

"Hepatoma con Hipoglicemia"

Dr. Gustavo A. Zúniga h.

Desde su descripción inicial por Nadler y Wolfer en 1929 (1) hipoglicemia ha sido un importante e intrigante hallazgo en los pacientes padeciendo de hepatoma, afección que en general parece estar relacionada con desnutrición y por ende parece tener según datos estadísticos preliminares una frecuencia alta dentro de las neoplasias digestivas en nuestro medio (2).

El propósito del presente trabajo es presentar el primer caso de hepatoma comprobado con hipoglicemia en nuestro país y revisar la literatura de esta interesante asociación clínica.

PRESENTACIÓN DEL CASO:

Afiliado M.A.S.A. No. 165460359, de 26 años de edad, soltero, estudiante, admitido al Servicio de Observación del Hospital IHSS, el día 10 de mayo de 1972, quejándose de dolor continuo en hipocondrio derecho de tres horas de evolución, después de abundante comida con grasas. No hay antecedentes de fiebres ni datos contributorios en la historia pasada. El examen físico fue esencialmente negativo¹ excepto por moderada resistencia muscular voluntaria en el hipocondrio derecho con signo de rebote negativo. Laboratorio de Emergencia 7650 leucocitos con diferencial normal, examen de orina, bilirubinas séricas y amilasa sérica fueron reportadas dentro de los límites normales: una placa simple de abdomen fue normal y el dolor fue controlado fácilmente con Connel y Darvón por boca, fue dado de alta con recomendación de asistir a Consulta Externa de Cirugía y se le ordenó colecistografía oral que concentró normalmente sin cálculos visibles.

SEGUNDA ADMISIÓN:

El paciente continuó quejándose de dolores abdominales en la misma área que fueron mejorados por analgésicos comunes pero en vista de la persistencia de oís síntomas consultó médico privado¹ quien encuentra al examen físico un hígado de borde cortante y consistencia pétreo que se palpaba a unos 6 cms bajo el reborde costal: aparte de este hallazgo, el resto del examen es negativo, no se describió ictericia ni ganglios linfáticos palpables.

Laboratorio: Recuento, orina, heces y química sanguínea dentro de los límites normales, tiempo de protrombina 15 segundos con 14 de control, plaquetas 200.000, BSP fue de 25% de retención en los primeros cuarenta y cinco minutos, SGPT 46 unidades, bilirrubinas normales, fosfatasa alcalina 6 unidades Bodansky, Hanger normal y proteínas séricas con relación a/g fue normal. En el tercer día hospitalario se efectuó biopsia aspirativa de hígado con la técnica y aguja Menghini obteniéndose muestra satisfactoria de tejido hepático que fue interpretado histológicamente como un colangiohepatoma (Fig. 1-2). El paciente fue dado de alta después de consultar con el oncólogo y a petición de los familiares.

(*) Profesor de Medicina Interna de la Facultad de Ciencias Médicas de la U.N.A.H. y Jefe de Medicina de Mujeres del I.H.S.S.)

TERCERA ADMISIÓN:

Después de su alta, el paciente fue trasladado a un hospital en los Estados Unidos donde se confirmó el diagnóstico y se procedió a canalizar vena gastroepiplóica durante una laparatomía exploradora con el propósito de hacer infusiones continuas con 5 Fluoracilo en tejido tumoral, sin embargo en vista de la pobre respuesta el catéter fue retirado una semana después de la intervención. Estudios complementarios demostraron siempre una glucosa verdadera entre 40 y 60 mg% y en una ocasión fue hallado en crisis hipoglicémica (glicemia de 35 mg%) por lo que se mantuvo con infusiones glucosadas al 10% hasta su traslado al IHSS; alfa-fetoglobulina se encontró positivo y el paciente presentó progresivo deterioro de sus PFH. A su llegada al hospital del THSS se encontró un paciente demacrado crónicamente enfermo, optopncico. sumamente pálido, poco cooperativo y presentando ascitis masiva bajo la cual era posible palpar en el hipocondrio derecho una tumoración irregular dura que descendía hasta el nivel del ombligo y que aparentemente formaba cuerpo con el hígado. Recuento demostró hematocrito de 30 volúmenes, hemoglobina 9 mg% con 70% neutrófilos y 30% mononucleares, la glicemia fue de 60 mg%, creatinina 2.1, SGPT 256 unidades, fosfatasa alcalina 14 unidades y bilirrubina total fue 8.1 mg con directa de 5.3 mg%, los valores electrolíticos en suero fueron normales lo mismo que el calcio y fósforo. En vista de su ortopnca se extrajo 3 litros de líquido ascítico sanguinolento con lo que el paciente mejoró discretamente, se mantuvo una infusión de solución glucosada continua, a pesar de lo cual los niveles de glicemia se mantuvieron entre 40 y 75 mg%. Hubo progresivo deterioro del estado general y finalmente el paciente expiró en la madrugada de su cuarto día hospitalario. No se efectuó autopsia.

DISCUSIÓN:

El criterio prevaleciente en la actualidad de que el carcinoma primario de hígado está ligado a factores nutricionales es apoyado por la baja incidencia que tiene este tumor dentro de la población asegurada del IHSS en comparación con los datos obtenidos de otros autores (2) del Hospital General y casos aún no reportados de niños en el Hospital Materno Infantil.

El hepatoma se puede acompañar de manifestaciones sistémicas variables, las cuales han sido revisadas recientemente por Margolis y Honicy (3) en donde dan una figura relativamente alta de 30% de hipoglicemia (4-5) acompañando a esta enfermedad. Según algunos autores el síndrome hipoglicémico del hepatoma puede clasificarse en dos tipos como lo demuestra la tabla N^o 1, tipos que han logrado ser diferenciados después del voluminoso estudio de 142 pacientes clínicos con hepatoma de (5) Me. Fadzcan.

Los pacientes con el tipo "A" son mucho más frecuentes y presentan características histológicas de mala diferenciación, por otra parte el apetito se pierde en forma temprana, presentando estos pacientes pérdida rápida de peso con caquexia precoz. Los pacientes del tipo "B" presentan tumores que histopatológicamente son bien diferenciados, mantienen su buen apetito casi hasta las postrimerías de su enfermedad y al mismo tiempo la caquexia no es tan extrema como en el tipo "A". Como lo demuestra la tabla T la hipoglicemia aparece en el 20% del tipo "A" pero está siempre presente en el segundo tipo, además en el primer tipo esta hipoglicemia respondió fácilmente a medidas dietéticas o a las infusiones de soluciones glucosadas al 5%; en los pacientes del tipo "B". La

hipoglicemia casi siempre fue precoz y mantener la glicemia en cifras normales fue un problema clínico de importancia, suponiéndose que algunas de las fatalidades pudieron haber sobrevenido por shock hipoglicémico irreversible.

El caso que nos ocupa nos presenta la particularidad de un estudio diagnóstico que incluye una determinación de alfa-fetoglobulina y además intentos curativos extremos, cual es la perfusión de progas antineoplásicas **intravascularmente**, con resultados nulos desgraciadamente para el paciente; desde el inicio de su enfermedad valores bajos de glicemia los cuales no representaron en realidad un problema clínico sino hasta en sus etapas finales, por lo que infusiones glucosadas hipertónicas fueron requeridas en la última semana, obteniéndose aún así valores de glicemia siempre en los límites normales bajos y posiblemente este síntoma estuvo indirectamente relacionado con su fallecimiento. De acuerdo con la clasificación sugerida por Me Fadzean éste caso quedaría enmarcado dentro del tipo "B" ya que reúne la mayoría de las características propias de este tipo como lo asevera ese autor, tal son buena diferenciación histológica del tumor, apetito conservado y signos de emaciación tardíos.

Una variedad de medidas terapéuticas se han ensayado en estos casos y posiblemente la más práctica es la usada en este caso como fue la administración de 2 a 3 litros diarios de solución glucosada al 10%, además de incrementar en lo que sea posible la ingesta de calorías en forma de carbohidratos a **1.500 grms.** en veinte y cuatro horas (3).

Otros autores (6) han demostrado elevación subnormal de la glicemia después de la administración intravenosa de glucagon y diazoxide lo mismo que triclormetiazida en grandes dosis (7).

Unger (8) ha enfatizado lo poco conocido que es el problema de hepatomas con hipoglicemia para la cual se han sugerido varios mecanismos como se expone en el cuadro II.

En la actualidad es considerado que no existe evidencia suficiente como para atribuir la hipoglicemia a una producción ectópica de insulina (9-7) por parte del tejido neoplásico, si bien se ha descrito (7) actividad similar a esta hormona en tejido de hepatomas, no ha sido posible detectar esta sustancia circulando en sangre (6-10-7) aún durante la crisis hipoglicémica. Teorías también mencionadas y que no han sido posible probar a través de los años son aquellas que proponen que estos tumores producen sustancias que estimulan la producción de insulina de las células beta o sustancias que pudieran potencializar la acción de la insulina a nivel celular, u otras sustancias inhibitorias como **glucagon**, esteroides catecolaminas o la hormona del crecimiento (3). En realidad una disminución en la caída del ácido fosfórico en suero ha sido posible detectar durante el test de tolerancia a la glucosa en pacientes sufriendo de hepatoma lo que sugiere una utilización defectuosa periférica de la glucosa (4). Otros autores **han** sugerido por otra parte desgraciadamente sin ninguna prueba convincente de que el tejido tumoral utiliza cantidades excesivas de glucosa.

Los estudios más recientes a este respecto, postulan que estos tumores disminuyen la producción de glucosa por el hígado (5), lo cual puede ser debido por simple reemplazo de tejido neoplásico por parénquima hepático o por desarrollarse un metabolismo anormal, como parece suceder en los pacientes con hepatoma del tipo "B" de Me. Fadzean, en los cuales se ha encontrado ausencia absoluta de la enzima glucosa-6-fosfatasa, enzima final del proceso gluconeogénico normal.

Además de este hallazgo se ha encontrado aumentado del glicógeno celular tanto en el tejido normal como hepatocitos circunvecinos y reducción de la actividad de la fosforilasa, todos estos hallazgos sugieren de que existe una enfermedad de acumulación de glicógeno, adquirida, de tipo tumoral que es responsable de la hipoglicemia de estos pacientes.

Más recientemente estudios con radioisótopos (6) han logrado demostrar producción inadecuada de glucosa endógena en pacientes con hepatoma e hipoglicemia, la cual no siempre corresponde a tumores voluminosos, lo cual apoya la teoría que estas hipoglicemias son debidas a alteraciones enzimáticas más que reemplazamiento del tejido hepático por el tumor, aunque si hay que aceptar que sí existen tales casos en los cuales se puede invocar a este último mecanismo.

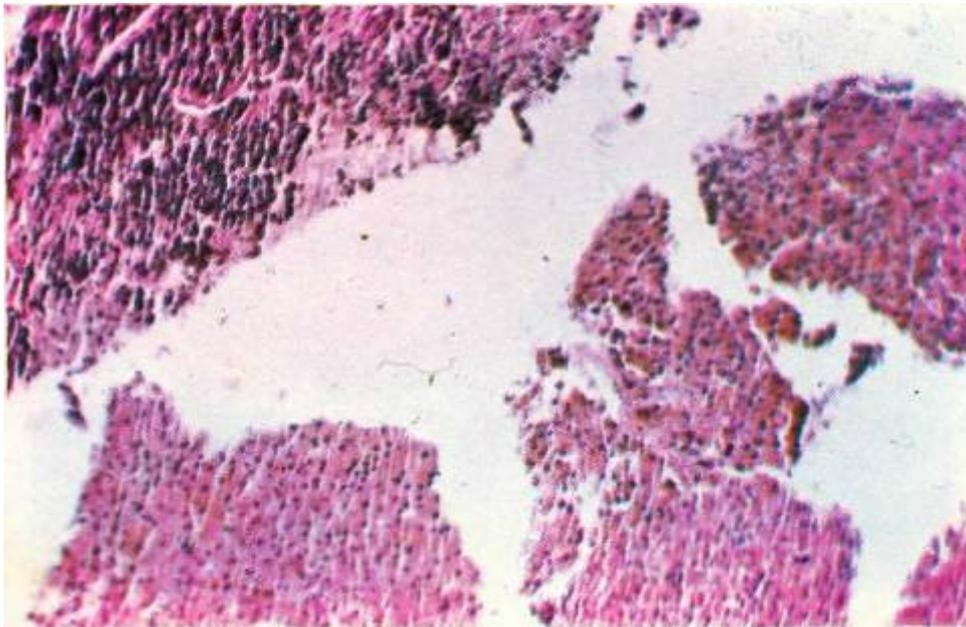
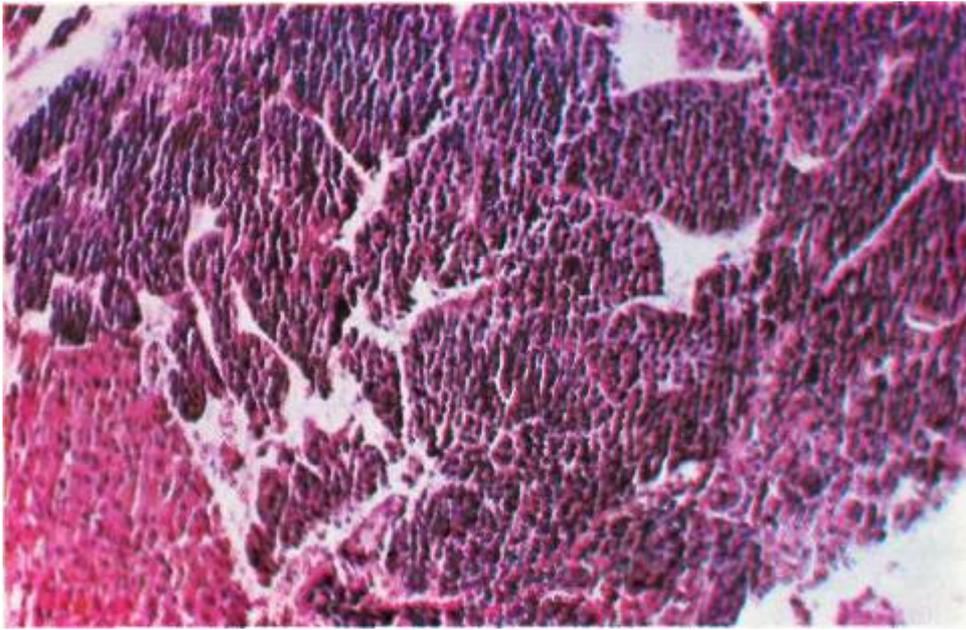
	<i>Tipo A</i>	<i>Tipo B</i>
Frecuencia	87%	13%
Apetito	Disminuido	normal
Pérdida de peso	temprana y de progresión rápida	tardía
Debilidad	profunda y temprana	se presenta tardíamente
Histología	mal diferenciado con poco glicógeno	bien diferenciado y con abundante glicógeno
Hipoglicemia	17%	100%
Inicio de la Hipoglicemia	inmediatamente antes de la muerte	2-10 meses antes de la muerte
Control de la Hipoglicemia	fácil	difícil

TABLA No. 1 TIPOS DE HEPATOMA CON RELACIÓN AL SÍNDROME HIPGLICEMICO

TABLA Nº 2

MECANISMOS POSIBLES DE LA HIPOGLICEMIA

1. Aumento de la utilización de glucosa:
 - a) Factor humoral producido por el tumor
 1. Insulina o sustancia análoga.
 2. Estimulador de la liberación de insulina de los islotes beta.
 3. Factor potencializador de la actividad insulínica.
 4. Inhibición de factores anti-insulínicos.
 - b) Excesiva utilización de glucosa por las células tumorales.
2. Disminución de la producción de glucosa por el hígado:
 - a) Reemplazamiento masivo del hígado por tejido tumoral.
 - b) Alteraciones enzimáticas en la producción de glucosa.



Hg. 2

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.—**NADLER, W. H.** y **WOLFER, J. A.**: Hepatogenous Hypoglycemia associated with primary liver cell carcinoma. *Arch. Int. Med.* 44: 700, 1929.
- 2.—**ZUÑIGA, S. R.**: Cáncer del hígado. *Rev. Med. Hondur.* 36: **211**, 1968.
- 3.—**MARGOUS, S.** y **HOMCY, C.**: Sistemic manifestations of hepatoma. *Medicine* 51: 381, 1972.
- 4.—**McFADZEAN, A. J. S.**; **TODD, D.** y **TSANG, K.**: Polycythemia in primary liver carcinoma. *Arch. Int. Med.* 98: 720, 1956.
- 5.—**McFADZEAN, A. J. S.** y **YEUNG, R.T.T.**: **Further** observations of hypoglycemia and primary carcinoma of the liver. *Am. J. Med.* 47: 220. 1969.
- 6.—**KREISBERG, R. A.** y **PENNINGTON, L. F.**: Tumor Hypoglycemia: a heterogenous disorder. *Metabolism.* 19: 445, 1970.
- 7.—**SCHONFIELD, A.**; **BABBOTT, D.** y **GUNDERSON, K.**: Hypoglycemia and Polycythemia associated with primary hepatoma. *New Eng. J. Med.*, 265: 231. 1961.
- 8.—**UNGER, R. H.** Editorial. The riddle of tumor Hypoglycemia. *Amer. J. Med.*, 40: 325, 1966.
- 9.—**LIPSETT, M. B.**; **ODELL, W. D.**; **ROSEMBERG, L. E.** y **WALDMANN, T. A.**: Hormonal Syndromes associated with non-endocrine tumors. *Ann. Int. Med.*, 61: 733, 1964.
- 10.—**MASOPUST, J.**; **KITHRER, K.**; **RADL, J.**; **KOUTECKLY, J.** y **KOTAL, L.**: Occurrence of fetoprotein in patient with neoplasms and non-neoplastic disease. *Int. J. Cáncer.* 3: 364, 1968.