

Síndrome de Alagille y carcinoma hepatocelular

Alagille syndrome and hepatocellular carcinoma

Julio César Hernández Perera^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-8567-5642>

Marcia Samada Suárez¹ <https://orcid.org/0000-0003-3795-3801>

Kenia Yusnarkis Valenzuela Aguilera¹ <https://orcid.org/0000-0002-4244-350X>

Alejandro Roque Valdés¹ <https://orcid.org/0000-0003-4720-5743>

¹Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: julio.hernandez@infomed.sld.cu

RESUMEN

El síndrome de Alagille (SA) es una enfermedad rara caracterizada por un trastorno multisistémico del desarrollo, autosómico dominante. Tiene una amplia variabilidad clínica y desde el punto de vista fisiopatogénico se asocia a disfunción de la vía de señalización Notch. Esta alteración genética puede conllevar, además, al mayor riesgo de desarrollo de carcinoma hepatocelular (CHC). En este trabajo se presenta a una paciente femenina de 32 años con SA en la que se diagnosticó un CHC en estadio muy avanzado. Al revisar las evidencias publicadas en el mundo se justifica la inclusión de los pacientes con SA en programas de vigilancia de CHC para establecer el diagnóstico precoz de esta afección maligna.

Palabras clave: Síndrome de Alagille; receptores Notch; proteína Jagged-1; carcinoma hepatocelular.

ABSTRACT

Alagille syndrome (AS) is a rare disease characterized by an autosomal dominant multisystem developmental disorder. It has a wide clinical variability and from the physiopathogenic point of view it is associated with dysfunction of the Notch signaling pathway. This genetic alteration may also lead to an increased risk of developing hepatocellular carcinoma (HCC). In this paper, we present a 32-year-old female patient with AS in whom a very advanced stage HCC was diagnosed. When reviewing the published evidence in the world, the inclusion of patients with AS in HCC surveillance programs is justified to establish the early diagnosis of this malignant condition.

Keywords: Alagille Syndrome; Notch Receptors; Jagged-1 Protein; Hepatocellular Carcinoma

Recibido: 07/01/2021

Aceptado: 20/9/2021

Introducción

El síndrome de Alagille (SA; OMIM (del inglés « *Mendelian Inheritance in Man*», Herencia mendeliana en el hombre): 118450 y 610205)—también conocido como síndrome de Alagille-Watson, displasia arteriohepática, hipoplasia ductular hepática, colestasis con estenosis pulmonar periférica, escasez sindrómica de conductos biliares interlobares o síndrome hepatofacioneurocardiovertebral— es un trastorno multisistémico del desarrollo autosómico dominante, con una expresión muy variable.^(1,2)

El nombre por el que más frecuentemente se conoce la afección en el mundo, es un epónimo que sirve para evocar al eminente hepatólogo y pediatra francés Daniel Alagille (1925-2005). Él describió este mal por primera vez en una publicación realizada en el año 1969 con la designación inicial de «hipoplasia ductular hepática».⁽³⁾

En este artículo Alagille logró reunir 30 pacientes que mostraban, entre sus principales características distintivas, la hipoplasia de los conductos biliares

intrahepáticos. Cerca de la mitad de estos enfermos poseían, además, manifestaciones clínicas extrahepáticas fácilmente reconocibles.⁽³⁾

Desde entonces, y después de la descripción de otros casos y el mejor conocimiento de la afección, esta ha sido catalogada como una de las formas más frecuentes de enfermedad hepática colestásica intrahepática de causa genética.
(4,5,6,7)

Con una prevalencia preliminar estimada en 1 de cada 700 000 enfermedades hepáticas neonatales, este indicador mostraba, como se pudo ver con posterioridad, una infraestimación al sustentarse únicamente en los criterios diagnósticos clínicos del síndrome establecidos a partir del año 1975: Estos, conocidos también como «Criterios clínicos clásicos para el diagnóstico del SA», se apoyaban en las afectaciones que se podían identificar en cinco sistemas principales.⁽⁷⁾

Hoy se sabe que la enfermedad muestra una amplísima variabilidad clínica y que gracias a los avances en la genética y la realización de estudios genéticos familiares se ha podido conocer mucho más acerca de esta afección, registrada además, dentro del grupo de las llamadas «enfermedades raras».^(1,2,7,8,9)

Los primeros casos reportados en Cuba aparecieron en una publicación liderada por el profesor Carlos Castañeda Guillot, del Instituto de Gastroenterología en 1992,⁽¹⁰⁾ en ella se reportaron nueve pacientes con SA y casualmente cuatro de ellos desarrollaron CHC. Esta asociación constituyó, además, una de las primeras evidencias reportadas en el mundo.⁽¹⁰⁾

Después de esta serie de casos, en Cuba se han realizado otros reportes aislados de la enfermedad, principalmente en poblaciones pediátricas.^(11,12,13,14)

El SA se caracteriza por anomalías congénitas frecuentes del corazón (esencialmente estenosis periférica de la arteria pulmonar y tetralogía de Fallot), los ojos (retinopatía pigmentaria, alteraciones del segmento anterior del ojo y embriotoxon posterior) y del esqueleto (principalmente alteraciones en la segmentación vertebral), incluida una apariencia facial característica secundaria a un trastorno del desarrollo craneofacial (frente prominente, ojos hundidos, depresión del puente nasal, base ancha de la nariz, nariz recta con una punta bulbosa, orejas grandes, mandíbula prominente, mentón puntiagudo,

hipertelorismo y fisuras palpebrales inclinadas hacia arriba). Entre las alteraciones menos frecuentes están las descritas en los riñones (riñones displásicos y quistes renales), el sistema vascular (anomalías en las arterias basilar, carotídeas y cerebral media; anomalías renovasculares y síndrome de Moyamoya) y el sistema nervioso central (sangrado intracraneal). Con frecuencia se puede observar, además, retardo del crecimiento y mental.^(4,5,7,15,16,17,18)

Junto a otras enfermedades monogénicas que tienen similar afectación [CADASIL (arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía), disostosis espondilocostal, escoliosis congénita, síndrome de Hajdu-Cheney, síndrome de Adams-Oliver, síndrome del corazón izquierdo hipoplásico y aneurismas aórticos torácicos] el SA se asocia a disfunción de la vía de señalización Notch, un proceso integral de desarrollo involucrado máximamente en la designación del destino celular.^(5,16,19)

La vía de señalización Notch traduce señales de corto alcance entre células adyacentes y, por lo tanto, depende en gran medida de la arquitectura de nicho celular. En los mamíferos, la activación de la señal es inducida por la interacción directa de cuatro receptores (NOTCH 1 al 4) conformados por proteínas transmembranas, con uno de sus cinco ligandos [Jagged1 (JAG1), Jagged2, Delta-like 1 (DLL1), DLL3, DLL4].⁽⁵⁾

En la mayoría de las variantes patogénicas asociadas al SA (más del 90 %) se han identificado alteraciones de esta vía de señales por aploinsuficiencia del gen JAGGED1 (JAG1) ya sea por mutaciones en el cromosoma 20p12 (en la mayoría de los casos) o delección del locus. Un porcentaje menor de variantes patogénicas (entre el 1 y 3 %) se han identificado en el gen que codifica el receptor NOTCH2 en el cromosoma 1p12, donde las malformaciones renales son más frecuentes y graves. Ambas variedades patogénicas permiten clasificar al SA como tipo 1 y 2, respectivamente.^(1,2,4,5,7,20)

Estos elementos demuestran el papel que juega la vía de señales del Notch en la promoción de la línea celular colangiocítica, alteración que deriva en la escasez de conductos biliares que caracteriza a la afectación hepática vista en el SA.^(5,7)

A todo esto hay que señalar que aún persisten vacíos en el conocimiento científico relacionados con la patogenia de esta afección si se tiene en cuenta que un

reducido número de personas (cerca del 3 %) cumple con los criterios clínicos de SA, pero sin detectarse en ellos una variante patogénica en ninguno de los genes identificados hasta el presente como causantes de la enfermedad.^(4,19)

Hasta la fecha se han descrito en individuos con características clínicas de SA 694 variantes patogénicas en JAG1 y 19 variantes patogénicas en NOTCH2.⁽¹⁹⁾ Las variantes de JAG1 suelen truncar proteínas y se cree que la haploinsuficiencia es el mecanismo que causa la enfermedad. Aún se desconoce con exactitud los mecanismos fisiopatológicos mediante el cual las 19 variantes de NOTCH2 logran desarrollar el SA; solo se sabe cómo se alcanza una señalización de Notch reducida para un limitado número de variantes reconocidas.^(19,20) Hasta el presente, tampoco se ha alcanzado demostrar una relación definitiva entre el tipo de mutación con la mayoría de las características fenotípicas y la gravedad del SA.⁽⁴⁾

Las anomalías en la señalización de Notch se han relacionado previamente con el reporte de casos aislados de carcinoma hepatocelular (CHC) entre individuos con SA.^(4,10) Esta enfermedad maligna ha sido reportada en el SA independientemente de la edad de los enfermos y de la gravedad de la enfermedad de base. Este último hallazgo ha hecho apoyar la hipótesis de que las variantes genéticas que causan el SA podrían contribuir al desarrollo de CHC al interferir con la señalización de Notch.⁽⁴⁾

En este sentido se han logrado identificar mutaciones en JAG1 y NOTCH2 en una amplia variedad de tumores malignos, donde se incluyen el CHC y el colangocarcinoma intrahepático. Esta asociación se ha explicado a través de tres mecanismos: mutaciones oncogénicas responsables de vías de señalización activadas del Notch (visto en leucemias linfocíticas crónicas, linfoma de la zona marginal del bazo, carcinoma cístico adenoide, miofibromatosis infantil y cáncer de mama), mutaciones de supresores tumorales responsables de la hipoactividad de vías de señalización del Notch (advertido en carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, cáncer escamoso de piel y pulmón, cáncer de pulmón de células pequeñas, carcinoma de células escamosas de esófago y carcinoma de vejiga) y disregulación no mutacionales de la vía de señalización del NOTCH

(distinguido en adenocarcinoma pancreático ductal, tumores cerebrales, cáncer de próstata y CHC).^(4,5,21,22)

El objetivo del presente trabajo es presentar a una paciente femenina de 32 años de edad con SA que desarrolló un CHC avanzado. Se profundizará, además, en los elementos que justifican la inclusión de estos enfermos en programas de vigilancia de CHC.

Presentación de caso

Se asiste a una paciente femenina de 32 años con SA diagnosticado desde la infancia. Como parte del cortejo de síntomas y manifestaciones extrahepáticas asociadas a la enfermedad genética, presentaba: agenesia de un riñón (monorrena), facies y alteraciones de la columna vertebral propias de la enfermedad, estenosis de la arteria pulmonar periférica y xantelasmas en la piel.

La paciente se siguió regularmente por consulta de Gastroenterología pediátrica del Instituto de Gastroenterología (La Habana, Cuba) hasta que cumplió la mayoría de edad. A partir de ese momento continuó su evaluación regular por la especialidad de hepatología en el Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas, valorada inicialmente como potencial candidata a trasplante hepático.

A pesar de tener manifestaciones de daño hepático, no se incluyó en lista de espera de trasplante al no cumplir con las indicaciones para este procedimiento y se mantuvo su valoración médica por consultas externas periódicas.

Después de años de seguimiento, se le detectó en una evaluación una lesión hepática en hígado derecho que se interpretó como un nódulo de regeneración. Esta lesión era menor de 2 cm de diámetro y no mostraba un patrón típico de malignidad en los estudios de tomografía trifásicos (simple, fase arterial y fase portal). Bajo estas condiciones se programa seguimiento estrecho con una periodicidad mensual.

Hallazgos clínicos

La paciente no asistió a las consultas programadas y se evaluó de nuevo al año. En ese momento presentó al examen físico una hepatomegalia de aspecto tumoral

por lo que se indican estudios complementarios ante la sospecha clínica de la presencia de un CHC.

Evaluación diagnóstica

Se realiza tomografía computarizada multicorte donde se apreció una lesión tumoral que tenía como principal característica su gran tamaño con zonas centrales que impresionaban ser de necrosis: Ocupaba casi la totalidad de los segmentos hepáticos VI, VII y VIII, y medía aproximadamente 10,7 cm de diámetro mayor. En la fase arterial la lesión mostraba hipercaptación del contraste de forma anular e impresionaba ser una lesión multilobulada. En la fase portal no se lograba apreciar bien la eliminación del contraste (figura 1).

Otros elementos particulares de interés era la ausencia de trombosis portal y la presencia de una esplenomegalia de aproximadamente 17 mm de diámetro mayor.

Ante la ausencia de elementos característicos de malignidad por el estudio tomográfico y teniendo en cuenta el tamaño de la lesión se decide realizar biopsia hepática de la lesión (guiada por ecografía). El resultado de esta prueba arrojó por resultado: hepatocarcinoma moderadamente diferenciado.

Se le realizan, además, pruebas de estadificación tumoral y se comprueba mediante gammagrafía ósea la existencia de lesiones sugestivas de metástasis a nivel del cráneo.



Fig. 1 - Estudio de tomografía computarizada en fase portal donde se aprecia una gran lesión tumoral de aspecto polilobulado y zonas de necrosis en su interior que se corresponden con un carcinoma hepatocelular que afecta los segmentos hepáticos VI, VII y VIII.

A pesar de que la paciente presentaba muy buen estado general (estado funcional ECOG de 0) se concluye como un CHC en fase muy avanzada.

Intervención terapéutica

Ante la imposibilidad de ofrecer tratamiento médico específico se incluye en el protocolo del ensayo clínico con HeberSavax (Centauro-6).⁽²³⁾

Seguimiento y resultados

Al inicio la paciente mostró signos clínicos que orientaban a una estabilidad de la lesión tumoral. Sin embargo, a los dos meses mostró evidencias clínicas de progresión acelerada de la enfermedad oncológica: Falleció a los 2 meses y 18 días de haberse establecido el diagnóstico de CHC.

Discusión

En el presente trabajo se describe un caso con SA que desarrolló un CHC. La incidencia de la enfermedad genética es considerada como muy baja en el mundo y en Cuba, como se ha señalado previamente, solo se han reportado limitados casos en la literatura médica.^(1,2,7,8,9)

Se ha reportado a nivel mundial un escaso desarrollo de lesiones hepáticas en el SA al punto de considerarse como una «complicación extraña».⁽⁴⁾

Los tipos de lesiones vistas en el SA con mayor frecuencia han sido: los nódulos de regeneración (como una forma de hiperplasia compensadora) y el CHC. Los CHC descritos en la literatura médica tienen la característica de presentar necrosis intratumoral, hemorragias, tener capacidad de provocar metástasis a distancia y estar asociado a elevados niveles séricos de alfa-fetoproteína.⁽⁴⁾

Estas últimas condiciones hacen que estas lesiones generalmente se diagnostiquen en estadios muy avanzados de la enfermedad maligna, un hecho que apoya la conveniencia de realizar estrategias de vigilancia de CHC en estos enfermos con el fin de lograr establecer el diagnóstico cuando la afección maligna pueda tener posibilidades reales de un tratamiento curativo.^(4,24,25)

Inicialmente, antes de que se conocieran los elementos moleculares y genéticos que se tienen en la contemporaneidad, se planteó la hipótesis de que el desarrollo de CHC en el SA estaba asociado al grado de colestasis. Sin embargo, diversas investigaciones mostraron como el desarrollo del tumor maligno no mostraban relación alguna con las características fenotípicas del SA.⁽⁴⁾

Hoy se advierte que las señales de la vía del Notch, relacionados además con la patogenia del SA, juegan un papel trascendental en la aparición del CHC, como se ha evidenciado en el desarrollo de otras afecciones malignas.^(4,26)

A los elementos antes señalados se debe añadir que la vía de señales del Notch es importante en el desarrollo y evolución de una afección hepática: Se ha comprobado como en presencia de una cirrosis hepática existe una disregulación de esta vía de señales que pueden derivar en una transformación maligna de las células hepáticas progenitoras.⁽⁴⁾

A manera de conclusión, y después de apreciar las evidencias científicas y la experiencia del caso reportado, se puede advertir y recomendar la necesidad de

incluir a los pacientes con SA en programas de vigilancia de diagnóstico precoz del CHC y para ello, establecer como estrategia la misma que se emplea en los pacientes cirróticos: la realización de ecografía abdominal y determinación de alfa-fetoproteína sérica cada seis meses.

Referencias bibliográficas

1. OMIM Entry - # 118450 - ALAGILLE SYNDROME 1; ALGS1 [Internet]. OMIM® Online Mendelian Inheritance in Man® An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders. [citado 11 de enero de 2021]. Disponible en: <https://omim.org/entry/118450?search=118450&highlight=118450>
2. OMIM Entry - # 610205 - ALAGILLE SYNDROME 2; ALGS2 [Internet]. OMIM® Online Mendelian Inheritance in Man® An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders. [citado 11 de enero de 2021]. Disponible en: <https://omim.org/entry/610205?search=alagille&highlight=alagille>
3. Alagille D, Habib E, Thomassin N. L'atresie des voies biliaires intrahepatiques avec voies biliaires extrahepatiques permeables chez l'enfant. J Par Pediatr. 1969;301:301-18.
4. Schindler EA, Gilbert MA, Piccoli DA, Spinner NB, Krantz ID, Loomes KM. Alagille syndrome and risk for hepatocellular carcinoma: Need for increased surveillance in adults with mild liver phenotypes. Am J Med Genet A. 2021;185(3):719-731. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.62028>.
5. Siebel C, Lendahl U. Notch Signaling in Development, Tissue Homeostasis, and Disease. Physiol Rev. 2017;97(4):1235-1294. DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00005.2017>.
6. Hartley JL, Gissen P, Kelly DA. Alagille Syndrome and Other Hereditary Causes of Cholestasis. Clin Liver Dis. 2013;17(2):279-300. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cld.2012.12.004>.
7. Turnpenny PD, Ellard S. Alagille syndrome: pathogenesis, diagnosis and management. Eur J Hum Genet. 2012;20(3):251-7. DOI: <https://doi.org/10.1038/ejhg.2011.181>.

8. Alagille syndrome | Genetic and Rare Diseases Information Center (GARD) – an NCATS Program [Internet]. [citado 11 de enero de 2021]. Disponible en: <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/804/index>
9. Orphanet: Síndrome de Alagille [Internet]. [citado 11 de enero de 2021]. Disponible en: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=253&Disease_Disease_Search_disease_Group=alagille&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Enfermedad\(es\)/grupo%20de%20enfermedades=S-ndrome-de-Alagille&title=S%EDndrome%20de%20Alagille&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=253&Disease_Disease_Search_disease_Group=alagille&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Enfermedad(es)/grupo%20de%20enfermedades=S-ndrome-de-Alagille&title=S%EDndrome%20de%20Alagille&search=Disease_Search_Simple)
10. Castañeda C, Fragoso T, Gra B, Guerra L, Castellanos O, Trujillo ME. Síndrome de Alagille en Cuba. Informe de nueve casos. G E N. 1992;46(4):341-6.
11. Betancourt Guerra Y, Espino Delgado RM, Reyes Mejías Y, Villafaña Carmenate M. Síndrome de Alagille. Rev Cubana de Pediatría [Internet]. 2013 [citado 21 de enero de 2021];85:130-6. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312013000100013&nrm=iso
12. Bressler Hernández N, Hernández Rivero H, Moret Vara S, Domínguez Cordovéz J, Samada Suárez M, Roque Valdés A, et al. Trasplante hepático en paciente con síndrome de Alagille. Invest Medicoquir [Internet]. 2016 [citado 10 de enero de 2021];8(2). Disponible en: <http://www.revcimeq.sld.cu/index.php/imq/article/view/361>
13. Román Castellini EV, Umpiérrez García I, Ponce Rodríguez FM, López Zayas M de los Á. Evolución de paciente pediátrico con Síndrome Alagille. Reporte de caso. Revista Médica Electrónica [Internet]. 2012 [citado 21 de enero de 2021];34:231-40. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242012000200012&nrm=iso
14. Hondal Álvarez N, Silverio García C. Comportamiento de la colestasis del recién nacido y del lactante en el Hospital Pediátrico «William Soler». Revista Cubana de Pediatría [Internet]. 2010 [citado 21 de enero de 2021];82:13-9. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312010000400002&nrm=iso

15. Jesina D. Alagille Syndrome: An Overview. Neonatal Network. 2017;36(6):343-7. DOI: <http://doi.org/10.1891/0730-0832.36.6.343>.
16. Ayoub MD, Kamath BM. Alagille Syndrome: Diagnostic Challenges and Advances in Management. Diagnostics (Basel) [Internet]. 6 de noviembre de 2020 [citado 3 de enero de 2021];10(11). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7694636/>
17. Alagille D, Odièvre M, Gautier M, Dommergues JP. Hepatic ductular hypoplasia associated with characteristic facies, vertebral malformations, retarded physical, mental, and sexual development, and cardiac murmur. J Pediatr. 1975;86(1):63-71. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(75\)80706-2](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(75)80706-2).
18. Alagille D, Estrada A, Hadchouel M, Gautier M, Odièvre M, Dommergues JP. Syndromic paucity of interlobular bile ducts (Alagille syndrome or arteriohepatic dysplasia): review of 80 cases. J Pediatr. 1987;110(2):195-200. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(87\)80153-1](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(87)80153-1).
19. Gilbert MA, Bauer RC, Rajagopalan R, Grochowski CM, Chao G, McEldrew D, et al. Alagille syndrome mutation update: Comprehensive overview of JAG1 and NOTCH2 mutation frequencies and insight into missense variant classification. Hum Mutat. 2019;40(12):2197-2220. DOI: <https://doi.org/10.1002/humu.23879>.
20. McDaniell R, Warthen DM, Sanchez-Lara PA, Pai A, Krantz ID, Piccoli DA, et al. NOTCH2 Mutations Cause Alagille Syndrome, a Heterogeneous Disorder of the Notch Signaling Pathway. Am J Hum Genet. 2006;79(1):169-73. DOI: <https://doi.org/10.1086/505332>.
21. Parmigiani E, Taylor V, Giachino C. Oncogenic and Tumor-Suppressive Functions of NOTCH Signaling in Glioma. Cells. 2020;9(10):2304. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells9102304>.
22. Tate JG, Bamford S, Jubb HC, Sondka Z, Beare DM, Bindal N, et al. COSMIC: the Catalogue Of Somatic Mutations In Cancer. Nucleic Acids Res. 2019;47(D1):D941-D947. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gky1015>.
23. Estudio CENTAURO-6 [Internet]. Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos. [citado 4 de enero de 2021]. Disponible en: <https://rpcec.sld.cu/ensayos/RPCEC00000237-Sp>

24. Zhang W, Zhao X, Huang J, Ou X, Jia J. Alagille syndrome: an uncommon cause of intrahepatic cholestasis in adults. *Rev Esp Enferm Dig.* 2019;111(4):323-326. DOI: <https://doi.org/10.17235/reed.2019.5679/2018>.
25. Asafo-Agyei KO, Samant H. Hepatocellular Carcinoma. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [citado 29 de diciembre de 2020]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559177/>
26. Khanna R, Verma SK. Pediatric hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2018;24(35):3980-3999. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i35.3980>.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Contribución de los autores

Conceptualización: Julio César Hernández Perera

Curación de datos: Julio César Hernández Perera, Marcia Samada Suárez

Análisis formal de los datos: Julio César Hernández Perera, Marcia Samada Suárez

Investigación: Julio César Hernández Perera, Marcia Samada Suárez, Kenia Yusnarkis Valenzuela Aguilera, Alejandro Roque Valdés

Metodología: Julio César Hernández Perera, Marcia Samada Suárez

Visualización: Julio César Hernández Perera, Marcia Samada Suárez

Redacción – borrador original: Julio César Hernández Perera, Marcia Samada Suárez, Kenia Yusnarkis Valenzuela Aguilera

Redacción – revisión y edición: Julio César Hernández Perera