

## REPORTE DE CASO

### Carcinoma hepatocelular sobre enfermedad de hígado graso no alcohólico

#### Hepatocellular carcinoma on non alcoholic fatty liver

Arellano, Nelson<sup>1,2</sup>; Páez, Larisa<sup>2</sup>; Arellano, Carine<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Unidad de Trasplante Hepático, Hospital de Clínicas. Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Asunción. San Lorenzo, Paraguay

<sup>2</sup> Segunda Cátedra de Clínica Quirúrgica, Hospital de Clínicas. Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Asunción. San Lorenzo, Paraguay

---

## RESUMEN

El carcinoma hepatocelular (CHC) es la neoplasia maligna primaria del hígado más frecuente y está asociada en la mayoría de los casos a una cirrosis hepática previa o a una hepatopatía crónica independientemente de la etiología. En los países occidentales, la creciente epidemia de obesidad asociada es al origen de un aumento en la incidencia del CHC, como consecuencia de la aparición de una enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA). Se presenta el caso de una paciente de 46 años, de sexo femenino, con diagnóstico de una EHGNA portadora de un Síndrome Metabólico (SM) complicada con CHC tratada quirúrgicamente. La presentación de este caso clínico tiene como objetivo analizarla creciente problemática de salud pública que constituye el aumento en la incidencia de la obesidad y las complicaciones relacionadas de la EHGNA, transformándose actualmente en una de las causas principales del CHC y del Trasplante Hepático por cirrosis.

**Palabras Clave:** Carcinoma hepatocelular; hepatectomía; obesidad; esteatosis.

## ABSTRACT

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common primary malignancy of the liver and is associated in most cases with prior liver cirrhosis or chronic liver disease. In Western countries, the growing epidemic of obesity is the source of an increase incidence of HCC, as a consequence of the onset of a non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). We present the case of a 46-year-old female patient with a diagnosis of a NAFLD with a Metabolic Syndrome (MS) complicated by HCC treated surgically. With this clinical case we seek to highlight a growing problematic, the increase in the prevalence of obesity and with it the disease of non-alcoholic fatty liver, making it one of the leading cause of this hepatocellular carcinoma and Liver Transplant for cirrhosis.

**Keywords:** Hepatocellular carcinoma; Hepatectomy; Obesity; Steatosis

---

*Autor correspondiente:* Prof. Dr. Nelson Arellano, Jefe Unidad de Trasplante Hepático. Hospital de Clínicas. Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Asunción. San Lorenzo, Paraguay. Email: narellanodr@hotmail.fr

Fecha de recepción el 27 de Noviembre del 2018; aceptado el 21 de Diciembre del 2018.

## INTRODUCCION

El carcinoma hepatocelular es la neoplasia maligna primaria del hígado más frecuente y constituye la quinta causa de cáncer a nivel mundial, convirtiéndose en un problema de salud pública (1). En la mayoría de los casos (90-95%), el CHC se desarrolla en pacientes con cirrosis hepática hepatopatía crónica previa (2,3). La cirrosis hepática es un factor de riesgo conocido para el desarrollo del CHC, ya que la necroinflamación crónica seguida de los procesos regenerativos son al origen de mutaciones genéticas que llevarían finalmente al desarrollo de la célula tumoral (4). A pesar de lo anterior, existe un porcentaje de pacientes no cirróticos que desarrollan la enfermedad que varía entre un 10 y 55% (5).

La incidencia mundial de CHC es de aproximadamente 0.5 a un millón nuevos casos por año. En alrededor 80% de los casos la etiología de las hepatopatías están asociadas con el alcohol, infecciones por virus de la hepatitis B y C (6, 7).

En los países occidentales, la creciente epidemia de obesidad en el contexto de un Síndrome Metabólico es al origen de un aumento en la incidencia del carcinoma hepatocelular y de la cirrosis Hepática (8), a causa del desarrollo de la EHGNA, pudiendo considerarse ésta un verdadero estado pre-neoplásico. La incidencia del CHC pasó en siete años del 2,4% a 12,8%,

siguiendo la misma evolución geográfica que la obesidad (9).

La presentación de este caso clínico tiene como objetivo analizarla creciente problemática de salud pública que constituye el aumento de la incidencia de la obesidad y sus consecuencias a nivel hepático convirtiéndola en una de las causas preponderantes del carcinoma hepatocelular y del trasplante hepático.

## PRESENTACION CLINICA

Paciente de sexo femenino de 46 años de edad, portadora de un SM con obesidad Grado II (IMC 39,1), hipertensión arterial tratada y dislipidemia de más de dos décadas de evolución. Una ecografía abdominal es realizada en el contexto de dolores moderados inespecíficos de la fosa lumbar derecha, constatándose una hepatomegalia mayor en relaciona una lesión sólida de 19 cm de diámetro, de aspecto heterogéneo, que ocupa el hígado derecho (Flecha hepática de 25,4 cm), asociada a un hígado no tumoral de aspecto esteatosico. Al mes se agrega un dolor tipo puntada en hipocondrio derecho con irradiación escapular homolateral y náuseas. Al examen físico se palpa una tumoración en hipocondrio derecho, que se extiende a 14 cm. por debajo del reborde costal, a nivel de la línea medio-clavicular, dolorosa. La biología sanguínea muestra una alteración del hepatograma con patrón colestatico-citolitico y dislipidemia (Tabla 1).

**Tabla 1.** Valores laboratoriales pre quirúrgicos

ESTUDIOS	Valores al Ingreso
Glóbulos rojos	5.330.000/mm <sup>3</sup>
Glóbulos blancos	8860/mm <sup>3</sup>
Hemoglobina	14,40 g/dL
Hematocrito	42%
Bilirrubina Total	0,50 mg/dL
Bilirrubina Directa	0,10 mg/dL
Bilirrubina Indirecta	0,40 mg/dL
GOT	116 U/L
GPT	84 U/L
Gamma GT	154 U/L
FA	949 U/L
Glicemia	112mg/dL
Colesterol Total	305 mg/dL
Triglicéridos	416mg/dL
SUERO DESCRITO COMO LIPEMICO	

La Alfa feto proteína en sangre se encontraba aumentada a cuatro veces el valor normal (15,31 ng/mL) con demás marcadores tumorales (Ca19-9, CEA, Ca 125, Ca 15-3) dentro del rango.

La Tomografía Axial Computarizada con contraste confirmaba la presencia de una lesión de aspecto sólida, heterogénea, polilobulada que ocupa los segmentos V, VI, con infiltración de los segmentos VII y VIII midiendo aproximadamente 20 x 20 x 13 cm, con áreas de necrosis (Foto 1) asociada a otra lesión de 3 cm de diámetro del segmento VIII. El análisis radiológico dinámico mostraba un patrón característico de CHC, no se observa liquido en cavidad peritoneal, signos de carcinomatosis peritoneal, adenopatías lumboaorticas o en el hilio hepático, ni signos de cirrosis o hipertensión portal.

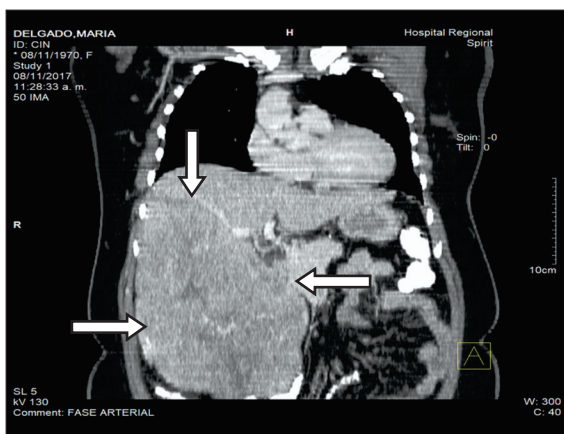


Foto 1. TAC con contraste. Voluminoso CHC del hígado derecho (Flechas)

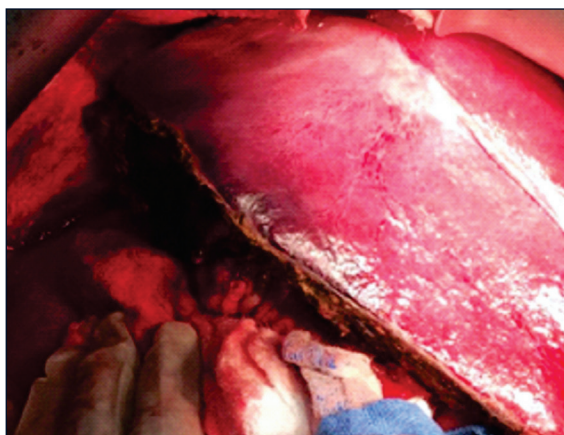


Foto 2. Fin de hepatectomía derecha. Aspecto de Esteatosis hepática

La resonancia magnética nuclear de abdomen confirma las mismas características radiológicas de las lesiones hepáticas derechas.

El diagnóstico pre operatorio fué el de un CHC bifocal sobre EHGNA, basados en la radiología dinámica y elevación de la AFP.

Se realiza una hepatectomía derecha anatómica + Colectomía en un hígado de aspecto esteatosico (Foto 2). La evolución post operatoria fue simple, con elevación momentánea de las enzimas hepáticas en el post operatorio inmediato (Figura 1).

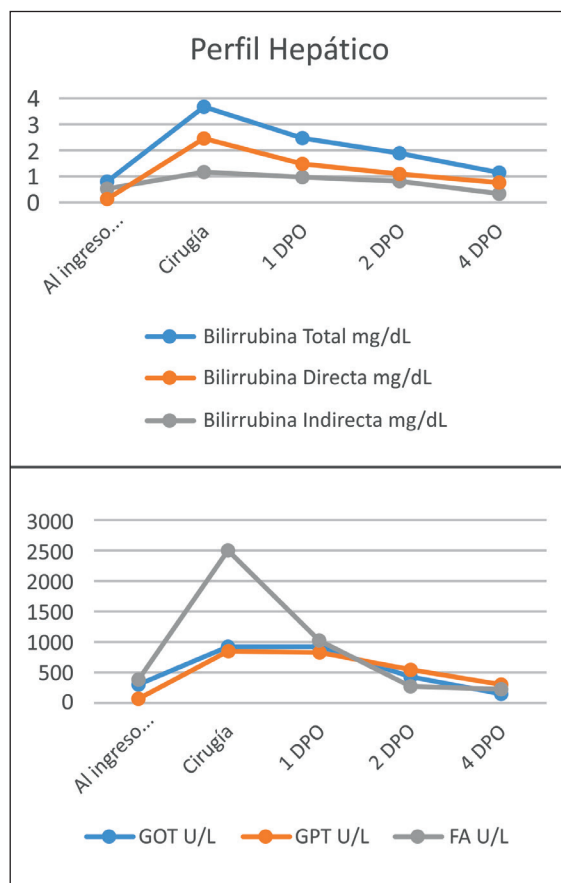


Figura 1. Perfil Hepático post operatorio

La anatomía patológica informa CHC de 19,5 cm de diámetro, tipo trabecular, moderadamente diferenciado, con focos de invasión vascular (linfática). Margen quirúrgico de resección y vesícula biliar sin evidencias de neoplasia. Infiltrado inflamatorio crónico focal y leve en espacios periportales, además de focos de esteatosis, no se observa cirrosis.

Luego de una estadía de 48 horas en la Unidad de Cuidados Intensivos, la paciente presenta como complicación una infección urinaria a *Klebsiella Neumoniae* BLEE.

## DISCUSION

La EHNGA abarca un espectro de enfermedades hepáticas crónicas que va desde la esteatosis hepática simple hasta la lesión e inflamación de las células hepáticas conocida como esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) pudiendo evolucionar a la cirrosis (8).

El diagnóstico de CHC en hígado no cirrótico se realiza en general en etapas avanzadas de la enfermedad, en el momento de volverse sintomáticas (dolor abdominal) que coincide con el caso presentado que sufría de una voluminosa lesión dolorosa (10).

La paciente tratada presentaba una colestásis-citolítica hepática, sin embargo, en general, al no tratarse de pacientes cirróticos, la analítica hepática puede mostrar anomalías, pero la funcionalidad es siempre mejor (11).

En cuanto a la AFP, nuestra paciente presentó una elevación de cuatro veces el valor normal, sin embargo hasta en un 60% de los pacientes puede ser negativa, no pudiendo utilizarse por ello como criterio diagnóstico (12).

Existe en la actualidad un aumento de la prevalencia de EHNGA, debido entre otras causas, al aumento del consumo de alimentos ultra-procesados hipercalóricos y al sedentarismo, alcanzando cifras de 31% en América del Sur, 32% en Medio Oriente, seguidos de Asia con 27% y EE.UU. con 24%, mientras que la prevalencia es más baja en África es de 14% y Europa muestra una prevalencia entre 23% -26% con variaciones en diferentes poblaciones europeas (13).

Según datos oficiales del ministerio de Salud

Pública y Bienestar Social en Paraguay, 2 de cada 3 adultos presentan sobrepeso u obesidad (58%), de éstos, 1 de cada 4 adultos (23%) presenta obesidad. La obesidad también afecta a los niños y adolescentes del país, 1 de cada 3 niños escolares y adolescentes presenta sobrepeso u obesidad (32%) (14).

Otro grupo afectado son las embarazadas, en donde prácticamente la mitad de las embarazadas del país presenta sobrepeso u obesidad y de éstas, 1 de cada 3 es obesa.

La EHNG está caracterizada por la excesiva acumulación hepática de grasa, asociada a la insulino-resistencia y definida por la presencia de esteatosis >5% de los hepatocitos (15).

Entre los pacientes que padecen de HGNA o EHNA, la enfermedad hepática es la tercera causa de óbito, representando el CHC la principal causa en estos pacientes (16, 17).

La EHNGA sin inflamación o cirrosis puede presentarse con CHC, como en el caso presentado, y estos tumores son generalmente menos agresivos (18, 19, 20).

El desarrollo de CHC en la EHNA implica la asociación de múltiples factores entre ellos una respuesta inflamatoria sistémica crónica de bajo grado, incremento del depósito de lípidos y lipotoxicidad, alteraciones genéticas, estrés oxidativo, obesidad, hiper-insulinemia y resistencia a la insulina así como una alteración de la microbiota intestinal (21,22).

La creciente incidencia de EHNGA / EHNA ha ocasionado un aumento dramático en la incidencia de CHC relacionada con EHNA.

Este aumento en la incidencia de CHC relacionado con EHNGA también ha afectado las tendencias en el trasplante de hígado. Un estudio de cohorte retrospectivo en EEUU de pacientes adultos con trasplante de hígado de 2002 a 2012 mostró un aumento de 4 veces de pacientes trasplantados por CHC relacionado con la EHNA en comparación con el aumento de 2 veces en el número de pacientes que se sometieron a trasplante por el CHC a causa del virus de la hepatitis C (21). Al mismo tiempo la EHNA se convirtió en la primera causa de trasplante de hígado en la mujer y en la segunda en el hombre en Estados Unidos (23).

## CONCLUSION

Debido al aumento sostenido de la obesidad se espera que la EHNA se convertirá en una de las principales causas de CHC en un futuro próximo. La evidencia reciente ha demostrado que una proporción significativa de pacientes con EHNA y EHNA progresan a CHC en ausencia de cirrosis. Si bien la resección y el trasplante de hígado representan opciones terapéuticas curativas en determinados candidatos, constituyen al mismo tiempo una causa de óbito importante, que se podría evitar con programas adecuados de educación. Actualmente, el CHC relacionado con la EHNA es la indicación de más rápido crecimiento para el trasplante de hígado por CHC. Se necesita implementar seguimientos efectivos y estrategias preventivas en pacientes portadores de EHNA no cirrótica, para reducir su impacto futuro.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Edwards BK, Brown ML, Wingo PA, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2002, featuring based population based trends in cancer treatment. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1407-1427
2. Torzilli A, Makuuchi M, Inoue K, Takayama T, Sakamoto Y, Sugawara Y et al. No mortality liver resection for hepatocellular carcinoma in cirrhotic and non cirrhotic patients. *Arch Surg*. 1999; 134: 984-992.
3. Bismuth H, Chiche L, Castaing D. Surgical treatment of hepatocellular carcinomas in noncirrhotic livers: experience with 68 liver resections. *World J Surg*. 1995; 19: 35-41.
4. Trevisani F, Frigerio M, Santi V, Grignaschi A, Bernardi M. Hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver: a reappraisal. *Digestive and Liver Disease*. 2010; 42: 341-347
5. Bernard PH, Blanc JF, Le Bail B, Ledinghen V, Rullier A, Balabaud C et al. Carcinome hépatocellulaire sur foie non cirrhotique: un regain d'intérêt. *Gastroenterol Clin Biol*. 1998; 22: 371-374.
6. El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2011;365:1118-27.
7. Ringelhan M, McKeating JA, Protzer U. Viral hepatitis and liver cancer. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2017;372:20160274
8. Siddique A, Kowdley KV. Insulin resistance and other metabolic risk factors in the pathogenesis of hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis* 2011;15:281-96.
9. White DL, Thrift AP, Kanwal F, Davila J, El-Serag HB. Incidence of hepatocellular carcinoma in all 50 United States, from 2000 through 2012. *Gastroenterology* 2017;152:812-20.e5.
10. Le Treut YP, Pons J, Hardwigsen J, Castellani P, Campan P, Hanna X et al. Carcinoma hépatocellulaire sur foie non

11. cirrhotique. Présentation d'une série de 77 patients opérés. *Chirurgie*. 1999; 124: 485-493.
12. Chang CH, Chau GY, Lui WY, Tsay SH, King KL, Wu CW. Long term results of hepatic resection for hepatocellular carcinoma originating from the non cirrhotic livers. *Arch Surg*. 2004; 139: 320-325.
13. Bismuth H, Chiche L, Castaing D. Surgical treatment of hepatocellular carcinomas in noncirrhotic livers: experience with 68 liver resections. *World J Surg*. 1995; 19: 35-41.
14. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-meta-analytic assessment of prevalence and outcomes. *Hepatology* 2016;64:73-84.
15. <https://www.mspbs.gov.py/portal/16292/dia-nacional-contra-la-obesidad-2-de-cada-3-paraguayos-tiene-exceso-de-peso.html>
16. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. European Association for the Study of the Liver (EASL), et al. *J Hepatology* 2016. Vol 64 1388-1402
17. Nagaoki Y, Hyogo H, Aikata H, Tanaka M, Naeshiro N, Nakahara T, Honda Y, Miyaki D, Kawaoka T, Takaki S, Hiramatsu A, Waki K, Imamura M, Kawakami Y, Takahashi S, Chayama K. Recent trend of clinical features in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology Res* 2012; 42: 368-375 [PMID: 22151896 DOI: 10.1111/j.1872-034X.2011.00929.x]
18. Yatsuji S, Hashimoto E, Tobarai M, Taniai M, Tokushige K, Shiratori K. Clinical features and outcomes of cirrhosis due to non-alcoholic steatohepatitis compared with cirrhosis caused by chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 248-254 [PMID: 19032450 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2008.05640.x]
19. Marrero JA, Fontana RJ, Su GL, Conjeevaram HS, Emick DM, Lok AS. NAFLD may be a common underlying liver disease in patients with hepatocellular carcinoma in the United States. *Hepatology* 2002; 36: 1349-1354 [PMID: 12447858 DOI: 10.1053/j.hep.2002.36939]
20. Guzman G, Brunt EM, Petrovic LM, Chejfec G, Layden TJ, Cotler SJ. Does nonalcoholic fatty liver disease predispose patients to hepatocellular carcinoma in the absence of cirrhosis? *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132: 1761-1766 [PMID: 18976012 DOI: 10.1043/1543-2165-132.11.1761]
21. Reddy SK, Steel JL, Chen HW, DeMateo DJ, Cardinal J, Behari J, Humar A, Marsh JW, Geller DA, Tsung A. Outcomes of curative treatment for hepatocellular cancer in nonalcoholic steatohepatitis versus hepatitis C and alcoholic liver disease. *Hepatology* 2012; 55: 1809-1819 [PMID: 22183968 DOI: 10.1002/hep.25536]
22. Jiang CM, Pu CW, Hou YH, Chen Z, Alanazy M, Hebbard L. Non alcoholic steatohepatitis a precursor for hepatocellular carcinoma development. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 16464-16473 [PMID: 25469014 DOI: 10.3748/wjg.v20.i44.1646]
23. Balsano C, Porcu C, Sideri S, Tavolaro S. Fat and hepatocellular carcinoma. *Hepatoma Res* 2018;4:38. <http://dx.doi.org/10.20517/2394-5079.2018.51>

23. NASH Leading Cause of Liver Transplant in Women: Updated Analysis of Indications For Liver Transplant and Ethnic and Gender Variances. Nouredin M, Authors Nouredin M1,2, Vipani A3, Bresee C4, Todo T5, Kim IK5, Alkhouri N6, Setiawan VW7, Tran T8,3, Ayoub WS8,3, Lu SC8,3, Klein AS5, Sundaram V8,3, Nissen NN5. *Am J Gastroenterol.* 2018. Nov;113(11):1649-1659