

### CARCINOMA HEPATOCALULAR EM PORTADOR DO VÍRUS INATIVO DA HEPATITE B<sup>1</sup>

HEPATOCELLULAR CARCINOMA IN CARRIER OF THE HEPATITIS B INACTIVE VIRUS

Simone Regina Souza da Silva CONDE<sup>2</sup>, Manoel do Carmo Pereira SOARES<sup>3</sup>, Geraldo ISHAK<sup>4</sup>,  
Paulo Pimentel ASSUMPCÃO<sup>4</sup> e Sâmia DEMACHIK<sup>5</sup>

#### RESUMO

**Objetivo:** relatar o caso clínico de uma paciente, cronicamente, infectada pelo VHB, residente na região Amazônica, acometida de CHC e sua evolução após tratamento cirúrgico. **Relato do Caso:** paciente feminina, 46 anos, procedente de Medicilândia, interior do Pará, atendida com queixa de tumoração, não dolorosa, em hipocôndrio direito, confirmada pelo exame físico que demonstrava aumento do lobo hepático direito, há 12 cm do RCD, endurecida e irregular. As alterações laboratoriais se restringiram à anemia normocítica, normocrômica e alfafetoproteína (AFP) acima de 480 ng/dL. A sorologia das hepatites virais foi positiva para o HBsAg e anti-HBc total, além de HBeAg, anti-HD e anti-HCV negativos e DNA-VHB por PCR abaixo de 1.000 cópias/mL. A avaliação tomográfica evidenciou massa tumoral única, ocupando extensa área do lobo hepático direito (LHD). Decidido pelo tratamento cirúrgico, sendo procedida a ressecção dos segmentos V, VI e parte do VII hepáticos com margem de segurança de 5 cm, associada à colecistectomia. A histopatologia da peça cirúrgica diagnosticou carcinoma hepatocelular medindo 13,0 x 12,0 x 11, 0 cm e fígado peri-neoplásico não cirrótico. A paciente recebeu alta hospitalar após 12 dias de internação, em bom estado geral. **Considerações finais:** os pacientes portadores inativos do VHB apresentam alto risco de desenvolvimento de CHC em relação à população geral, sendo necessário sua triagem e o seu reconhecimento precoce possibilita tratamento curativo.

**DESCRITORES:** carcinoma hepatocelular, hepatite B crônica, inativo

#### INTRODUÇÃO

A infecção pelo vírus da hepatite B (VHB) apresenta distribuição universal, reconhecendo-se a existência de 350 milhões de portadores crônicos, sendo responsável por um milhão de óbitos por ano<sup>1</sup>. O estudo da história natural da hepatite B evidenciou manifestações clínicas variáveis, na dependência de fatores relacionados ao hospedeiro e ao próprio vírus, sendo descritos quadros agudos assintomáticos ou oligossintomáticos ou ictericos, possibilidade de hepatite fulminante, cronificação e desenvolvimento de portadores inativos, cirrose hepática e carcinoma hepatocelular (CHC)<sup>2,3</sup>.

O carcinoma hepatocelular (CHC) é associado à infecção pelo VHB em até 60% dos casos, na dependência do perfil de endemicidade para esta infecção<sup>4,5,6,7,8,9,10</sup>, sendo maior nos países asiáticos.

Está associado com uma lesão hepática mais severa, com incidência anual de 0,1% nos portadores inativos, 1% nos pacientes com hepatite crônica e 3 a 10% nos cirróticos<sup>11</sup>. No Brasil, após inquérito nacional, estimou-se a prevalência da infecção pelo VHB em 39,4% dos casos, seguido pelo VHC em 21,1%<sup>12</sup>. Entre os Estados de maior frequência destacam-se o Pará, Bahia, Minas Gerais, Espírito Santo e São Paulo. Em uma população da Amazônia oriental, de 36 casos de CHC estudados, foram encontrados marcadores sorológicos de infecção pelo VHB em 88,9%.

#### OBJETIVO

Relatar um caso de CHC em paciente portadora inativa da infecção crônica do VHB, procedente da Amazônia oriental, no Estado do Pará e sua evolução favorável após tratamento cirúrgico.

Recebido em 15.03.2006 - Aprovado em 28.06.2006

<sup>1</sup>Trabalho realizado nos Hospitais de Ensino Santa Casa de Misericórdia do Pará e Hospital Universitário João de Barros Barreto

<sup>2</sup>Médica e Professora Assistente de Clínica Médica da UFPA

<sup>3</sup>Médico Virologista do Instituto Evandro Chagas

<sup>4</sup>Médicos Cirurgiões e Professores Assistentes da UFPA

<sup>5</sup>Médica Patologista e Professora Assistente da UFPA

## RELATO DO CASO

A partir dos dados primários oriundos do prontuário médico de número 190.905 do Hospital da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará (FSCMPA), foram retirados os dados epidemiológicos, clínicos, laboratoriais, radiológicos e histopatológicos da paciente acompanhada no Programa de Hepatopatias Crônicas da FSCMPA.

Os exames sorológicos e de Biologia molecular foram realizados no Laboratório de hepatites do Instituto Evandro Chagas, sendo utilizados *kits* comerciais para os testes das hepatites B, C e D, imunoenzimáticos, tipo ELISA (Organon Teknika®, Holanda; Abbott®, E.U.A.; Ortho Clinical Diagnostics®, Alemanha). Para a pesquisa qualitativa e quantitativa do DNA-HBV utilizaram-se *kits* do laboratório Roche® (AMPLICOR HBV MONITOR™), que utiliza a PCR para a amplificação e hibridização do DNA.

A análise histopatológica da peça cirúrgica foi realizada no Laboratório de Patologia da Universidade Federal do Pará (UFPA), obedecendo à rotina do serviço, sendo submetido às colorações de hematoxilina-eosina (HE), cromotrope azul de anilina (CAB), reticulina de Gomori e orceína de Shikata.

Paciente feminina, 46 anos, parda, solteira, do lar, natural de Bragança, procedente de Medicilândia (interior do Pará), procurou atendimento médico no ambulatório do Grupo do Fígado da FSCMPA, fevereiro de 2004.

Relatava dor abdominal difusa e aparecimento de tumoração de crescimento progressivo, há cinco meses, em hipocôndrio direito. Negava outros sinais ou sintomas.

Não possuía antecedentes mórbidos pessoais e familiares importantes, exceto alguns episódios de malária, sendo o último há sete anos. Negava etilismo, tabagismo, uso de drogas ilícitas, tatuagens ou promiscuidade sexual. Uso de chás caseiros como boldo, pariri e capim-santo.

Morava em casa de madeira, consumindo água de poço, banheiro fora com fossa negra. Criação de galinhas e patos.

Ao exame físico, em regular estado geral, hipocorada +/-, anictérica, afebril, eupneica, sem edemas, ausência de linfadenomegalias palpáveis. Aparelhos cardíaco-vascular e pulmonar sem alterações. PA:120 x 70 mmHg. Abdome: abaulado em hipocôndrio direito, hepatomegalia há 8 cm do rebordo costal direito, endurecida, irregular e dolorosa à palpação.

Procedeu-se a internação para investigação diagnóstica. Os exames hematológicos e bioquímicos

(quadros 1 e 2) demonstravam elevação discreta de fosfatase alcalina e altos títulos de AFP, sendo normais os demais testes hepáticos.

**Quadro 1** - Exames hematológicos pré e pós-operatório.

Data	He cél/mm <sup>3</sup>	Hb g/dl	Leuc cél/mm <sup>3</sup>	Plaq cél/mm <sup>3</sup>
Fev 2004	3.900.000	12,7	5.200	260.000
Jun 2005	4.100.000	10,7	6.100	250.000

He: hemácias; Hb: hemoglobina; Leuc: leucocitos; Plaq: plaquetas

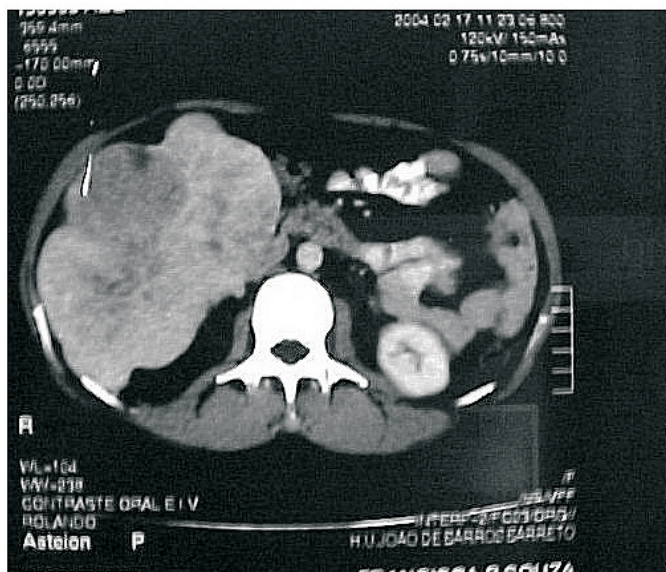
A ultrassonografia revelou massa sólida, hipocóica, heterogêneo, contornos lobulados, desvio grosseiro dos vasos intra-hepáticos, de vesícula biliar e rim direito, ocupando a totalidade de lobo

**Quadro 2** - Exames bioquímicos pré e pós-operatório

Data	AP %	AST UI/ml	ALT UI/ml	GGT UI/ml	FA UI/ml	BT mg/dl
Fev 2004	87	30	18	25	71	0,7
Jun 2005	227	23	15	24	95	0,8

AP: atividade protrobínica; AST: aspartato aminotransferase; ALT: alanino transferase; GGT: gama GT; FA: fosfatase alcalina; BT: bilirrubinas totais; AFP: alfafetoproteína.

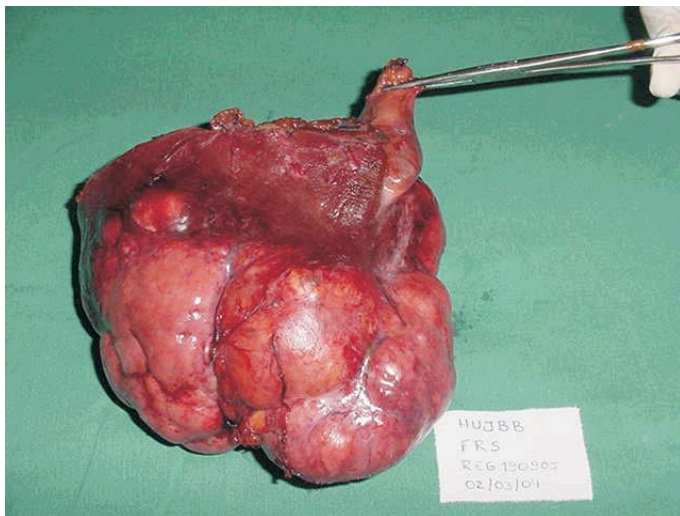
O exame tomográfico (figura 1), também concluiu pela presença de extensa massa de ecogenicidade mista, ocupando segmentos hepáticos V, VI e VII, de limites mal definidos.



**Figura 1** - Tomografia computadorizada de abdome com contraste, evidenciando massa tumoral ocupando segmentos V, VI e VII do lobo hepático direito.

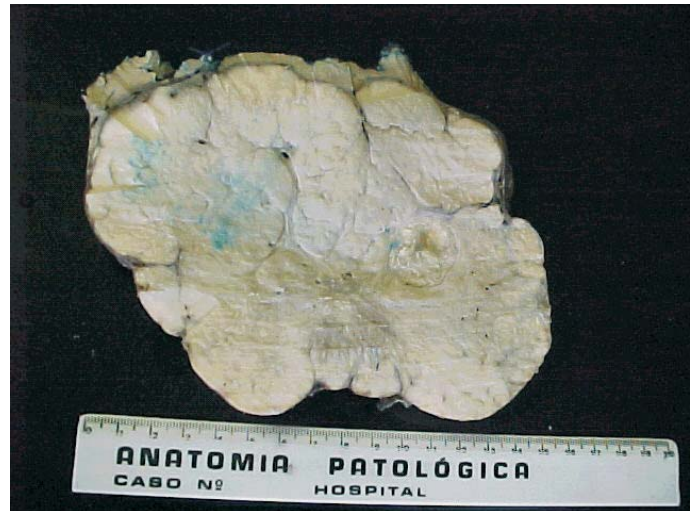
A sorologia das hepatites virais foi positiva para o HBsAg, anti-HBc total e anti-HBe, negativa para HBeAg, anti-HD e anti-HCV. A pesquisa quantitativa do DNA-VHB foi menor que 1.000 cópias/mL.

Optado, então, por tratamento cirúrgico, sendo realizado hepatectomia dos segmentos V, VI e VIII, além de colecistectomia (figura 2), e encaminhada a peça cirúrgica para exame histopatológico. O exame macroscópico (figura 3) revelou massa tumoral multinodulada, coloração pardo-clara, com áreas vermelhas-vinhasas, consistência macia, medindo 13,0 x 12,0 x 11,0, distando da margem cruenta de ressecção em 3,0 cm. Acompanhava-se a vesícula biliar, sem particularidades e sem cálculos.

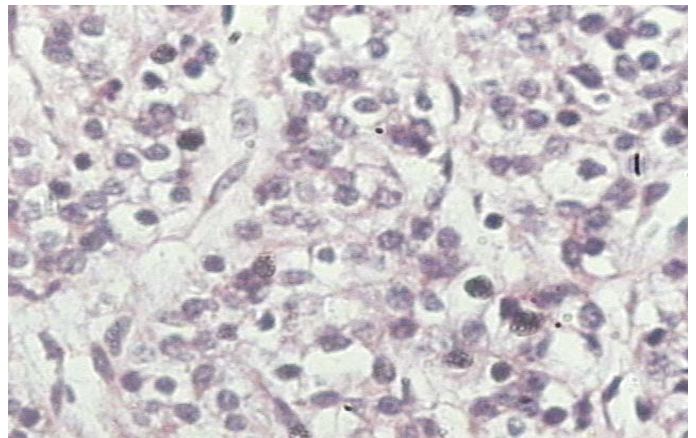


**Figura 2** - Peça cirúrgica demonstrando segmentos V, VI e parte do VII do fígado e vesícula biliar.

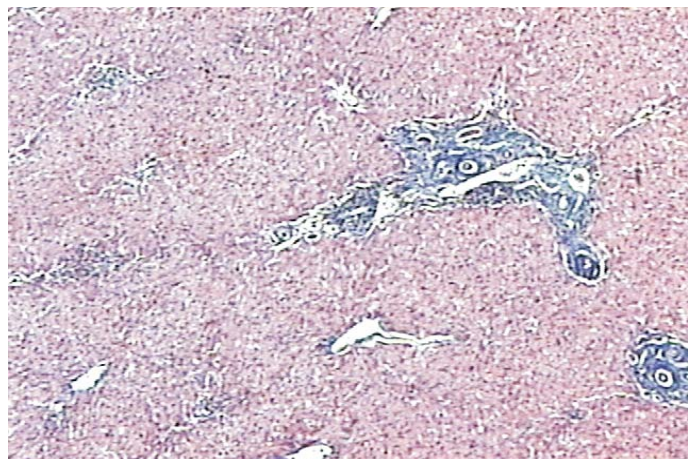
Na microscopia (figuras 4 e 5), os cortes histológicos demonstram neoplasia epitelial formada por trabéculas ou grupamentos compactos de células poligonais com núcleos vesiculares, nucléolos proeminentes e citoplasma finamente granulares e levemente basófilos. Há formação de células com núcleos hipercromáticos, com perda da relação núcleo-citoplasmática. Notam-se ainda áreas com células de citoplasma claro. Há focos de necrose. Concluiu-se, portanto de se tratar de carcinoma hepatocelular, fígado peri-neoplásico não cirrótico e vesícula biliar sem alterações significativas.



**Figura 3**- Aspecto macroscópico revelando segmento hepático com massa tumoral medindo 15,0 x 13,0 x 11,0, parda-clara com áreas amareladas.



**Figura 4** - Corte histológico do carcinoma, células com núcleos atípicos, dispostos e trabéculas (HE, 400 x)



**Figura 5** - Corte histológico do fígado não cirrótico, com arquitetura preservada (CAB, 100 x)

Após o procedimento, a paciente evoluiu, satisfatoriamente, recebendo alta hospitalar em boas condições clínicas, sendo acompanhada até os dias atuais, ambulatorialmente, com os exames bioquímicos (quadros 1 e 2) e tomográficos.

## DISCUSSÃO

A incidência de CHC está diretamente relacionada com as infecções crônicas pelo VHB e VHC. No Brasil, Gonçalves *et. al.*<sup>12</sup> através de um inquérito epidemiológico em oito Estados da Federação 11, associaram a presença da neoplasia com VHB em 41,6% e com o VHC, em 26,9%.

Na Amazônia, área considerada endêmica do VHB<sup>13, 14</sup>, os poucos relatos sobre o assunto conferem uma forte associação da positividade dos marcadores para hepatite B e o CHC, em até 88% dos casos<sup>15</sup>.

No caso relatado, a paciente era procedente da Amazônia oriental, porém sem nenhuma investigação prévia ou sintomatologia relacionada com cronicidade do VHB. A idade de 46 anos é compatível com trabalhos oriundos da África<sup>5</sup>, entretanto menor do que a média nacional, que é de 55,9 anos<sup>12</sup>. Ressalta-se que em praticamente todas as casuísticas, há predisposição maior do sexo masculino, numa frequência em torno de 3:1<sup>12</sup>.

Este quadro se destaca pela presença de tumoração hepática volumosa, sem contudo trazer uma sintomatologia importante, exceto dor discreta e abaulamento abdominal e sem nenhum estigma de doença hepática crônica.

A paciente, apesar de ser portadora crônica do HBsAg, não apresentava sinais de replicação viral, conferido pela negatividade do HBeAg e carga viral indetectável, além de não possuir sinais de evolução cirrogênica. Seus testes hepáticos eram normais, tanto os de síntese quanto os de atividade inflamatória e a histopatologia do fígado não tumoral mostrou ausência de cirrose.

O CHC é considerado uma complicação tardia da cirrose<sup>16</sup>, estando presente em mais de 90% dos casos<sup>17</sup>. Entretanto, sabe-se que o portador inativo do VHB possui 200 vezes mais chance de evoluir para carcinoma hepatocelular do que a população geral, devendo, portanto, ser monitorado periodicamente para

detectar possíveis exacerbações ou evolução neoplásica<sup>2</sup>.

O termo portador inativo é empregado àquele portador crônico do HBsAg, porém com HBeAg negativo, anti-HBe positivo e carga viral abaixo de 100.000 cópias, transaminases persistentemente normais e histopatologia sem sinais de infecção ativa ou cirrose<sup>18</sup>.

Nesse caso, chama atenção o nível elevado de AFP, compatível com o quadro de CHC, onde na maioria dos casos se observa aumento superior a 400 ng/dl<sup>19</sup>. Contudo, em 15 a 20% ela pode estar normal, além de se elevar e manter níveis flutuantes inferiores a 200 ng/dl, em hepatite crônica e cirrose, principalmente pelo VHB, sem haver CHC<sup>17</sup>.

A escolha do tratamento e avaliação do prognóstico se baseiam em algumas variáveis que incluem além do sistema TNM a função hepatocelular, confirmando a importância da função hepática na sobrevida do paciente<sup>20</sup>.

Entre as opções terapêuticas ditas curativas destacam-se a ressecção cirúrgica, o transplante hepático, embolização arterial e quimioembolização, todos com suas respectivas indicações e seus diferentes tipos de resposta<sup>17</sup>.

A terapêutica escolhida se baseou pela possibilidade de ressecção, não haver sinais de metástases e se tratar de paciente com ausência de cirrose.

Por fim, ressalta-se a importância do *screening* para o CHC, o qual é extremamente controverso como fazê-lo, porém existe inclinação à realização de exames seriados de ultrassonografia abdominal e AFP, principalmente nos pacientes de alto risco de desenvolvê-lo.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O CHC é uma complicação grave na história natural da infecção crônica do VHB, mesmo nos pacientes ditos portadores inativos. O diagnóstico da infecção em áreas endêmicas permitirá um correto acompanhamento dos pacientes afetados, o qual deve incluir a investigação da transformação neoplásica hepática.

## SUMMARY

### HEPATOCELLULAR CARCINOMA IN INACTIVE CARRIER OF THE HEPATITIS B VIRUS

Simone Regina Souza da Silva CONDE, Manoel do Carmo Pereira SOARES, Geraldo ISHAK, Paulo Pimentel ASSUMPCÃO e Sâmia DEMACHIK

**Objective:** to report a clinical case of a chronically infected patient with HBV who developed HCC coming from Brazilian Amazonian. **Case report:** female, 46 years old, coming from Medicilândia, country city of Para State, complaining of a painless mass sited at right hypochondrium confirmed by physical examination that demonstrated an enlargement of right hepatic lobe palpable 12 cm below the right costal margin with a hard and irregular surface. The laboratorial finds were normocytic and normocromic anemia and alfa fetal protein more than 480 ng/dl. HBsAg and anti-HBc markers were positives but HBeAg, anti-HD e anti-HCV were negatives. DNA-HBV was lower than 1000 copies/ml. Tomography showed single mass occupying an important area of the right lobe of liver. The surgical intervention was indicated and resection of V, VI and part of VII hepatic segments with a security surgical margin of 5 cm plus cholecystectomy were performed. The histopathological examination diagnosed hepatocellular carcinoma with 13,0 x 12,0 x 11,0 cm in dimensions and liver parenchyma rounding the neoplasm did not show signs of cirrhosis. The hospital stay was 12 days and the patient leaved the hospital presenting good general state. **Final considerations:** inactive carriers of HBV present higher risk of development of HCC than healthy population and screening with an early diagnosis could make possible curative treatment.

**Kew-Words:** hepatocellular carcinoma; hepatitis chronic B; inactive carriers.

#### REFERÊNCIAS:

- 1- DAVEY S. State of the world's vaccines and immunization. Geneva: World Health Organization, :76- 82, 1996.
- 2- BEASLEY RP, LIN CC, HWANG LL, CHIEN CS. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B. A prospective study of 22.707 men in Taiwan. *The Lancet*, London, 21: 1129-1133, 1981.
- 3- Hoofnagle JH & Seeff LB. Natural history of chronic type B hepatitis. In: *Progress in Liver Diseases*. Popper. H. & Schaffner, F. (ed.). New York, 1982. p. 469-479.
- 4- BRUIX, J., CALVET, X., COSTA, J., VENTURA, M., BRUGUERA, M., CASTILLO, R., BARRERA, J.M. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in Spanish patients with hepatocellular carcinoma and hepatic cirrhosis. *Lancet*, ii: 1004-1006, 1989.
- 5- KEW, M.C., HOUGHTON, M., CHOO, Q.L., KUO, G. Hepatitis C virus antibodies in southern African blacks with hepatocellular carcinoma. *Lancet*, 335: 873-874, 1990.
- 6- AMIRUDIN, R., AKIL, H., AKAHANE, Y., SUZUKI, H. Hepatitis B and C virus infection in Ujung Pandang, Indonesia. *Gastroenterology Japanese*, 26: S184-S 188, 1991.
- 7- DI BISCELGIE, A.M., ORDER, S.E., KLEIN, J.L., WAGGONER, J.G., SJOGREN, M.H., KUO, G., HOUGHTON, M. The role of chronic viral hepatitis in hepatocellular carcinoma in the Unites States. *American Journal of Gastroenterology*, 86: 335-338, 1991
- 8- LIAW, Y.F., CHIEN, R.N., SHEEN, I.S., LIN, D.Y., LIN, H.H., CHU, C.M. Hepatitis C viral infection in patients with chronic liver diseases in a endemic area for hepatitis B virus infection. *Gastroenterology Japanese*, 26: S167- S169, 1991.
- 9- PARK, Y.M., KIM, I.S., LEE, C.D., KIM, B.S. Seeroprevalence of antibody against Hepatitis C virus (anti-HCV) in various groups of individuals in Korea. *Gastroenterology Japanese*, 26: S159-S163, 1991.
- 10- CHUANG, W.L., CHANG, W.Y., LU, S.N. The role of hepatitis B and C viruses in Hepatocellular carcinoma in a hepatitis B endemic area. A case-control study. *Cancer*, 69: 2052-2054, 1992.
- 11- CHU, C.M., KARAYIANNIS, P., FOWLER, M.J.F., MONJARDINO, J., LIAW, Y.F., THOMAS, H.C. Natural history of chronic hepatitis B virus infection in Taiwan: studies os hepatitis B virus DNA in serum. *Hepatology*, 5(3): 431-434, 1985.
- 12- GONÇALVES, C.S., PEREIRA, F.E.L., GAYOTTO, L.C.C. Hepatocellular carcinoma in Brasil: report of a national survey (Florianópolis, SC, 1995). *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 39 (3): 165-170, 1997.
- 13- CARRILHO, J.F. & SILVA, L.C. Epidemiologia. In: da Silva, L.C. Hepatites Agudas e Crônicas. São Paulo: Savier, 1995, p. 73-95.
- 14- BENSABATH, G., CARTÁGENES, P.R.B., DIAS, L.B., CRESCENTE, J.A.B., MIRANDA, E.C.B.M. Hepatitis por vírus. In: *Doenças Infecciosas e Parasitárias: Enfoque Amazônico*. Leão, R.N.Q. (ed). Belém, 1997, p. 313-343.
- 15- MIRANDA, ECBM; CONDE, SRSS; MOIA, LJMP; AMARAL, ISA; BARBOSA, MSB; ARAÚJO, MT; CRUZ, ERM; DEMACHIKI, S; BENSABATH, G; SOARES, MCP. Infecções pelos vírus das hepatite B e C e o carcinoma hepatocelular na Amazônia oriental. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, Brasil, 31(Supp II): 47-56, 2004.
- 16- KEW, M.C. Tumor of liver. In: Zakim, D. & Boyer, T.D. *Hepatology. A Textbook of Liver Desease*. 3<sup>rd</sup>. ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996, p1513-1564.
- 17- FRANÇA, A.V.C.; VEZOZZO, D.P.; CARRILHO, J.C. Diagnóstico e tratamento de carcinoma hepatocelular. In: da Silva, L.C. *Hepatites Agudas e Crônicas*. São Paulo: Savier, 1995, p. 403-424.
- 18- SILVA, L. C. Aspectos peculiares e história natural da hepatite B. In: da Silva, L.C. *Hepatites Agudas e Crônicas*. São Paulo: Savier, 1995, p. 191-207.

- 19- SHERLOK, S. & DOOLEY, J. *Enfermidades del Hgado y Vias Biliares*. 9a. ed. Madri: Marban Libros, S.L., 1996, p. 503-531.
- 20- LLOVET, J.M., BRUIX, J., FUSTER, J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Seminers of Liver Disease*, 19:329-338, 1999.

**Endereço para correspondência**

Rua Diogo Mória, 197 - 901, Umarizal  
66.055-170 Belém - Pará  
(91) 3225 2123/(91) 9112 8889