

DESCOMPENSACION AGUDA FATAL COMO FORMA DE PRESENTACION DE UN HEPATOCARCINOMA EN UN TRASPLANTADO RENAL CON HEPATITIS CRONICA B Y C ASINTOMATICA

EZEQUIEL RIDRUEJO¹, ALEJANDRA AVAGNINA², MARIO DAVALOS MICHEL³, OSCAR G. MANDO¹

¹Sección Hepatología, ³Sección Nefrología, Departamento de Medicina; ²Departamento de Patología, Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas (CEMIC), Buenos Aires

Resumen El hepatocarcinoma es un tumor primario que complica las hepatopatías crónicas y se asocia con cirrosis en el 80-90% de los casos. Un paciente trasplantado renal portador de una hepatitis crónica B y C es internado por presentar deterioro del estado general, deterioro de la función renal asociado a aumento de las transaminasas y de la fosfatasa alcalina con niveles muy elevados de α -fetoproteína. Desarrolló deterioro de la función renal, ascitis y peritonitis bacteriana espontánea. La TAC mostraba múltiples masas hepáticas. El paciente falleció 17 días después de comenzados los síntomas con encefalopatía hepática. Una biopsia *postmortem* confirmó el diagnóstico de cirrosis y hepatocarcinoma. Este reporte, como así algunos otros, nos muestra la evolución acelerada de las hepatopatías virales crónicas en los pacientes trasplantados renales y abre el interrogante sobre la conveniencia del trasplante renal y el adecuado seguimiento en los pacientes con hepatitis virales crónicas.

Palabras claves: hepatocarcinoma, trasplante renal, hepatitis viral crónica, descompensación hepática aguda

Abstract *Fatal acute hepatic failure with hepatocarcinoma presentation in a renal transplant with asymptomatic chronic B and C hepatitis.* Hepatocellular carcinoma is a primary tumor complicating liver disease, associated with cirrhosis in 80-90% of the cases. A kidney transplant recipient with chronic B and C viral hepatitis was admitted because of general malaise, renal function impairment and positive AST, ALT and alkaline phosphatase tests, and very high α -fetoprotein levels. Ascites, spontaneous bacterial peritonitis and renal failure developed. A CT showed multiple liver masses. Renal failure required hemodialysis. The patient died 17 days after the initial symptoms with hepatic encephalopathy. A postmortem liver biopsy confirmed the diagnosis of cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC). This report, as well as a few others, shows the accelerated evolution of chronic viral hepatitis in kidney transplant patients and questions the convenience of kidney transplantation and the adequate follow up in chronic viral hepatitis.

Key words: hepatocellular carcinoma, kidney transplant, chronic viral hepatitis, acute hepatic decompensation.

El hepatocarcinoma, tumor primario del hígado, es una de las complicaciones de las hepatopatías crónicas. En el 80-90% de los casos se presenta en el estadio de cirrosis. En la gran mayoría de los casos no se asocia a manifestaciones clínicas y se diagnostica a través del screening en pacientes de alto riesgo¹⁻⁴. Presentamos un paciente trasplantado renal portador de una hepatitis viral crónica asociada a la coinfección por los virus de las hepatitis B y C, que presenta descompensación hepática aguda fatal como forma de presentación de un hepatocarcinoma.

Caso clínico

Paciente de 44 años, sexo masculino, con antecedentes de insuficiencia renal crónica por una glomerulonefritis extracapilar diagnosticada en 1985 que comienza hemodiálisis trisemanal en 1985. En 1988 presenta una hepatitis B aguda que evoluciona a la cronicidad. Se realiza en 1989 una PBH con diagnóstico de hepatitis crónica activa. En 1991 recibe un trasplante renal de un donante cadavérico. En la evaluación pretrasplante presentaba HBsAg positivo, antiHBs negativo, HBeAg positivo, antiHBe negativo, antiHBe positivo, antiHCV positivo con transaminasas que oscilan entre valores normales y levemente aumentados (TGP 35-45 UI/L). El paciente evoluciona favorablemente con triple terapia inmunosupresora (prednisona, ciclosporina y azatioprina), sin presentar complicaciones.

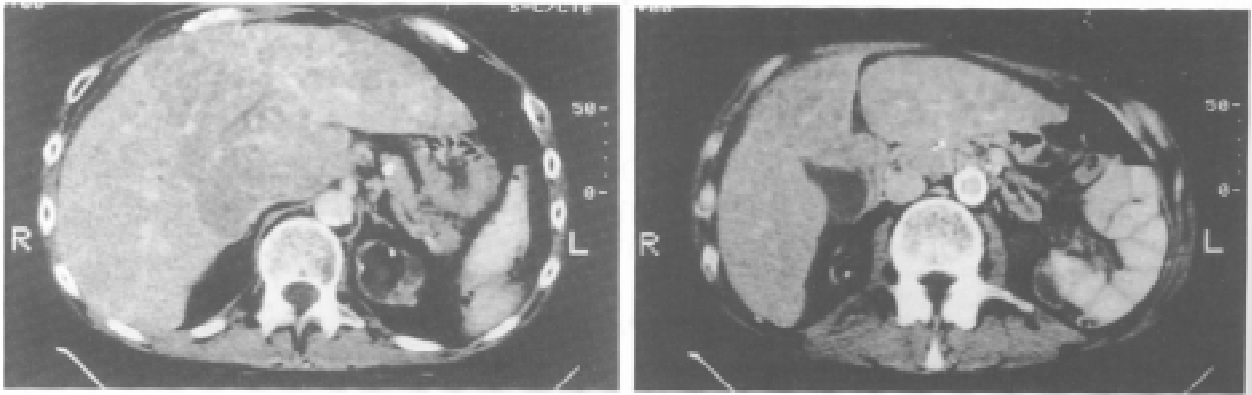
En febrero de 2000 concurre a la consulta para su control habitual y se le realiza una ecografía abdominal, que es informada como normal. Presenta antiHCV positivo con PCR negativa, HBsAg positivo, antiHBs negativo, HBeAg positivo,

Recibido: 27-III-2001

Aceptado: 20-VII-2001

Dirección postal: Dr. Ezequiel Ridruejo, Las Heras 2939, 1425 Buenos Aires, Argentina.
Fax: (54-11) 4809-1980.

e-mail: eridruejo@cemic.edu.ar



Figs. 1 y 2.— TAC de abdomen donde se observan múltiples imágenes heterogéneas, hipodensas que comprometen ambos lóbulos hepáticos

antiHBe negativo con un DNA viral positivo con una carga viral $>4\,000\,000$ copias/ml (log >7.6).

En el control del 2 de mayo de 2000 presenta aumento de TGO, TGP y FAL (ver Tabla); a esto se le asocia pérdida de peso (8 kg en 2 meses) y dolor en hipocondrio derecho. Se le realiza una ecografía abdominal el 6 de mayo donde se informa hepatomegalia moderada con múltiples masas hiperecogénicas sin ascitis. Es internado el 12 de mayo por presentar dolor severo en hipocondrio derecho, vómitos y deterioro de la función renal (clearance de creatinina 21 ml/min asociado a hiponatremia e hiperkalemia). Al examen físico presentaba hepatomegalia dolorosa (10 cm por debajo del reborde costal), circulación colateral en la pared abdominal y edema 2-3/6 en miembros inferiores. Se le realizan análisis de laboratorio (ver Tabla) y una TAC de abdomen y pelvis donde se informa un hígado con múltiples imágenes nodulares y ascitis (Figuras 1 y 2). Presentaba un dosaje de α -fetoproteína

>20000 UI/L (V.N <10 UI/L). Por ecografía se confirma la presencia de ascitis y se le realiza una paracentesis diagnóstica con un recuento de 2000 polimorfonucleares con un gradiente de albúmina >1.1 g/dl (3.2 g/dl); ecográficamente, el riñón trasplantado no presentaba complicaciones. Con diagnóstico de peritonitis bacteriana espontánea comienza tratamiento empírico con cefotaxime 2g IV/d (dosis ajustada a su función renal); posteriormente, en el cultivo de líquido ascítico, desarrolla un *Streptococcus salivarius*. El 13 de mayo por presentar oliguria (<500 ml/24hs) y sobrecarga de volumen sin respuesta al tratamiento con dosis máximas de furosemida, comienza con hemodiálisis.

Con el diagnóstico clínico de hepatocarcinoma (enfermedad predisponente, imágenes compatibles y α -fetoproteína muy elevada), se evalúan las posibilidades terapéuticas¹⁷. Se descarta la cirugía por el tamaño tumoral y la escasa reserva hepática. Se plantea realizar quimioembolización, como tratamiento

TABLA 1.— Pruebas de laboratorio: valores hallados

Fecha	5/2/00	3/4/00	2/5/00	12/5/00	15/5/00	16/5/00	17/5/00
Hto (%)	34.7	34.6	33.2	29.3	24.1	21.6	21.2
Hgb (g/dl)	12.5	12.1	12.2	10.6	8.6	7.6	7.1
Leucocitos (cels/mm ³)	9400	8450	7100	6100	6400	6000	5500
Plaquetas (cels/mm ³)	168000	200000	248000	294000	192000	181000	212000
Urea (mg/dl)	97	192	152	303	169	146	179
Creatinina (mg/dl)	2.1	2.4	2.4	3.78	2.4	2.58	3.15
Na (mEq/l)	136	137	136	129	133	133	132
K (mEq/l)	4.7	5.4	6.5	6.4	4.7	4.9	5.5
Bilirrubina total (mg/dl)	0.2	0.54	0.55	1.7	1.8	2.6	2
% bilirrubina directa	28	28	28	72	58	64	70
Proteínas totales (g/dl)	6	7.2	7.1	6.9	6	6.5	5.5
Albumina (g/dl)	3.8	3.8	3.5	3.3	2.8	2.9	2.5
TGO (UI/L)	24	44	143	104	224	230	211
TGP (UI/L)	19	30	75	64	65	84	78
FAL (UI/L)	139	287	1116	1201	1091	1369	1016
Tiempo de Quick (%)	75		72	64	67	65	54

Valores de laboratorio: valores normales: TGO <23 UI/L, TGP <25 UI/L, FAL <207 UI/L.

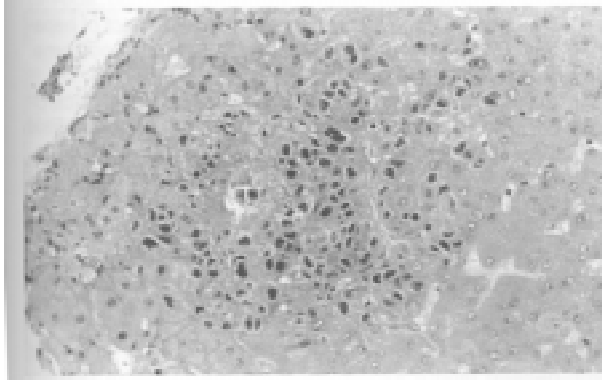


Fig. 3.— Nódulo cirrótico con infiltración parcial por el hepatocarcinoma (en el centro de la microfotografía). Las células se disponen formando trabéculas. (HE, 100X)

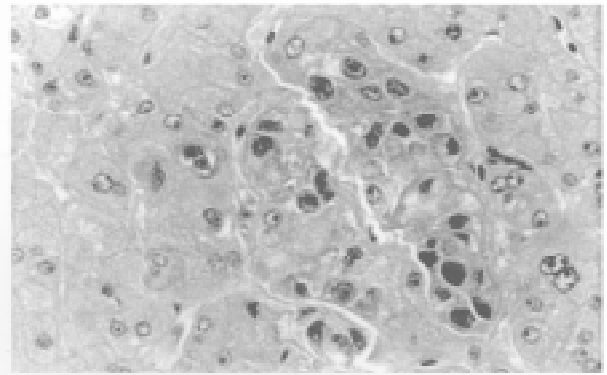


Fig. 4.— Nidos centrales de hepatocitos neoplásicos con marcada anisonucleosis y macronucleólos. Los hepatocitos de la periferia de la microfotografía son normales. (HE, 400X)

paliativo del dolor; este procedimiento también es desechado por el mal estado clínico del paciente.

Evoluciona en forma desfavorable presentando deterioro de la función renal y anuria; encefalopatía hepática (flapping, estupor y finalmente, coma). Recibe tratamiento paliativo sintomático. Fallece el día 19 de mayo luego de 17 días de comenzadas las alteraciones del laboratorio y los síntomas. Se realizó una biopsia hepática postmortem que mostraba un hepatocarcinoma constituido por hepatocitos con marcado pleomorfismo nuclear, con un patrón de crecimiento trabecular. El parénquima hepático no tumoral mostraba una cirrosis con leve actividad inflamatoria con un Score de Knodell modificado de 5 (1-1-3)/4. El estudio inmunohistoquímico demostró positividad de las células neoplásicas con queratina CAM 5.2, vimentina, alfa-fetoproteína y CEA policlonal (patrón canalicular). Este patrón inmunohistoquímico confirma que se trataba de un hepatocarcinoma. (Fig. 3, 4).

Discusión

El riesgo de desarrollar un hepatocarcinoma (HCC) es mayor en los pacientes que presentan una hepatopatía crónica que en aquellos que no la tienen. Las hepatitis virales crónicas serían las que presentan mayor riesgo de desarrollar un HCC. La incidencia de HCC en las hepatitis crónicas por HCV es de 10.4% y en las asociadas a HBV es de 3.9%. Si bien se cree que el HCC se presenta solo en un hígado cirrótico, 7.7% de los tumores asociados a HCV y 40% de los asociados a HBV se presentan en hígados no cirróticos^{1,3}. Dado el alto riesgo que presentan estos pacientes es que se recomienda realizar un screening bianual con dosaje de α -fetoproteína y ecografía hepática⁴.

En los pacientes en diálisis y trasplantados renales la prevalencia de hepatitis crónicas por HCV y HBV es mucho mayor que en la población general: varía según los estudios entre el 10 al 50%. Últimamente se ha planteado si la evolución de los pacientes infectados es peor, en términos de sobrevida y de pérdida del injerto renal,

que aquellos no infectados⁵⁻⁹. En los pacientes trasplantados renales el HCC puede asociarse a infecciones virales crónicas o no. Si bien la incidencia de esta complicación en este grupo de pacientes es mayor que en la población general, se desconoce si es mayor que en los pacientes portadores de una infección viral crónica sin un trasplante renal¹⁰⁻¹².

En la literatura podemos encontrar reportes aislados de HCC primarios no asociados a hepatopatía previa que se presentaron como fallas hepáticas fulminantes^{13, 14}. En los pacientes con hepatopatías previas se han descrito fallas hepáticas agudas asociadas a HCC luego de diversos procedimientos terapéuticos en pacientes con escasa reserva hepática^{15, 16}. Este paciente presentó falla hepática aguda como debut de un hepatocarcinoma. Previo a la manifestación actual el paciente presentaba una hepatitis viral crónica sin estigmas clínicos de enfermedad hepática crónica. Este caso presenta muchos puntos de interés:

- Forma atípica y extremadamente infrecuente de presentación de un HCC, por la manifestación clínica y por la extensión inicial del tumor que impidió cualquier tratamiento.
- Rápida evolución de la enfermedad hepática: 12 años desde la hepatitis aguda hasta el desarrollo de una cirrosis y un HCC, cuando habitualmente este período es de aproximadamente 30 años.
- Pérdida del injerto renal por una enfermedad extrarrenal.

Este caso plantea varios interrogantes que se suman a las discusiones planteadas sobre la evolución de los pacientes trasplantados renales portadores de una hepatitis viral crónica¹⁰⁻¹². En este grupo de pacientes:

- ¿Evolucionan las hepatitis, más rápidamente a la cirrosis?
- ¿Es mayor la incidencia de HCC?

- ¿Es peor la evolución del HCC?
- ¿Son aplicables recomendaciones actuales de screening de HCC en la población general?
- ¿Es peor la evolución de la hepatitis en un trasplantado renal, que en un paciente no trasplantado?

Estas preguntas actualmente no tienen respuestas. Es necesario conocer la historia natural de las hepatitis virales crónicas en los pacientes en diálisis y trasplantados renales para poder responderla. Esto sería de gran importancia ya que podría cambiar los criterios de selección de los candidatos a recibir un injerto renal.

Bibliografía

1. Di Bisceglie AM, Carithers Jr, RL, Gores GJ. Hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1998; 28:1161-5.
2. Schafer DF, Sorrell MF. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 1999; 353: 1253-7.
3. Martín P. Hepatocellular carcinoma: risk factors and natural history. *Liver Transpl Surg* 1998; 4 (suppl 1): S87-S91.
4. Collier J, Sherman M. Screening for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1998; 27: 273-8.
5. Pereira BJJ, Levey AS. Hepatitis C infection in dialysis and renal transplantation. *Kidney Int* 1997; 51: 981-9.
6. Vosnides GG. Hepatitis C in renal transplantation. *Kidney Int* 1997; 52: 843-61.
7. Pereira BJJ. Renal transplantation in patients positive for hepatitis B or C (con). *Transplant Proc* 1998; 30: 2070-2.
8. Morales JM. Renal transplantation in patients positive for hepatitis B or C (pro). *Transplant Proc* 1998; 30: 2064-9.
9. Mathurin P, Mouquet C, Poynard T et al. Impact of hepatitis B and C on kidney transplantation outcome. *Hepatology* 1999; 29: 257-63.
10. Lai MK, Huang CC, Chu SH, et al. Hepatocellular carcinoma in renal transplantation recipients. *Transplant Proc* 1994; 26: 1979-80.
11. Jeng LB, Huang CC, Lai MK, et al. Hepatocellular carcinoma after kidney transplantation. *Transplant Proc* 1999; 31: 1273-4.
12. Saeian K, Franco J, Komorowski RA, et al. Hepatocellular carcinoma after renal transplantation in the absence of cirrhosis or viral hepatitis: a case series. *Liver Transpl Surg* 1999; 5: 46-9.
13. Mas MR, Simsek I, Can C, Ateskan U, et al. Fulminant hepatic failure as the initial manifestation of primary hepatocellular carcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12: 575-8.
14. Levy LJ, Swinburne LM, Boulton RP, et al. Primary hepatocellular carcinoma presenting as fulminant hepatic failure in a young woman. *Postgrad Med J* 1986; 62: 1135-7.
15. Katsushima S, Inokuma T, Oi H, et al. Acute hepatic failure following transcatheter arterial embolization for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Digestion* 1997; 58: 189-95.
16. Shirabe K, Shimada M, Gion T, et al. Postoperative liver failure after major hepatic resection for hepatocellular carcinoma in the modern era with special reference to remnant liver volume. *J Am Coll Surg* 1999; 188: 304-9.
17. Torzilli G, Minagawa M, Takayama T et al. Accurate preoperative evaluation of liver mass lesions without fine-needle biopsy. *Hepatology* 1999; 30: 889-93.

Lejos de abatirse el investigador novicio ante las grandes autoridades de la Ciencia, debe saber que su destino, por ley cruel, pero ineluctable, es crecer un poco a costa de la reputación de las mismas. Pocos serán los que, habiendo inaugurado con alguna fortuna sus exploraciones científicas, no se hayan visto obligados a quebrantar y disminuir algo el pedestal de algún ídolo histórico o contemporáneo. A guisa de ejemplos clásicos, recordemos a Galileo refutando a Aristóteles en lo tocante a la gravitación; a Copérnico arruinando el sistema del mundo de Ptolomeo; a Lavoisier reduciendo a la nada la concepción de Stahl acerca del flogístico; a Virchow refutando la generación espontánea de las células, supuestas por Schwann, Schleiden y Robin. Tan general e imperativa es esta ley, que se acredita en todos los dominios de la Ciencia y alcanza hasta los más humildes investigadores.

Santiago Ramón y Caja (1852-1934)

Reglas y Consejos sobre Investigación Científica. Los tónicos de la voluntad. Madrid, 1935, p 32