

GASTROENTEROLOGÍA

CARCINOMA HEPATOCELULAR
Y VIRUS DE HEPATITIS

Victor Ml. Morales Matus*

SUMMARY

The present study is a review of the last advances in basic and experimental approaches related to malignant problems of the liver. It constitutes a summary of more than twenty special and original contributions of leading knowledge in the scientific literature, with emphases in virological field. The work begins with a general introduction of the major causes of liver problems, followed by a general and basic discussion of recent trends in carcinogenesis, focused with a simple language, and a final part in which the causality arguments are explored.

INTRODUCCIÓN

Varios mecanismos etiopatogénicos pueden desembocar en una maligni-

dad hepatocelular primaria, generalmente estos mecanismos son ubicables dentro de la categoría de agresiones crónicas del órgano (3, 14, 18). Suele considerarse crónica a una afección hepaticoinflamatoria que curse por más de 6 meses. Existen diversas clasificaciones para los padecimientos de esta índole. Podemos hablar, en general, de dos categorías francas: a.- hepatitis crónica persistente y b.- hepatitis crónica activa. La primera es benigna y cursa con poca semiología (7, 20). Sin embargo, la segunda es agresiva y puede provocar insuficiencia hepática y cirrosis. Hoy sabemos que cualquiera de las dos categorías nosológicas de hepatitis crónica obedecen a variados mecanismos etiopatogénicos, aunque su presentación morfológica es semejante. Por ejemplo, en la hepatitis crónica

activa existe una arquitectura lobular más o menos normal, en la que encontramos, a la histología, ramificaciones fibrosas desde los espacios porta hasta el parénquima. No existe regularidad en las láminas adyacentes de células parenquimáticas, y éstas forman rosetas. Los espacios porta están hipertróficos: hay focos variables de necrosis, y hay infiltración de los espacios portales con eosinófilos, linfocitos y plasmacélulas, con obvia degeneración dentro de los lóbulos hepáticos. Todo este panorama refleja, de hecho, un insulto crónico al hígado (6).

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un acopio de distintas fuentes: textos de referencia, disertaciones, artículos originales, comuni-

* Microbiólogo, MSC. Subdirector Lab. Clínico, Hosp. México, CCSS

caciones personales y contribuciones secundarias, en las cuales fuera abordado el conocimiento actual sobre etiología viral en malignidad hepatocelular. El estudio inicial comprende alrededor de 20 búsquedas en el Index Medicus de la década actual. Se revisó datos nacionales e internacionales, subrayando lo relacionado con etiopatogenia y aspectos básicos. Luego de un acopio general, se realizó un resumen de cada tópico para ser incluido en la presente contribución.

RESULTADOS

El daño crónico al hepatocito se ha descrito principalmente en relación con virus B de hepatitis, (familia Hepadnaviridae) así como en casos de otros virus hepatotrópicos. De hecho, a menos que se especifique otra causa, todas las hepatitis son causadas por los virus hepatotrópicos siguientes: virus A (enterovirus, ARN); virus B (hepadnavirus, ADN); virus defectivo D (Agente Delta) asociado al virus tipo B; y virus noA noB, que es más bien un grupo viral hepatotrópico no bien definido, pero con manifestaciones similares a las causadas por el virus B (15). Desde 1970, en que apareció el afamado informe de la Dra. Sheila Sherlok sobre el virus B de hepatitis, se ha puesto en el tapete el inquietante tema de la red causal del virus en relación con cirrosis y cáncer primario de hígado (21). Pero también la literatura ha reportado diferentes experiencias de daño irreversible y malignidad en abusadores de alcohol y otras drogas, en pacientes infectados por parásitos, en los enfermos de Wilson, en la sarcoidosis y en muchas otras condiciones infeccio-

sas, tóxicas, o endógenas (8, 9, 13, 24).

De hecho, el carcinoma hepatocelular primario (hepatoma) es muy poco frecuente, y la mayoría de las afecciones malignas del hígado son secundarismos, toda vez que la glándula ofrece un albergue reticuloendotelial adecuado para la implantación hematógena, generalmente originada en pulmón, mamas, colon y otros órganos (11). No obstante, el carcinoma primario de hígado constituye una causa importante de mortalidad en el Sureste de Asia, en Africa y en Japón, con tasas de 6 a 9 por 100.000 habitantes, por lo que llega a constituir la malignidad interna más frecuente de estas zonas (1). El riesgo de padecer este tipo de neoplasia aumenta hasta dos exponentes cuando se trata de individuos portadores del virus de hepatitis B (VHB), y ataca mayormente a hombres que a mujeres, con ratios hombres/mujeres de 2 a 3. En nuestro país, los casos de hepatoma han ocupado el quinto lugar entre las neoplasias malignas desde 1970, con pocas variaciones (10). En un estudio anatomopatológico realizado en el Hospital México, se halló en 3.306 autopsias de población abierta, 121 casos de cirrosis hepática y 36 carcinomas primarios, de los cuales 21 (58,3 %) se combinaban con una cirrosis adyacente. En áreas de alta incidencia de la malignidad, ubicadas en Africa y Asia, se hallaron datos de hasta un 70 % de casos de hepatoma con marcador de virus B positivo, y en regiones de Norteamérica estos valores llegan hasta cerca del 40 %. (4, 23).

Por otro lado, se ha confirmado un cociente casos de hepatoma vrs. portadores de HBsAg persistente de

1:250, que es similar tanto en América como en Africa y Asia. Como hemos mencionado, pareciera universal la existencia de una causa subyacente que destruya o inflame los hepatocitos y deforme la arquitectura lobulillar, condicionada por un fracazo de huésped por depurar el antígeno o linoxa. Es obvio que debe existir alteraciones en los ciclos celulares, que deseenboquen en eventuales fenómenos de mutación o cambios importantes del crecimiento celular. Se cree que no menos del 75 % de la red causal en malignidad hepatocelular primaria esté explicada por el virus B y otros virus hepatotrópicos, ya sea por mecanismos muy directos o ya sea por sucesos indirectos (22). Se ha encontrado que cerca del 90 % de los casos de hepatitis por virus B cursan hacia una resolución completa de marcadores víricos y una recuperación satisfactoria del órgano. Cerca del 1% se constituyen en un proceso fulminante con deceso, y un 10 % de todas las hepatitis virales de tipo B tendrán el antígeno de superficie (HBsAg), en cantidades variables de antigenemia, por distintos lapsos (17). Como un indicio de la progresión de cirrosis a hepatoma, se realizó un seguimiento de 85 pacientes cirróticos por 3 años. De los 21 (29.4%) que eran portadores seropositivos por HBsAg al ingreso del estudio, 6 (24 %) desarrollaron, en este relativamente corto período, un cáncer primario de hígado. El estudio no fue seguido, pero infiere que este porcentaje podría avanzar conforme se aumente el período (19).

En algunas áreas del mundo en que existe alta prevalencia de portadores de HBsAg, hay una correspondiente

alta tasa de hepatomas y en áreas de baja prevalencia disminuye linealmente el número de casos de malignidad (2). Se ha calculado por medio de estudios prospectivos de casos de portadores del antígeno de Australia contra controles de población seronegativa, que el riesgo de casos versus controles llega hasta 200 veces más alto en los primeros (26).

Es un hecho que el DNA del virus B se ha estado hallando en más del 85 % de casos de hepatomas primarios asociados con antígeno de Australia, como un patrón clonal de DNA integrado al DNA celular, tanto de humanos como de otros mamíferos infectados naturalmente, esto es, que ese DNA ha sido derivado de un solo hepatocito integrado con el virus. En el resto de casos estudiados (aproximado al 15 %), no hay evidencia del genoma vírico integrado (16, 25). Queda pues, un porcentaje de la red de causalidad en el que los virus hepatotrópicos no están presentes, o por lo menos no son demostrables molecularmente. No obstante lo anterior, existen estudios de portadores crónicos de virus B en los que se ha probado la presencia de otro virus hepatotrópico, por ejemplo el virus noA noB (virus "C", que, como dijimos, no es uno solo; los genomas son ARN), acompañando a la infección crónica "primaria" por el hepadnavirus y potenciando, casi sin duda, la patogenia de los cambios crónicos. Así mismo, otros estudios señalan la presencia de hasta tres especies víricas diferentes, o sea, virus B acompañado de virus tipo C y virus D (Agente Delta) (3, 5, 12).

CONCLUSIÓN

La literatura mundial solo necesitaría contar con dos de los cuatro postulados de Koch, para llegar a aclarar en forma certera la asociación del hepadnavirus con la malignidad hepática primaria. Esto, como es obvio, además de ser un pensamiento lineal ya superado, es antiético y por ello no es experimentable.

En todo caso, la evidencia epidemiológica es grande. La evidencia genética es sugestiva, pero no probatoria. Por ejemplo, se ha podido constatar puntos activadores de oncogenes en las secuencias virales integradas a hepatocitos de algunos mamíferos como castores y marmotas, pero no de humanos. Además, se ha encontrado puntos activadores en diversos casos de hepatomas dentro de una misma especie, sin que descolle un mecanismo representativo. O sea, hay una variabilidad e inconsistencia en las rutas de carcinogénesis, de acuerdo con la óptica actual en esta materia. Algún mecanismo básico y coherente permanece sin ser hallado. Pero a nivel tisular, es obvio que la malignidad siempre cuenta con un antecedente invariable, que es el daño necroinflamatorio crónico y la respuesta regenerativa (3). La investigación actual en este campo parece conducirnos a una disyuntiva muchas veces visitada por la ciencia biológica:

a.- Un modelo celular clásico, cual "cajón" donde debe estar la causa, invocando un mecanismo irritativo, inflamatorio y regenerativo, a tal grado que conduce a un gran número de ciclos celulares acelerados y hasta torcidos, a mutaciones eventuales y al

desorden de crecimiento no deseado.

b.- Un modelo molecular, un tanto más inmanejable por el conocimiento actual, que invoca mutagénesis por inserción de secuencias virales, deleciones o translocaciones complejas y variables, que pueden contener puntos calientes que codifiquen por activaciones de oncogenes celulares que desborden en eventos proliferativos básicos.

Colocándonos en la perspectiva de Mac Mahon y cols. sobre los principios de causalidad, sabemos, hoy por hoy, que el virus hepatotrópico no es causa única o suficiente de malignidad hepatocelular primaria. Pero ningún agente etiológico lo es, en sentido estricto. Es por ello que siempre existe una red de causalidad. Además, está prácticamente probado que el virus es una causa contribuyente, con una gran fuerza de asociación, pero por ello puede no estar presente. Podríamos imaginarnos un mundo futuro en el que el cáncer represente solo una entidad menor y fácilmente manejable, por lo cual se podría satisfacer el postulado pendiente, pero quizá para entonces ya no sea necesaria ninguna discusión sobre causalidad.

RESUMEN

El artículo presente se constituye en una revisión de los últimos avances en estudios básicos y experimentales relacionados con problemas malignos del hígado. El trabajo es un sumario de más de una veintena de fuentes actuales y clásicas de contribuciones dedicadas al estudio del tema dentro de la literatura científica

mundial, con un énfasis aplicado al campo virológico. Se presenta inicialmente una introducción general y básica de tendencias recientes en el área de la carcinogénesis, tratada en un lenguaje sencillo, y por último se realiza una discusión especial sobre los diversos argumentos de causalidad en torno al problema de la malignidad hepática primaria.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Alan, M. et al. Descripción epidemiológica del cáncer hepatocelular (CHC) en Costa Rica entre 1979 y 1983. *Acta Méd. Costarricense* 33 (1) : 25- 29. 1990.
- 2.- Alward, W.L.; McMahon, B.J. y D.B. Hall. The long term serologic course of asymptomatic hepatitis B virus carriers and the development of primary hepatocellular carcinoma. *J. Infect. Dis.* 151: 604-609. 1985.
- 3.- Aoki, N. y W.S. Robinson. Hepatitis B virus in cirrhotic and hepatocellular carcinoma nodules. *Mol. Biol. Med.* 6: 395- 408. 1989.
- 4.- Beasley, R. P.; Lin, C. y L. Hwang. Hepatocellular carcinoma and hepatitis virus. Prospective study of 22.707 men in Taiwan. *The Lancet* 1: 1129-1133. 1981.
- 5.- Cenac, A. et al. Delta superinfection in patients with chronic hepatitis, hepatic cirrhosis and hepatocellular carcinoma in a Sahelian area. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 81: 994-997. 1987.
- 6.- Cotran, R.; Robbins, S. y V. Kumar. "Pathologic bases of disease". W.B. Saunders Ed. Philadelphia, PA. Pp. 879 y 882. 1994.
- 7.- Cotran, R.; Robbins, S. y V. Kumar. "Pathologic bases of disease". W.B. Saunders Ed. Philadelphia. Pp.1.005-1.008. 1994.
- 8.- Chan, V. et al. "Consumo y contenido elevado de aflatoxinas y desarrollo de carcinomas hepatocelulares". XII Congreso C.A. de Gastroenterología. 1987.
- 9.- Gall, E. A. Primary and Metastatic Carcinoma of the liver. Relationship to hepatic cirrhosis. *Arch. Path.* 70:226. 1960.
- 10.- Jaramillo, Juan. "Fundamentos de Oncología". Editorial U.C.R. Pág. 455. 1991.
- 11.- Jaramillo, Juan. "Fundamentos de Oncología". Editorial U.C.R. Pág. 454. 1991.
- 12.- Kuo, G. et al. An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A non-B hepatitis. *Science* 224: 362-364. 1989.
- 13.- Lazarchick, J. et al. Pyogenic liver abscess. *Mayo Clinic. Proc.* 48: 349. 1973.
- 14.- Liaw, Y.F.; Lai, D.I.; Chu, C.M.; Chen, T. J. The development of cirrhosis in patients with chronic type B hepatitis: a prospective study. *Hepatology* 8: 493- 496. 1988.
- 15.- Manual Merck (El). Cap. 6: Hepatología (Art. 71): "Hepatitis". Pp. 957-961. Ed. Doyma. 8va. Edición. 1989.
- 16.- Matsubara K. y T. Tokina. Integration of hepatitis B virus DNA and its implications for hepatocarcinogenesis. *Mol. Biol. Med.* 7: 243-60. 1990.
- 17.- Maupas, P. y J. L. Melnick. Hepatitis B infection and primary liver cancer. *Prog. Med. Virol.* 27:1-5. 1981.
- 18.- Obata, H.; Hayashi, N. y Y. Motoike. A prospective study of development of hepatocellular carcinoma from liver cirrhosis with persistent hepatitis B infection. *Int. J. Cancer* 25:741- 1980.
- 19.- Obata, H. Hepatitis B virus and liver cancer and cirrhosis of the liver. *Clinician* 24:63 1977.
- 20.- Petersdorf, R.G. et al. Harrison's principles of Internal Medicine: "Hepatoma". Ed McGraw Hill. X Edición. Pp. 1801- 1803 1983.
- 21.- Sherlock, S.; Fox, R. A. y S. P. Nizzi. Chronic liver disease and primary liver cell cancer with hepatitis associated (Australia) antigen. *The Lancet* 1: 1243- 1246. 1977.
- 22.- Szmuness, W. Hepatocellular carcinoma and the hepatitis B virus: evidence for a causal association. *Prog. Med. Virol.* 24: 40-69 1978.
- 23.- Tabor et al. Hepatitis B virus infection and primary hepatocellular carcinoma. *J Natl. Cancer Inst.* 58: 1197- 1200. 1977.
- 24.- Terplan, M. Hepatic granulomas of unknown cause presenting with fever. *Am. J Gastroenterology.* 55: 43. 1971.
- 25.- Wang, H. P. y C. E. Rogler. Deletions in human chromosome arms 11p and 13q in primary hepatocellular carcinomas. *Cell Gene* 48: 72-78. 1988.
- 26.- World Health Organization. "Prevention of liver cancer". WHO Tech. Report Ser 691: 8-9. 1988.