), demostrándose así la relación con el virus B, por la presencia del antígeno de superficie; en ningún corte del grupo control la técnica fue positiva. Figura 5

Figura 5



Técnica de la orceína positiva para el antígeno de superficie del virus B.

## DISCUSION.-

De acuerdo con Anthony (16) en los países occidentales el padecimiento que antecede con mayor frecuencia al carcinoma hepatocelular es la cirrosis por alcohol, y en los países orientales éste se desarrolla en pacientes que presentan infección crónica por el virus de la hepatitis B, criterio que está de acuerdo con el estudio de Omata y cols. (17) quienes reportan que en 321 casos de cirrosis por alcoholismo, el 6.8% desarrolló carcinoma hepatocelular, y en 39 casos de hepatitis crónica por virus B el 38.5% evolucionó a carcinoma.

Las observaciones de Omata y cols. coinciden con los hallazgos del presente trabajo, en el cual el carcinoma hepatocelular es 6 veces más frecuente en la cirrosis posthepatitis que en la cirrosis por alcohol, tomando en cuenta el número pequeño de casos encontrados de cirrosis de etiología viral.

En la mayoría de los estudios de antígeno de superficie en el carcinoma hepatocelular, además del presunto papel etiológico del virus B, se ha considerado otras posibilidades:

1. Los pacientes que presentan cirrosis o evolución a carcinoma son muy sensibles a la infección crónica por el virus B. Sin embargo actualmente existen pruebas en contra de ésta idea:
  - A) No se ha descubierto ninguna deficiencia inmunológica que pudiera facilitar antigenemia persistente en el carcinoma (Primack, Vogel y Parker, 1973).
  - B) La asociación con el antígeno de superficie parece específica para el carcinoma hepatocelular, ya que no se ha descubierto prevalencia del antígeno de superficie en el cáncer de otras localizaciones en la mayor parte de estudios de cáncer hepático o metastásico (Prince y cols, 1975).
  - C) Una mayor sensibilidad frente al virus B en el hepatocarcinoma implicaría aceptar una situación muy poco probable, de algunas deficiencias discretas, no detectables de tipo inmunológico. Así mismo hay muchas pruebas de que el estado de portador del antígeno de superficie precede con mucho al desarrollo del hepatocarcinoma.

2. La asociación del antígeno de superficie con el hepatocarcinoma refleja la prevalencia del virus B, como un factor etiológico de una cirrosis subyacente y que el carcinoma surja a partir de nódulos cirróticos regenerativos por mecanismos que no guardan relación con el virus B.
3. La presencia del virus B en el carcinoma hepatocelular se debe a la sensibilidad que presentan algunos individuos a la infección crónica por el virus B y al desarrollo del carcinoma. De acuerdo con esto la persistencia del antígeno constituye un índice de sensibilidad al desarrollo de un proceso maligno en caso que el paciente sea expuesto al agente apropiado o a varios de ellos (18)

En nuestro estudio se encontró el antígeno de superficie en el suero de pacientes positivo en 14 (46.6%) y con el afán de aportar en el estudio del carcinoma hepatocelular y su relación con el virus B, con la técnica de la orceina de Shikata por su especificidad para fijarse con el antígeno superficial, se determinó la presencia del mismo en 3 sujetos (13%), que viene a constituir una frecuencia baja de acuerdo a lo reportado en la literatura y a lo esperado, probablemente debido a la técnica utilizada, ya que la presente proporciona tinciones muy débiles, debiéndose en el futuro realizar estudios comparativos con las otras variedades de orceina, que se ha informado ofrecen una sensibilidad mayor; o bien emplear la técnica de azul victoria cuando se cuente con ella.

Se ha mencionado la asociación del carcinoma hepatocelular con la cirrosis macronodular; sin embargo en opinión de Anthony en Europa y USA (16) el tipo predominante de cirrosis asociada al carcinoma es el micronodular, y en Africa y Asia es el macronodular (2). En éste estudio la variedad más común fue la mixta (70%), la cirrosis micronodular (20%) y la cirrosis macronodular (10%).

La mayoría de los autores están de acuerdo en que el sexo masculino es el más afectado por la neoplasia hepática primaria, en nuestro trabajo la relación fue de 2:1. La edad de presentación se menciona que entre los Bantúes y los Chinos, el cáncer hepático predomina en grupos de edades inferiores a 40 años (2), y en EE.UU. y Europa es sobre ésta edad donde se registra la mayoría de los casos - (2), en nuestros pacientes las edades extremas oscilaron entre los

35 y 80 años, que está de acuerdo con lo informado en la literatura mundial y en México (2,12).

El cáncer primario del hígado no se caracteriza por síntomas y - signos específicos. Para éste padecimiento hay una amplia variedad de manifestaciones clínicas y su presentación en relación con el virus B puede dividirse en 3 categorías principales:

1. Síntomas relacionados con el tumor más que con la hepatitis crónica subyacente. Estos pacientes pueden presentar dolor en hipocondrio derecho, masa hepática palpable, fiebre y ataque al estado general.
2. Presentación con síntomas de hepatitis crónica, en particular de cirrosis y que bruscamente desarrollan descompensación de la enfermedad de fondo, en forma de ascitis o hemorragia del aparato digestivo.
3. Falta de síntomas relevantes, y el hepatocarcinoma es diagnóstico durante la autopsia de una cirrosis en estadio final, o bien descubierto en forma accidental en estudios habituales de un paciente con hepatitis crónica descompensada.

En nuestra revisión predominaron síntomas de ataque al estado general, ictericia y dolor abdominal referido a hipocondrio derecho; así mismo, entre los signos llamó la atención la ascitis (60%) y la hepatomegalia (53.3%). En los pacientes con manifestaciones clínicas de cirrosis hepática se sugirió la posibilidad de hepatocarcinoma - por descompensación clínica súbita de la cirrosis en el 33% de los casos; además, debido a los inespecífico de sus manifestaciones se debe establecer el diagnóstico diferencial con padecimientos como el absceso hepático amibiano, la colecistitis aguda, la coledocolitiasis y el carcinoma de la encrucijada pancreatoduodenobiliar.

Excepto por la presencia de los marcadores de la infección por el virus B, no se han descrito hasta ahora otros hallazgos de laboratorio específicos del carcinoma hepatocelular en relación con el virus B. En el estudio las pruebas de laboratorio que sugieren la presentación de neoplasia intrahepática son: elevación de los niveles de fosfatasa alcalina (53.3%), la bilirrubina directa (43.3%), y llamó la atención que la transaminasa oxalacética (43.4%) se encontraba - más elevada que la transaminasa pirúvica (16.6%)/



Clásicamente se admiten dos tipos principales de carcinoma primario de hígado, desarrollados a partir de células diferentes: el carcinoma hepatocelular originado a partir de los hepatocitos y el colangiocarcinoma, a expensas de las células del sistema excretor biliar, sin embargo esta delimitación no es muy marcada ya que pueden existir formas mixtas.

En el hepatocarcinoma desde el punto de vista macroscópico se reconocen las formas: nodular (70%), masivo (20%) y la difusa (5%) - (19) y es la forma más frecuente de todas las neoplasias hepáticas malignas (oscila entre 70-90% de los tumores de hígado) (20). En nuestro trabajo los 30 casos pertenecen a ésta variedad para lo cual se hizo la revisión y confirmación histológica. Por diferenciación celular se describe el bien diferenciado, moderadamente diferenciado, anaplásico y de células claras. El patrón de crecimiento puede ser trabecular, pleomórfico o adenoide. La distribución trabecular de las células se produce en los hepatocarcinomas bien diferenciados, ésta trabéculas están constituidas por dos o más hileras de células separadas por capilares y en ocasiones se observa vacuolización nuclear o citoplasmática (células claras). Se pueden observar células gigantes y sincisiales multinucleadas, las trabéculas contienen acinis; a veces el crecimiento es compacto con escasos tabiques conectivos-vasculares, resultando un crecimiento pleomórfico.

Las células del hepatocarcinoma pueden presentar signos de actividad funcional; secreción biliar, esteatosis, depósito de glucógeno, así como la tendencia a presentar crecimiento intravascular, particularmente en los ramos venosos portales. Nosotros observamos que el tipo histológico más frecuente de hepatocarcinoma es el trabecular (66.7%) en segundo lugar el trabecular más sincisial (10%), y en menor frecuencia los otros tipos histológicos. El tipo trabecular fue de todos ellos, el que se asoció con mayor frecuencia a la cirrosis por alcohol.

### CONCLUSIONES

1. El carcinoma hepatocelular en el Hospital de Especialidades del Centro Médico la Raza, se encontró asociado a la cirrosis con frecuencia similar a lo informado en la literatura y en México.
2. La asociación de ésta neoplasia en los pacientes con cirrosis de bida a hepatitis fue mucho mayor.
3. La relación con el virus B, por la técnica de la Orceina fue más baja a lo esperado, probablemente debido a la técnica utilizada, debiéndose revisar el uso del colorante y en comparación con otros, como el azul victoria.
4. La asociación con el tipo morfológico de cirrosis fue con la cirrosis mixta.
5. Más frecuente en el sexo masculino que el femenino, y la edad de presentación en la séptima y octava década de la vida.
6. Las manifestaciones clínicas más relevantes fueron el ataque al estado general, ictericia, dolor abdominal referido al hipocondrio derecho, la ascitis y la hepatomegalia.
7. Desde el punto de vista de exámenes de laboratorio, las alteraciones más frecuentes fueron, el incremento de la fosfatasa alcalina, bilirrubina directa y la transaminasa oxalacética; y de galbete en el centelleograma hepático imágenes de lesiones ocupativas.
8. El tipo histológico que fue el trabecular, estuvo asociado con mayor frecuencia a la cirrosis por alcohol que a la de otra etiología, lo que quizá puede representar una forma peculiar de respuesta a éste agente tóxico.

## REFERENCIAS

1. Ohta, Y.: Viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. In *Hepatocellular carcinoma*. (Ed.) Okuda, K. y Fersters R.L. pp 73-81 New York.
2. Lefkowitz, J.: Epidemiología y morfología de los tumores hepáticos malignos. *Clin. Quir. Norte-AM*. 1981;61, (1):156.
3. Benitez, L.: Oncogenes. *Rev. Med. IMSS*. 1984;22, 53:53.
4. Davies, J.: In cirrhosis and primary cancer of the liver in trans-Saharan Africa. Louvain, Belgium, 1964, p 255.
5. Galloway, S.J., Casarella, J., Lattes, R., Seaman, B.: Minimal deviation hepatoma: a new entity. *Am. J. Roentgenol Radiol. Ther Nucl Med*. 1975; 125:184.
6. Mariani, A.: Progressive enlargement of an hepatic cell adenoma. *Gastroenterology*; 1978;77:1319.
7. Rubin, E., Krus, S., Popper, H.: Pathogenesis of postnecrotic cirrhosis in alcoholics. *Arch. Path.* 1962;73:228.
8. London, T.: Primary hepatocellular carcinoma. Etiology, pathogenesis and prevention. *Human Pathology*. 1981;12:1085.
9. Brechot, Ch., and cols: Evidence that hepatitis B virus has a role in liver-cell carcinoma in alcohol liver disease. *New Eng Journ. Med.* 1982;306, 23:1384.
10. Beasley, R.; and Lin, C.: Hepatoma risk among HBsAg carriers. *Am. J. Epidemiol.* 1978;108:247.
11. Obata, R., Hayashi, N., Motoike, Y., Hisamita, T., Okuda, H., Kubayash, S., and Nishioka, K.: A prospective study on the development of hepatocellular carcinoma from liver cirrhosis with persistent hepatitis B virus infection. *Int. J. Cancer*, 1980;25:741.
12. Benitez, L.: Carcinogenesis hepática: Etiología y patogenia. *Rev. Gastroent. Mex.* 1983;48, 1:39.
13. Shafiq, D.A., ycol: Integratin of hepatitis B virus DNA into the genoma of liver cells in chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Studies in percutaneous liver biopsies and post-mortem tissue specimens. N. Engl. Med.* 1981;305:1067.
14. Marion, L., Salazar, H., Alexander, J., Robinson, S.: State of hepatitis B viral DNA in a human hepatoma cell line. *J. Virol.* 1980;33:795.
15. Edman, J., Gray, J., Valenzuela, P., Rall, E., Rutter, J.: Integration of hepatitis B virus sequences and their expression in a human hepatoma. *Cell Nature*. 1980;286:535.

16. Anthonyr, P., Vogel, L., Barker, F.: Liver cell dysplasia: A premalignant condition. *J. Clin. Pathol.* 1973;26:217.
17. Omata, M., Ashcaval, M., Liew, C., Peters, L.: Hepatocellular carcinoma in the U.S.A., etiologic considerations. Localization of hepatitis B antigens. *Gastroenterology.* 1979;76:279.
18. Sutnick, A., Millman, I., London, W., Blumberg, S.: The role of australia antigen in viral hepatitis and other diseases. *Annual Review of Medicine.* 1972;23:161.
19. Pollock, D.: Primer seminario de patología hepática. Hospital Universitario. Sevilla. 1976.
20. Ribet, A., Tournot, R.: Cancers primitifs du foie chez adulte et - leur traitement. *La Rev. du pract.* 1974;33:2965.