

**Carcinoma hepatocelular en una paciente con virus de inmunodeficiencia humana/sida y cirrosis hepática**

**Hepatocellular carcinoma in a woman with human immunodeficiency virus/aids and liver cirrhosis**

**MsC. Ernesto Arias Beatón,<sup>I</sup> Dra. Martha Beatriz Arias Beatón,<sup>II</sup> Lic. Yoryana Elena Tellería León<sup>III</sup> y Lic. Yosvanis Causa Torres<sup>IV</sup>**

<sup>I</sup> Hospital General Docente "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso", Santiago de Cuba, Cuba.

<sup>II</sup> Policlínico Docente "Armando García Aspuru", Santiago de Cuba, Cuba.

<sup>III</sup> Hospital General Docente "Abel Santamaría Cuadrado", Pinar del Río, Cuba.

<sup>IV</sup> Hospital Clínicoquirúrgico Provincial "Celia Sánchez Manduley", Manzanillo, Granma, Cuba.

**RESUMEN**

Se presenta el caso clínico de una paciente de 42 años con positividad del virus de inmunodeficiencia humana desde hacía 3 años, quien acudió a la consulta de Cirugía del Hospital Gubernamental de Mbabane, en Swazilandia, por presentar un tumor abdominal doloroso en el cuadrante superior derecho, unido a astenia, anorexia y ligera ictericia. Fue evaluada en la consulta de Oncología y, luego de realizarle los exámenes complementarios necesarios, se le diagnosticó cáncer hepatocelular asociado a virus de inmunodeficiencia humana/sida y cirrosis hepática en estadio III. Posteriormente fue remitida a Sudáfrica para recibir radioterapia y quimioterapia combinadas.

**Palabras clave:** carcinoma hepatocelular, cirrosis hepática, virus de inmunodeficiencia humana/sida, radioterapia, quimioterapia, Swazilandia.

**ABSTRACT**

The case report of a 42 years patient is presented with positivity of the human immunodeficiency virus for 3 years who went to the Surgery Department of the Government of Mbabane Hospital, in Swaziland, for presenting a painful abdominal tumor in the right superior quadrant, together with asthenia, anorexia and mild jaundice. She was evaluated in the Oncology Department and, after carrying out the necessary complementary exams to her, she was diagnosed hepatocellular cancer associated with the human immunodeficiency virus/aids and liver cirrhosis in stage III. Later she was referred to South Africa to receive combined radiotherapy and chemotherapy.

**Key words:** hepatocellular carcinoma, liver cirrhosis, human immunodeficiency virus/aids, radiotherapy, chemotherapy, Swaziland.

**INTRODUCCIÓN**

Las personas infectadas por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) poseen un riesgo más alto de presentar una variedad de neoplasias malignas, como el cáncer de ano, el de hígado y de pulmón, y el linfoma de Hodgkin. Las personas con infección por el VIH presentan una probabilidad al menos 25 veces mayor de ser diagnosticadas con cáncer de ano que las personas sin infección; poseen 5 veces más probabilidades de

presentar cáncer de hígado, 3 veces más de padecer cáncer de pulmón y una probabilidad al menos 10 veces más alta de que se desarrolle el linfoma de Hodgkin.<sup>1</sup>

La incidencia anual de carcinoma hepatocelular en los portadores del virus de la hepatitis B (VHB) es anualmente de 0,5 a 1 % en los que no presentan cirrosis hepática y de 2,5 % en los que sí padecen la cirrosis. El riesgo relativo de carcinoma hepatocelular es 100; es decir, los afectados por el virus de la hepatitis B poseen 100 veces más probabilidad de desarrollar carcinoma hepatocelular que las personas no infectadas. En un único estudio prospectivo de una población que incluyó a 12 008 pacientes, la presencia del antígeno para el virus de la hepatitis C (anti-VHC) confirmó un riesgo 20 veces mayor de hepatocarcinoma, comparado con las personas con negatividad en el anti-VHC. El hepatocarcinoma puede aparecer en los pacientes infectados por VHC con puentes de fibrosis, incluso en ausencia de manifestaciones de cirrosis. Sin embargo, el riesgo es más alto entre los pacientes con cirrosis establecidas, relacionadas con VHC, que tienen una tasa de incidencia de carcinoma hepatocelular de 2 a 8 % anualmente.<sup>2</sup>

Adicionalmente, el carcinoma hepatocelular está asociado a infecciones, como las hepatitis C y B, que son frecuentes en pacientes infectados por VIH y que tienen un control más complicado. Un estudio reciente sugiere que la mortalidad continúa siendo muy alta en aquellos con cáncer de hígado e infectados por VIH, y que el número de pacientes con este problema va aumentando con los años.<sup>3</sup>

En otro orden de ideas, Suazilandia es uno de los países de África subsahariana más afectada por la infección del VIH. En el 2007 había un estimado de 191 000 personas viviendo con VIH en ese país, de los que aproximadamente 62 000 necesitaban terapia antirretroviral (ART). En diciembre del 2008, 35 000 de los portadores de dicho virus todavía recibían ART. El número de muertes por VIH/sida entre adultos y niños estaba estimado en 12 458 solo en el 2008 (*National Strategic Framework 2009-2014*), y se espera que la esperanza de vida se reduzca de 59,7 años en el 2001 a 38,3 años en el 2015.<sup>4</sup>

Cabe destacar la importancia del diagnóstico precoz y el adecuado control de las infecciones por el virus de inmunodeficiencia humana y el de la hepatitis B, que constituyen factores de riesgo en el desarrollo del carcinoma hepatocelular.

## **CASO CLÍNICO**

Se presenta el caso clínico de una paciente de 42 años de edad, con seropositividad de VIH desde hacía 3 años, y buena reacción al tratamiento con los medicamentos antirretrovirales (lamivudina/nevirapina/zidovudina), quien refirió que en abril del 2013 comenzó a presentar un tumor doloroso en el cuadrante superior derecho del abdomen, además de dolor abdominal, astenia, anorexia y ligera ictericia. Como antecedentes de importancia, la paciente había contraído el virus de la hepatitis B en el año 2011; razón por la que posteriormente (en julio) acudió a la consulta de Cirugía del Hospital Gubernamental de Mbabane de Suazilandia.

Se le indicó una ecografía abdominal que confirmó la presencia del tumor, y la biopsia con aguja gruesa, realizada en septiembre, mostró un carcinoma hepatocelular con fibrosis sugestiva de una cirrosis de base.

Fue remitida a la consulta de Oncología (17 de septiembre), donde se le indicaron los estudios complementarios disponibles para establecer el estadio, definir el pronóstico y valorar la aplicación del tratamiento oncoespecífico. El día 19 de septiembre acudió

nuevamente a la consulta con los resultados de las pruebas, que indicaban un estadio III del cáncer, según el *Cancer Staging Manual* (séptima edición del 2010) del *American Joint Committee on Cancer*; por lo que se envió la paciente a Sudáfrica para recibir radioterapia y quimioterapia combinadas.

### Examen físico

- Mucosas: ligero tinte icterico.
- Abdomen: hepatomegalia multinodular con tumor doloroso de aproximadamente 8 cm, predominante en el hipocondrio derecho. No se palpaba esplenomegalia.
- Maniobra de Tarral: negativa.

### Exámenes complementarios

- Hemograma completo
  - Hemoglobina: 10,5 g/dL
  - Hematocrito: 0,29 l/L
  - Velocidad de eritrosedimentación: 120 mm/h
  - Leucograma:  $6,70 \times 10^9/L$
  - Plaquetas:  $328 \times 10^9/L$
- Pruebas hemoquímicas
  - Glucemia: 5,1 mmol/L
  - Creatinina: 66  $\mu\text{mol/L}$
- Estudios de función hepática
  - Bilirrubina directa: 5,2  $\mu\text{mol/L}$
  - Gamma-glutamilttransferasa: 301 U/L
  - Aspartato transaminasa: 129 U/L
  - Proteínas totales: 91 g/L
  - Alanina transaminasa: 37 U/L
  - Tiempo de protrombina: 13,6 s
  - Tiempo de protrombina (control): 14,0 s
  - Intervalo promedio normalizado: 1,0
  - Tiempo de tromboplastina (paciente): 37,8 /s
  - Tiempo de tromboplastina (control): 30,0 s
  - Índice de tromboplastina: 1,3
  - Antígeno de superficie del virus de la hepatitis B: positivo
  - Conteo de CD4 (15 Ago 2013): 579 cel/uL
  - Conteo de CD8: 192 cel/uL
- Rayos X de tórax posteroanterior (19 Sep 2013): no alteraciones pleuropulmonares.
- Ecografía abdominal (24 Jul 2013): hígado aumentado de tamaño, de 18,2 cm, y múltiples nódulos en el parénquima. Se observó un tumor que medía 8,7 x 12,3 cm en su diámetro mayor y de 1,7 cm x 2,3 cm en su diámetro menor. La vesícula biliar, el páncreas, el bazo y los riñones mostraban aspectos normales. No se observaba ascitis ni adenopatías intraabdominales.

Se concluyó que la paciente presentaba lesiones hepáticas.

- Biopsia con aguja gruesa (3 Sep 2013): carcinoma hepatocelular, con formaciones nodulares fibróticas que sugerían una cirrosis de base.

## COMENTARIOS

Al analizar la relación entre el VIH y algunos tipos de cáncer, la *American Cancer Society* plantea que todavía no se comprende por completo tal correlación. Para ciertos tipos de cáncer, el mayor riesgo entre personas con el VIH puede que se deba a los factores de riesgo a los que estas personas son más propensas. Se sabe que el cáncer de hígado es más común entre personas infectadas por los virus B o C de la hepatitis.<sup>5</sup> En la paciente de este artículo coexistían las infecciones por el VIH y el virus B de la hepatitis.

La propia *American Cancer Society* señala que el carcinoma hepatocelular es la forma más común de cáncer de hígado en adultos, al que a veces también se le llama hepatoma. Alrededor de 4 por cada 5 tipos de cáncer originados en el hígado, corresponden a esta variedad. El cáncer hepatocelular puede presentar distintas formas de crecimiento: algunos comienzan como un tumor sencillo que va creciendo, y solo cuando la enfermedad es avanzada se propaga a otras partes del hígado; un segundo tipo parece iniciarse con muchos nódulos cancerosos pequeños a través del hígado, y no como un tumor único. Este último aparece con mayor frecuencia en personas con cirrosis (daño crónico en el hígado) y es la variedad más común en pacientes en los Estados Unidos; también es el que presentara la fémina de este caso clínico.

El cáncer de hígado es más frecuente entre los hombres que en las mujeres. Aproximadamente 3 % de las personas diagnosticadas con cáncer hepático tienen de 35 a 44 años de edad, y este resulta mucho más común en África subsahariana y en el sureste de Asia que en los Estados Unidos. En muchos de estos países, dicho proceso maligno es el más común entre todos los tipos de cáncer.<sup>6</sup>

No obstante, en Suazilandia no existe un registro nacional de cáncer, que permita determinar la incidencia del cáncer de hígado.

Con referencia a los planteamientos previos, los miembros del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos concuerdan en que el carcinoma hepatocelular es la quinta neoplasia más común en el mundo, y en cuanto a las muertes relacionadas con el cáncer, es el tercero en frecuencia. La presencia de síntomas en los pacientes con carcinoma hepatocelular es un indicador de un estado tumoral avanzado; los síntomas primarios son aquellos que se presentan en forma de un tumor hepático.

Respecto al tratamiento, la resección quirúrgica es el de elección para un porcentaje muy pequeño de pacientes con enfermedad localizada y una reserva hepática funcional apropiada. La terapia, aparte de la resección quirúrgica estándar o de trasplante, se administra mejor cuando forma parte de un ensayo clínico. En dichos ensayos se evalúan la eficacia de la quimioterapia sistémica o de infusión, de ligadura o embolización de la arteria hepática, la quimioembolización o embolización hepática, la inyección percutánea de etanol, la ablación de radiofrecuencia, la inmunoterapia, los compuestos hormonales y los anticuerpos marcados con isótopos radioactivos, a menudo combinados con la resección quirúrgica o la radioterapia, o ambas.<sup>2</sup>

Resulta oportuno aclarar que la paciente fue remitida a Sudáfrica para que recibiera quimioterapia sistémica o quimioembolización, por no existir ese servicio en Suazilandia. Se desconoce su evolución, pues no ha retornado a la consulta.

Según Kathryn Duda,<sup>7</sup> la investigadora Amy Justice de la *University of Pittsburgh Graduate School of Public Health* ha planteado que más de un tercio de los afectados por VIH presenta elevaciones medias o moderadas en las enzimas alanina transaminasa y transaminasa asparamina, y aun así los médicos desatienden tales lecturas, incluso cuando estas muestran un incremento de 2 a 4 veces por encima de lo normal; así, los pacientes que tienen incrementos medios o moderados presentan una tasa de muerte que casi duplica la de aquellos con niveles medio-normales. Cabe señalar que la elevación de estas enzimas es señal de daño en las células hepáticas y, en algunos casos, de otras células del cuerpo. Esta condición puede ser el resultado de las terapias antirretrovirales de gran actividad (TARGA), las hepatitis víricas o el abuso de alcohol; todos los cuales son tóxicos para las células del hígado.

El fallo hepático es la causa más común de muerte en personas que viven con sida. Al respecto, la Dra. Justice y otros colaboradores muestran, en los hallazgos de un estudio, que la incidencia de cáncer de hígado entre hombres afroamericanos infectados por el VIH desde la introducción de las TARGA, es casi el doble que en aquellos seronegativos. Los investigadores indicaron que las posibles razones de este incremento en la mortalidad, pueden incluir la toxicidad de estas terapias y la hepatitis viral.<sup>7</sup>

Por otra parte, en las guías para la profilaxis pos-exposición al VIH del Ministerio de Salud Pública de Swazilandia, se plantea que los medicamentos antirretrovirales clasificados como inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa, por ejemplo: la zidovudina y la lamivudina, pueden potencialmente causar acidosis láctica con esteatosis hepática, y entre los efectos adversos graves, una hepatotoxicidad aguda.<sup>8</sup>

Las mujeres tienden a desarrollar enfermedades hepáticas relacionadas con el alcohol, en particular la cirrosis (cicatrices en el hígado) y hepatitis, después de un período más corto que los hombres. También se refiere que los medicamentos anti-VIH de la clase de los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa suelen tener efectos secundarios negativos que pueden llevar a problemas hepáticos. Uno de ellos es la toxicidad mitocondrial, la cual daña las mitocondrias y, por tanto, el ácido láctico no se procesa. Esto hace que se eleven los niveles de ácido láctico, y si estos se elevan demasiado, se produce una afección muy poco frecuente, pero grave, que se denomina acidosis láctica, la cual puede originar problemas hepáticos, como la acumulación de grasa en el hígado y en sus alrededores, así como la inflamación de este órgano. Tal afección es más común en mujeres infectadas por el VIH que en hombres, sobre todo en embarazadas u obesas.<sup>9</sup> La paciente de este trabajo era tratada con inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa desde el año 2010, y en el momento del diagnóstico poseía niveles elevados de gamma-glutamyltransferasa y aspartato transaminasa.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Estados Unidos. Departamento de Salud y Servicios Humanos. Instituto Nacional Cáncer. Infección por VIH y riesgo de cáncer [citado 15 Mar 2013].
2. Estados Unidos. Departamento de Salud y Servicios Humanos. Instituto Nacional Cáncer. Cáncer primario de hígado en adultos: Tratamiento (PDQ®). Información general sobre el cáncer primario de hígado en adultos [citado 27 Mar 2015].
3. García F. Cáncer de hígado: un problema creciente en pacientes coinfectados por VIH y hepatitis [citado 12 Nov 2013].

4. Swaziland Government. Ministry of Health and Social Welfare. HIV testing and counselling national guidelines. Mbabane: Swaziland Government; 2006. p. 1-3.
5. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2014. ¿Cómo se relacionan el VIH y el sida con el cáncer? [citado 20 Ago 2014].
6. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2015. Cáncer de hígado: Guía detallada [citado 13 Ene 2015].
7. Duda K. Los antirretrovirales pueden causar cáncer de hígado [citado 10 Oct 2014].
8. Kingdom of Swaziland. Ministry of Health. PEP Guidelines. Ginebra: OMS; 2010. p. 1-22.
9. Margolese S. Preocúpate por tu hígado si tienes VIH/SIDA [citado 6 Dic 2014].

Recibido: 7 de noviembre de 2014.

Aprobado: 7 de abril de 2015.

*Ernesto Arias Beatón*. Hospital General Docente "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso", avenida Cebreco, km 1½, reparto Pastorita, Santiago de Cuba, Cuba. Correo electrónico: [ariasbeaton1959@gmail.com](mailto:ariasbeaton1959@gmail.com)