

HOSPITAL PROVINCIAL DOCENTE "MANUEL ASCUNCE DOMENECH". CAMAGÜEY

## Síndrome hipoglicémico en carcinoma hepatocelular primario acumulador de grasa

Por los Dres.:

RAFAEL PILA PEREZ\*, EDUARDO A. GONZALEZ GARRIDO\*, ORESTES HERNANDEZ PRADA\*, ADORACION DUARTE VILARIÑO\*\* Y JOSE AVELLO SANCHEZ\*\*\*

Pila Pérez, R y otros. *Síndrome hipoglicémico en carcinoma hepatocelular primario acumulador de grasa*. Rev Cub Med 22: 2, 1983.

Se presenta un paciente de 28 años de edad con hepatocarcinoma primario del hígado, acompañado de manifestaciones hipoglicémicas, el cual, además, tenía manifestaciones hiperlipémicas y que fue estudiado en todos sus aspectos, incluyendo el histopatológico. Se hace un comentario de los posibles mecanismos patológicos implicados en estas importantes expresiones clínicas paraneoplásicas, al mismo tiempo que se revisa la literatura existente en nuestro medio.

### INTRODUCCION

Desde que *Harris* describió hace 35 años los síntomas característicos de la reducción espontánea del nivel de glucosa en la sangre, la hipoglicemia se observa en muy diversos procesos clínicos.

En 1929 *Nadler*<sup>2</sup> publicó el primer caso de un tumor hepático primitivo capaz de causar hipoglicemia. Son muchos los autores que se han visto atraídos por las manifestaciones generales de estos procesos, habiéndose recogido hasta la fecha una docena de síndromes paraneoplásicos con estas características.<sup>3,4</sup>

Dentro de las neoplasias extrapancreáticas productoras de hipoglicemia, el 20% son producidas por hepatomas malignos.<sup>3,11</sup>

El objetivo de este trabajo es la presentación de un síndrome hipoglicémico en un paciente con hepatocarcinoma primario acumulador de grasa; éste es el primer caso que se informa en nuestro país.

### Resumen de historia clínica

Expediente clínico No. 5488794.

Paciente: J. L. S.

MI: Astenia y dolor abdominal.

HEA: Paciente de 28 años de edad, del sexo masculino, de la raza negra, con antecedentes de hepatitis en dos oportunidades, que desde un año aproximadamente antes

Especialista de I primer grado en Medicina Interna. Hospital provincial docente "Manuel Ascunce Domenech". Camagüey.

Especialista de primer grado en Anatomía Patológica. Hospital provincial docente "Manuel A. Domenech". Camagüey.

**Especialista de I grado en Hematología. Hospital provincial docente "Manuel A. Domenech". Camagüey.**

de su ingreso comienza a sufrir "dolor de estómago y acidez, por lo que acudió en varias ocasiones a consulta en su policlínico donde se le hizo el diagnóstico de úlcera duodenal" y se le puso tratamiento con alusil, bálsamo de Shautakosky, etc.

En varias ocasiones presentó también sudoración profusa y frialdad de la piel. Por todo lo anterior acude al cuerpo de guardia del hospital provincial docente "Manuel A. Domenech", donde se decide su ingreso.

*Datos positivos al examen físico*

Mucosas hipocoloreadas. Murmullo vesicular globalmente disminuido y nulo en ambas bases. Hepatomegalia de unos 8 cm aproximadamente por debajo del reborde costal derecho, de superficie dura y nodular y bordes irregulares. Esplenomegalia de aproximadamente 5 cm por debajo del reborde costal izquierdo. Circulación colateral en hemiabdomen derecho.

Evolutivamente en la sala hace con frecuencia crisis hipoglucémicas al extremo de que, en ocasiones, las glicemias son imposibles de leer. Finalmente, fallece el 11 de noviembre de 1980, se le realiza la necropsia y se informa en el estudio histopatológico del hígado:

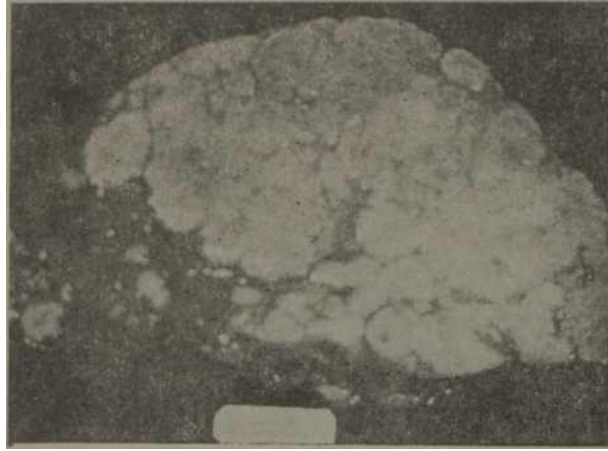
*Macroscópicamente*

Existen múltiples nodulos hasta de 10 cm de diámetro, en los cuales llama la atención el color blanquecino, sin que por eso no sea compatible con una metástasis y sin que hubiera una cirrosis de base.

En el estudio histológico se encontró hepatocitos tumorales sin acumulo de bilis ni otros pigmentos y si llamó la atención el citoplasma algo vacuolado sin rechazamiento del núcleo. Al estudio de cortes frescos por congelación, tanto del tumor al nivel del hígado o metastásico, se apreció, por las coloraciones de grasa, que el citoplasma estaba ocupado por abundantísimas grasas neutras (figuras 1, 2, 3, 4, 5 y 6),



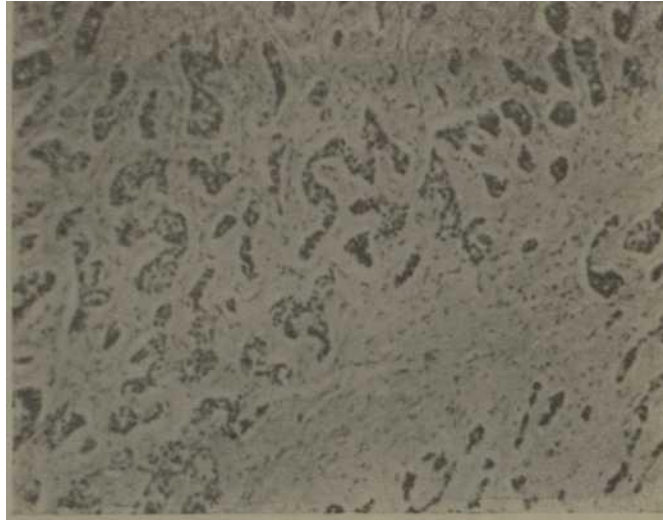
**Figura 1.**  
**Aspecto macroscópico de la superficie del hígado del paciente donde se observan múltiples nodulos, algunos de los cuales tenían hasta 10 cm de diámetro.**



**Figura 2.**  
*Corte macroscópico del parénquima hepático.*



**Figura 3.**  
*Corte histológico donde aparecen en la parte superior del tumor células que forman cordones de citoplasma vacuolado y núcleos muy picnóticos (H/E 20 x 10).*



**Figura 4.**  
**Microfotografía a mayor aumento que la ligura anterior (H/E**  
**20 X 10).**

*Exámenes complementarios*

Hb: 8,8 g%. Leucocitos: 8,128 x mm<sup>3</sup>. Seg: 80%. Linfo:19%. Eo: 1%.

Glicemias: algunas realizadas en plena crisis hipoglucémicas por el método de la peroxidasa son imposibles de leer.

fonograma: K: 4,4 mg%. Na: 158 mg%. RA: 20 mg%. CL: 110 mg%.

Plaquetas: 160 000 x mm<sup>3</sup>. Coagulación: 8 min, Sangramiento: 1 seg. Creatinina: 0,5 mg%. Urea: 29 mg%. Orina: séptica.

Serología: No reactiva. Eritrosedimentación: 61 mm en una hora.

Tiempo de protrombina: Paciente: 31 seg.

Control: 13 seg. Colesterol: 415 mg% [método de Ferro-Ham).

Lípidos totales: 1 420 mg% (método de Chabrol). Triglicéridos: 360 mg% (método de Eggstein). Desarrollo lipoproteico: Lipoproteínas: 39,4 mg%. Prebeta-lipoproteínas: 15,15 mg%. B-lipoproteínas: 45,45 mg%.

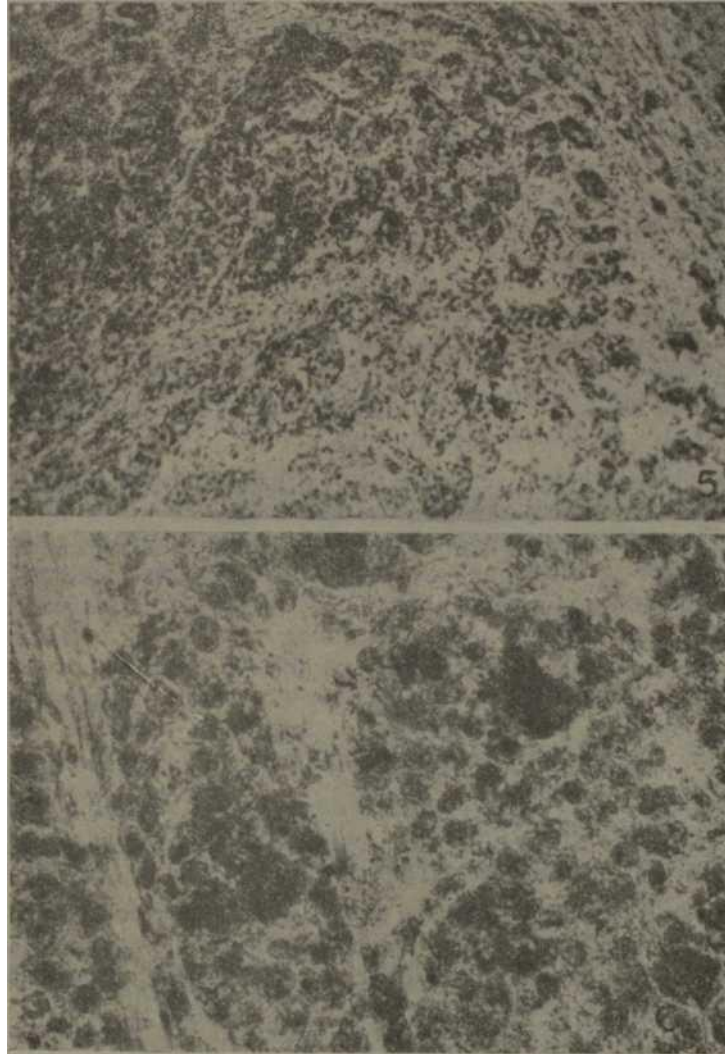
Rayos x de tórax: Reforzamiento de la trama pulmonar con imágenes nodulares de aspecto metastásico.

Examen óseo y arteriografía abdominal: No se aprecian lesiones óseas. Se opacifican pobremente los vasos aortoabdominales. Los vasos mesentéricos se observan desplazados.

Hepatomegalia.

Duodenografía: Hepatosplenomegalia. No se logró la opacificación del antro y bulbo duodenal por posible infiltración o compresión.

Laparoscopia: Hepatocarcinoma vs hígado metastásicos.



**Figuras 5 y 6.**  
***Células hepáticas tumorales coloreadas con Sudán IV en las que se observan gránulos de grasa en su citoplasma que se tiñen de color rojo (20 X 10).***

## DISCUSION

El hígado es asiento frecuente de tumores primitivos y metastásicos. *González Quintana y colaboradores*<sup>5</sup> en un estudio de 2 683 necropsias, encontraron siete tumores primitivos del hígado.

En 1968 *Me Fadzean y Yeung*<sup>6</sup> informaron que el 13% de los pacientes con hepatocarcinoma primario, desarrollaron hipoglicemia espontánea temporalmente en la evolución de la enfermedad desde dos hasta diez meses antes de morir, como ocurrió en nuestro enfermo.

Estos pacientes se designaron como "tipo B" en contraste con la mayoría de los pacientes "tipo A" en los cuales, cuando se desarrolló hipoglicemia, ésta aparece como un evento terminal y la consecuencia de un aumento progresivo en las demandas de glucosa por el tumor acompañada de una reducción progresiva de la sustancia hepática, además con malnutrición del paciente. Pero en una minoría de los pacientes "tipo B", la hipoglicemia ocurre temporalmente en la evolución de la enfermedad y la evidencia que presenta es un efecto de un factor adicional alterador de la glucogenólisis, tanto en el tumor como en el hígado residual.<sup>9</sup> En estos enfermos, para saber de qué tipo se trata, se realiza la prueba con glucagón, la cual no se hizo en nuestro caso.

Se ha informado en pacientes con carcinoma hepatocelular primario, trastornos en el metabolismo de los lípidos que se manifiestan como hiperlipemia e hipercolesterolemia<sup>7</sup> como ocurrió en nuestro enfermo, y se asocian siempre a hipoglicemia. Pero debe señalarse que en 1956 *Me Fadzean*<sup>8</sup> encontró acumulación masiva de grasa en biopsias de tumores de pacientes con carcinoma hepatocelular, que murieron en coma hipoglicémico unos meses después. Este fenómeno quizás no sea necesariamente una gran rareza como se infiere en este informe. Lo más notable en el estudio histológico del tumor fue la abundancia de grasa. El contenido de glucógeno en el tumor de nuestro enfermo no fue excesivo.

Los substratos para la lipogénesis en el tumor podrían haber derivado de los ácidos grasos movilizados del tejido adiposo de la acetil coenzima— A procedente de la glucólisis dentro del tumor.<sup>9</sup>

Otra posibilidad dependería de que el proceso tumoral, que al crecer sustituye al tejido sano, pueda sobreutilizar los elementos que normalmente se encuentran en la sangre, o bien que sea incapaz de realizar la labor metabólica propia de aquél.<sup>10</sup>

Se están acumulando evidencias de que la lipólisis en el hígado está bajo control de una hormona sensible a la lipasa. Se cree que el AMP cíclico es el activador de esta enzima, así como la fosforilasa.<sup>11</sup>

Se señala que la aparente falta de glucogenólisis espontánea y de lipólisis en el hígado posiblemente se deba a alguna falla de las células alfa del páncrea para responder a la hipoglicemia.<sup>4</sup>

*Slperstein*,<sup>12</sup> trabajando con carcinomas hepáticos de animales y, ocasionalmente, con tejido humoral humano, ha podido demostrar que existe

una falla en el sistema enzimático de la neoplasia. En virtud de ello se produce un fracaso en el mecanismo de retroalimentación que ha de frenar la síntesis de colesterol, con lo que tal producto se forma en exceso. La enzima implicada en la falla es la betametil-hidroxi-beta-metil-glutaryl-COA reductasa (Ec 1.1.1. 34). Esta teoría sería útil para la explicación de la hipercolesterolemia, pero no de la hipertrigliceremia; esta última también se ha recogido en la asociación del carcinoma hepático primitivo. Los casos estudiados en este sentido han mostrado en el lipidograma un aumento de las prebetas-lipoproteínas, y pueden incluirse entre las hiperlipemias del tipo IV de Fredrickson.<sup>3</sup> En nuestro enfermo descartamos factores hiperlipemiantes como etilismo, diabetes, pancreatitis, colestasis, etc., con lo que el hallazgo del citado trastorno metabólico sólo puede atribuirse al proceso tumoral del paciente.

#### SUMMARY

Pila Pérez, R. et al. *Hypoglycemic syndrome in primary fat accumulator hepatocellular carcinoma*. Rev Cub Med 22: 2, 1983.

A patient aged 28 years with primary hepatocarcinoma together with hypoglycemic manifestations, and that was studied in all their features, including the histopathological one, is presented. A commentary on possible pathological mechanisms involved in such important paraneoplastic clinical expressions, is made and, simultaneously, existing literature in our environment is reviewed.

#### RÉSUMÉ

Pila Pérez, R. et al. *Syndrôme hypoglycémique dans le carcinome hépatocellulaire primaire avec accumulation de graisse*. Rev Cub Med 22: 2, 1983.

Il est présenté un patient âgé de 28 ans porteur d'un hépatocarcinome primaire du foie, accompagné de manifestations hypoglycémiques, et qui présentait en plus des manifestations hyperlipémiques. Le malade a été étudié sur tous les plans, y inclut l'histopathologique. Les auteurs commentent les possibles mécanismes pathologiques impliqués dans ces importantes manifestations cliniques paranéoplasiques; en outre, ils font une revue de la littérature existante à notre milieu.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Harris, S.: Hyperinsulinism and dysinsulinism. JAMA 83: 729, 1924.
2. Nodler, W. H. et al.: Hepatogenic hypoglycemia associated with primary liver cell carcinoma. Arch Inter Med 44: 700, 1929.
3. Freinkel, R.: Trastornos hipoglicémicos. Tratado de Medicina Interna. 4ta. ed. México, Cecil-Loeb. Editorial Interamericana, 1975. Pp. 1971.
4. Landsu, B. Fl. et al.: The mechanism of hepatoma-induced hypoglycemia. Cancer 15: 1188, 1962.
5. Gonzalez Quintana y otros: Tumores primitivos y metastásicos del hígado. Revisión de 2 683 necropsias en el Instituto Nacional de Oncología (INOR). Rev Cub Cir 20: 3, 1981.

6. *Me Fadzean, A. J.; R. T. T. Yeung*: Further observations on hypoglycemia in hepatocellular carcinoma. *Am J Med* 47: 220, 1969.
7. *Hansen, A. E. et al.*: Disturbance of osseous and lipid metabolism in a child with primary carcinoma of the liver. *J. Pediatr* 17: 9, 1940.
8. *Me Fadzean, A. J. S. et al.*: Hypoglycemia in primary carcinoma of the liver. *Arch Intern* 98: 720, 1956.
9. *Roof, B. S. et al.*: Some thoughts on the nature of ectopic parathyroid hormones *Am J Med* 50: 686, 1971.
10. *Colwell, J. A.; J. F. Wilber*: Studies of insulin and growth hormone secretion in e subject with hepatoma an hypoglucemia. *J Am Diabetes Ass* 20: 607, 1971.
11. *Harper, H. A.*: Review of physiological chemistry. 13 th ed. Los Altos, California. Lange Medical Publications, 1971. Pp. 291.
12. *Siperstein, M. G. et al.*: Further studies on the deletion of the cholesterol feedback system in hepatomas. *Cancer Res* 26: 7, 196S.
13. *Fredrickson, D. S. et ai*: Familial hyperlipoproteinemia. Cn: Stamburyl J. B.: The metabolic basis of inherited disease. New York, Me Graw-Hill Book Co., 1966.

Recibido: 21 de junio de 1982.

Aprobado: 8 de noviembre de 1982.

Dr. *Rafael Pila Pérez*  
Hospital provincial docente  
"Manuel A. Domenech"  
Camagüey.