

Femenino de 57 años de edad que se presenta en estado de coma hipoglucémico

Mayor M.C. Manuel Ernesto **Magallanes-Maciél**,* Tte. Cor. M.C Gaspar Alberto **Motta-Ramírez**,**

Mayor M.C. David **Hernández-Díaz**,*** Tte. Cor. M.C. Emmanuel **Martínez-Lara**,****

Cor. M.C Eusebio Sabino **Marbán-Arcos*******

Hospital Central Militar. Ciudad de México

RESUMEN

Paciente del sexo femenino de 57 años de edad que se presenta en estado de coma hipoglucémico, sin antecedentes personales patológicos de interés. Durante su estudio clínico se detectan metástasis hepáticas; biopsia compatible con tumor neuroendocrino. El estudio postmortem reporta carcinoma de células pequeñas de fondo de vesícula biliar invasor.

Palabras clave: hipoglicemia, coma, metástasis, hígado, neuroendocrino, tumor, vesícula biliar, fondo.

Presentación del caso

Ficha de identificación

R.C. Es una paciente femenina de 57 años, que ingresó al HCM el 31 de agosto de 2001.

Originaria de Chiapas, escolaridad primaria, regulares hábitos higiénicos y alimenticios, se niega alergias, alcoholismo, tabaquismo y hemotransfusiones. Los antecedentes personales patológicos referidos fueron: hipertensión arterial sistémica de reciente diagnóstico, controlada con metoprolol 100 mg 1 x 2 y espirinolactona 25 mg 1 x 2. Resto negados, incluyendo antecedentes heredofamiliares.

Evolución del padecimiento actual

Problema: coma hipoglucémico

Padecimiento actual, 20 días de evolución; caracterizado por presencia de cefalea, astenia, adinamia, así como somnolencia progresiva, situación que motiva a que la pa-

Fifty-seven year old female with hypoglycemic coma

SUMMARY

A 57 years old female patient in hypoglycemic coma without no pathologic medical history. Through her clinical study hepatic metastasis were detected, as well as a biopsy compatible with neuroendocrine tumor. Postmortem study reports invasive gallbladder fundus carcinoma.

Key words: Hypoglycemia, coma, metastasis, liver, neuroendocrine, tumor, gallbladder, cancer, fundus.

ciente acuda con facultativo particular, quien prescribe manejo con β -bloqueadores y diuréticos. El día previo a su hospitalización presenta deterioro súbito del estado de conciencia (Glasgow de 5), así como crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas. Inicialmente es orointubada y se le proporciona apoyo ventilatorio mecánico, detectándose hipoglucemia de 20 mg/dL, la cual es manejada con dextrosa al 50%.

A su ingreso a este hospital se detecta hipoglucemia con hipotensión persistente y bradicardia, así como eventos repetidos de hipoglucemia hasta de 20 mg/dL (8 a 10 cuadros al día), las cuales se manejaron con solución de dextrosa al 50% presentando discreta mejoría que coincide con la corrección de la hipoglucemia. Se logra la extubación de la paciente y llaman la atención los cuadros repetidos de hipoglucemia severa, así como la falta de recuperación neurológica. TAC de cráneo con imagen hipodensa en región frontal izquierda que no explica la falta de mejoría neurológica y los cuadros de crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas.

* Comentario Clínico. Residente de Medicina Interna, Escuela Militar de Graduados de Sanidad. ** Comentario Radiológico. Adscrito al Departamento de Radiología, Hospital Central Militar. **** Comentario Anatomopatológico. Jefe de Sección de Patología Quirúrgica. ***** Discusión. Área de Medicina Interna. ***** Coordinador Clínico. Jefe del Área de Medicina Interna, Hospital Central Militar.

Correspondencia:

Dr. Manuel Ernesto Magallanes Maciel

Área de Medicina Interna, Hospital Central Militar. Blv. Ávila Camacho Esq. Periférico Norte s/n. Lomas de Sotelo. C.P. 11694. México, D.F.

Recibido: Junio 17, 2002.

Aceptado: Agosto 5, 2002.

Durante su estancia hospitalaria y hasta su defunción cursa con inestabilidad metabólica y hemodinámica, presentando hipoglucemia continua, tendencia a la hipocalcemia sin mejoría neurológica (Glasgow de 5), a pesar del apoyo con nutrición enteral, aporte de 2,400 kcal al día, infusión dextrosa al 50% e hidrocortisona 100 mg 1 x 3 IV.

Paciente de edad aparente a la que refieren sus familiares con peso de 65 kg y talla de 1.55 m e IMC de 27. Mucosas en regular estado de hidratación, sin adenomegalias en cuello, tórax dentro de límites normales, abdomen globoso a expensas de pániculo adiposo y con presencia de hepatomegalia 4 cm por debajo del borde costal, extremidades y genitourinario dentro de límites normales, neurológico con fluctuaciones en su estado de alerta, oscilando entre despierta a comatosa, desorientada en tiempo, espacio y persona durante toda su hospitalización (Glasgow entre 5-10), moviliza las cuatro extremidades con fuerza y tono conservados, así como respuesta plantar indefinida.

Estudios de laboratorio: tenemos pruebas de función hepática: BT 0.70 (< 1.0 mg/dL), BI 0.50, BD 0.20, TGO 121 (9-48 U/L), TGP 72 (5-48 U/L), FA 139.0 (31-115 U/L), PT 5.20 (6-8.3 g/L), ALB 2.30 (3.5-5.3), GLOB 2.90 (1.7-2.9), glucosa entre 10 y 20 mg/dL en forma repetida. Electrolitos séricos con Na de 143, K 3.60, CL 103, química sanguínea con BUN 14.02 y creatinina de 1.00 mg/dL.

Entre los estudios de laboratorio complementarios, están la toma de péptido C y de niveles de insulina, los cuales resultaron dentro de límites normales. El perfil hormonal hipofisiario dentro de límites normales.

Se realiza nueva TAC abdominal con cortes específicos para páncreas e hígado, en donde se evidencia la presencia de aumento de tamaño de hígado de forma generalizado con patrón heterogéneo difuso, sin delimitación de vías biliares intra y extrahepáticas, vesícula biliar con paredes engrosadas apreciándose imagen de lito a nivel de colédoco o cuello vesicular; páncreas, bazo y riñones de características normales. Se realiza biopsia hepática con reporte de metástasis de carcinoma neuroendocrino.

Oncología diagnóstica: enfermedad metastásica de primario desconocido, cuyo pronóstico es ominoso, recomendando únicamente medidas generales de apoyo y de ser posible su traslado a su lugar de origen.

Al día 26 de estancia hospitalaria (30 Sep. 2001) la paciente cursa con deterioro de sus condiciones generales, con hipoglucemia continua refractaria al manejo establecido (esteroides, sol glucosada al 50% a infusión continua, nutrición enteral), presentando paro cardiorrespiratorio irreversible a las maniobras de reanimación cardiopulmonar básica y avanzada.

Comentario radiológico

Los estudios radiológicos y de imagen practicados a la paciente durante su hospitalización orientaron hacia las siguientes posibilidades diagnósticas:

- 1) Proceso neoplásico primario maligno hepático con patrón infiltrativo (HepatoCa).

- 2) Proceso neoplásico primario maligno hepático neuroendocrino.
- 3) Proceso neoplásico primario de origen en la vesícula biliar con afección metastásica hepática.
- 4) Carcinoma colangiohepatocelular con crecimiento intraductal.

Análisis del caso

El estado de coma se define como una falta de reacciones a estímulos externos, en donde el fenómeno de despertar se encuentra abatido. La base anatómica y fisiológica del estado de coma reside en el sistema reticular activador ascendente del tronco encefálico con proyección al tálamo y la corteza. El coma puede deberse a tres causas fundamentales que son: 1) lesiones destructivas supratentoriales, 2) compresión del tronco encefálico por hernia infratentorial, 3) depresión metabólica y tóxica del sistema reticular activador. En el estudio particular de esta paciente se descartaron las primeras dos causas, quedando únicamente las causas metabólicas como causa del estado de coma.

Ubicando la causa del estado de coma que en este caso en particular es la presencia de hipoglucemia, se procedió al estudio de la misma.

La hipoglucemia se define como un síndrome clínico caracterizado por la presencia de niveles bajos de glucosa que a veces pueden afectar el sistema nervioso central y dar datos de neuroglucopenia, situación que se manifiesta cuando los niveles de glucosa sean inferiores a 50 mg/100 mL. Los síntomas y signos relacionados con neuroglucopenia son la presencia de confusión, somnolencia, pérdida del estado de conciencia, así como convulsiones. Situaciones que presentó la paciente de referencia aunados a síntomas simpaticosuprarrenales como lo son la presencia de taquicardia, diaforesis y palpitaciones.

El estudio de la hipoglucemia se puede dividir en dos grandes grupos de causas: 1) aquellas relacionadas con diabetes mellitus como son la ingesta de sulfonilureas y uso de insulina, que de antemano quedan descartadas en este paciente en virtud de no ser diabético, 2) causas relacionadas con el paciente no diabético, entre las que se encuentran la presencia de hipoglucemia reactiva, insulinoma, deficiencias endocrinas e hipoglucemia reactiva. En este caso en particular el patrón glucémico no orienta hacia hipoglucemia reactiva, el péptido C y los niveles de insulina endógena, así como la relación insulina/glucosa no orientan hacia la presencia de insulinoma. Los hallazgos tomográficos nos orientan a que la probable etiología de la hipoglucemia se encuentra a nivel hepático.

En la biopsia hepática se evidencia la presencia de metástasis de carcinoma neuroendocrino. Sin embargo, el valor diagnóstico de la biopsia se debilita en virtud de que si se tratara de un tumor neuroendocrino, las metástasis a hígado son excepcionalmente raras, con una frecuencia aproximada de 0.1%. A su vez, analizando los diversos tipos de tumores neuroendocrinos, el único tumor de este grupo que se mani-

fiesta con hipoglucemia es el insulinoma. En esta paciente no se encuentra evidencia clínica, bioquímica y tomográfica para comprobarlo. Por lo tanto, el mecanismo fisiopatológico por medio del cual se explica la hipoglucemia y el estado confusional agudo es el siguiente: Inicialmente existe un proceso infiltrante neoplásico de hígado de sitio primario a determinar, con la subsiguiente lisis de hepatocitos, lo cual explica la trasaminasemia discreta del paciente, así como la DHL elevada, abatimiento de las reservas de glucógeno hepático, así como deterioro en la glucogenólisis, gluconeogénesis y falla en la depuración de insulina endógena, que a su vez da lugar a la hipoglucemia refractaria asociada a datos de neuroglucopenia y estado confusional agudo.

Dentro de las posibilidades etiológicas más comunes de proceso infiltrativos hepáticos se encuentran la presencia de procesos tumorales primarios, entre los que se hallan el hepatoma y el hepatocarcinoma y procesos tumorales metastáticos como lo son el colangiocarcinoma, el cáncer de mama, cáncer pulmonar, cáncer de vejiga, cáncer de vesícula biliar y varios más.

El diagnóstico nosológico de este caso clínico fue “enfermedad infiltrativa hepática” secundaria a proceso neoplásico de origen desconocido e integrando el siguiente diagnóstico: paciente femenina de 57 años de edad, quien presenta cuadro de enfermedad infiltrativa hepática secundaria a proceso neoplásico de sitio primario a determinar y cuya manifestación clínica principal fue hipoglucemia persistente sin respuesta a tratamiento, misma que la llevó a la muerte.

Comentario anatomopatológico, autopsia HCMA-19-01

Este caso es un ejemplo muy característico de la diseminación de las neoplasias malignas y desde el principio se pudo realizar el diagnóstico en la biopsia hepática, éste es un corte de hígado de la biopsia inicial en donde vemos una cantidad aceptable de neoplasia constituida por células con núcleos pequeños, redondos y azules, con escaso citoplasma amófilo y aun cuando presenta característicamente extensas zonas de necrosis se contó con suficiente cantidad de células neoplásicas preservadas para realizar tinciones de inmunohistoquímica que mostraron positividad intensa difusa en células neoplásicas para cromogranina y fueron negativas para enolasa neurona específica, sinaptofisina, citoqueratina, gastrina, glucagón, insulina, somatostatina, antígeno carcinoembrionario y hormona adrenocorticotrópica. Las tinciones para moco (azul alciano y ácido peryódico de Schiff con diastasa) fueron negativas. El hígado pesó 3,450 g y muestra abundantes nodulaciones blancas, de bordes bien definidos que reemplazan el hígado hasta en 80% (*Figura 1*).

Los pulmones pesaron 350 g el derecho y 450 el izquierdo, en el lóbulo superior del pulmón derecho se identificó una lesión en la pleura de 0.6 cm de diámetro mayor, que corresponde a una metástasis, que con tinciones de inmunohistoquímica muestra las mismas características que la neoplasia hepática (*Figuras 2 y 3*), con permeación vascular sanguínea venosa y linfática, el resto del pulmón muestra congestión de los vasos capilares y septales con edema sep-

tal y en múltiples zonas un denso infiltrado inflamatorio agudo por polimorfonucleares en la luz de los alvéolos. En la *figura 4* observamos el páncreas, colédoco, duodeno y ámpula de Vater normales. La vesícula biliar muestra pared gruesa, fibrosa y mucosa gris claro trabeculada con un cálculo mixto de colesterol de 3 cm de diámetro mayor, en el fondo presenta una lesión fungoide de 4 cm de diámetro mayor, con ulceración central con extensa necrosis, el ganglio linfático del conducto cístico mide 6 cm de diámetro mayor, de color blanco, aspecto sólido y consistencia dura, que comprime el conducto cístico, histológicamente observamos que la vesícula muestra mucosa hiperplásica con abundantes senos de Rokytansky y en la lesión neoplásica se observan residuos de las glándulas hiperplásicas y en la lamina propia observamos abundantes nidos sólidos de las mismas células descritas en el hígado y en el pulmón y con las mismas características inmunohistoquímicas, no obstante la diseminación de esta neoplasia vemos que no rebasa la capa muscular y que no llega a la capa serosa (*Figura 5*).

Esta neoplasia es rara, se describió por primera vez en 1981 y representa 4% de las neoplasias malignas de la vesícula biliar. El corazón mostró hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo, en esta microfotografía observamos datos microscópicos de hipertrofia como son diferencias en los tamaños de las células y de los núcleos, además de abundante pigmento de lipofucsina paranuclear. Los riñones son de aspecto congestivo y muestran necrosis de los túbulos. El bazo muestra acentuada congestión con necrosis hemorrágica extensa con borramiento de los folículos linfoides. En las glándulas suprarrenales observamos en la capa glomerular hipolipoidización de la capa glomerular y congestión difusa acentuada. Ésta fue una autopsia parcial y no se autorizó la extracción del encéfalo. La vejiga urinaria mostró mucosa gris claro, con superficie mucosa de aspecto trabeculado, con áreas focales de congestión y hemorragia. Los diagnósticos anatómicos finales fueron los siguientes:

- A.- Carcinoma de células pequeñas de fondo de vesícula biliar invasor que no rebasa la pared de la vesícula con metástasis a: hígado, pulmón derecho, ganglios linfáticos (del conducto cístico peripancreáticos y paraórticos).
- B.- Bronconeumonía
- C.- Datos anatómicos de choque: necrosis tubular aguda, esplenitis aguda, hipolipoidización de corteza de glándulas suprarrenales y congestión multivisceral.
- D.- Colecistitis crónica.
- E.- Colecistolitiasis.
- F.- Cistitis crónica y aguda.
- G.- Hipertrofia concéntrica de ventrículo izquierdo.

Discusión

El caso clínico que nos ocupa se presenta como un estado de hipoglucemia persistente a pesar de administración constante de soluciones glucosadas por vía intravenosa y alimentación enteral hipercalórica por sonda nasoyeyunal,

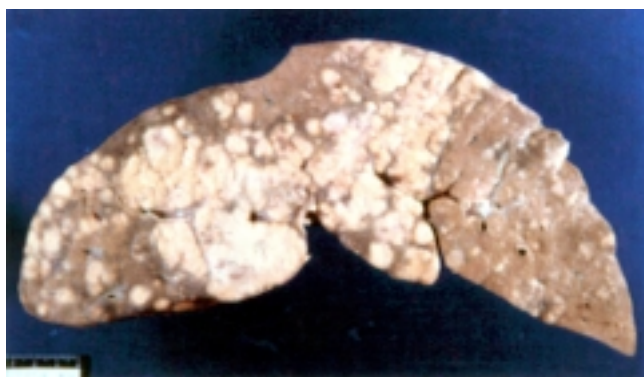


Figura 1. Hígado con extensas metástasis.



Figura 4. Páncreas, duodeno, ampulla de Vater y colédoco normales. La vesícula biliar muestra lesión neoplásica en el fondo con área central ulcerada y necrosada. El ganglio linfático del conducto cístico muestra metástasis.

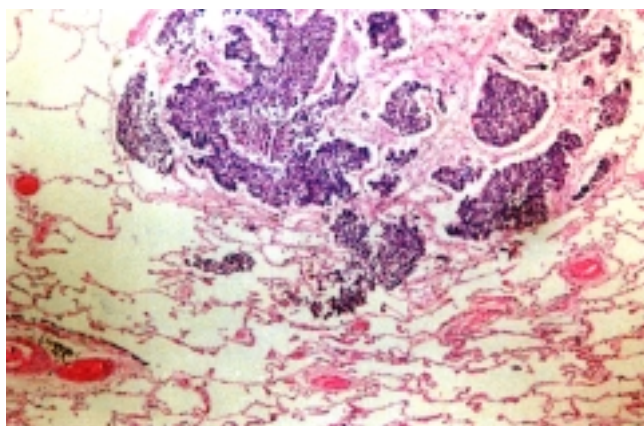


Figura 2. Pulmón con metástasis de carcinoma (Hematoxilina-eosina 100X).

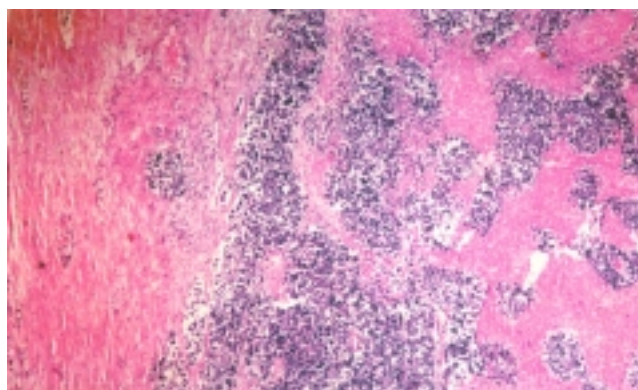


Figura 5. Pared de vesícula biliar con neoplasia de mismas características inmunohistoquímicas que las descritas en pulmón e hígado. La neoplasia no rebasa la pared muscular.

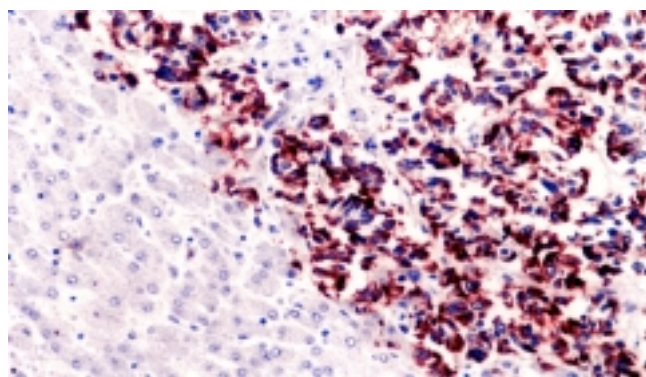


Figura 3. Hígado con metástasis de carcinoma con positividad intensa difusa en células neoplásicas para cromogranina (PAP.200X).

presentando la paciente cifras de glucosa hasta de 20 mg/dL en varias ocasiones, logrando revertir el estado de coma hipoglucémico (Glasgow de 4) con altas dosis de dextrosa al 50% sin recuperación del estado de conciencia en forma satisfactoria (Glasgow de 8).

Sin importar el origen, la hipoglucemia representa características clínicas comunes caracterizada por la tríada de Whipple (síntomas y signos de hipoglucemia, hipoglucemia docu-

mentada con cifras debajo de 50 mg/dL y recuperación con la administración de soluciones glucosadas). La paciente se presenta: 1) orointubada y en estado de coma, por lo que los síntomas adrenérgicos y neuroglucopénicos de alarma como son ansiedad, taquicardia, temblor, irritabilidad, nerviosismo, cefalea, alteraciones visuales, mareo, incoordinación y diaforesis no fueron establecidos, 2) glucosa plasmática de 45 mg/dL o menos, la paciente presentó durante su hospitalización cifras hasta de 10 mg/dL, 3) la reversibilidad de los síntomas al administrar glucosa sin lograr estabilizarla en forma permanente, desaparecía la hipotermia, la diaforesis profusa, la hipotensión, taquicardia e hiperventilación, una vez pasado el efecto del suministro de dextrosa, la paciente nuevamente volvía a caer en estado hipoglucémico.

Existen diferentes clasificaciones de la hipoglucemia, en general todas coinciden en: hipoglucemia de ayuno e hipoglucemia sin ayuno o postprandial.¹

El caso clínico que se comenta presenta hipoglucemia de ayuno.²

La hipoglucemia de ayuno se divide en hipoglucemia con hiperinsulinismo e hipoglucemia sin hiperinsulinismo, den-

tro de las primeras tenemos los tumores pancreáticos de células beta productores de insulina, la asociada a uso de sulfonilureas y administración exógena de insulina, principalmente. Se midió insulina y péptido C, fueron reportados como normales.

La hipoglucemia no asociada a hiperinsulinismo está relacionada con enfermedad hepática crónica, insuficiencia renal crónica, inanición, deficiencia de hormonas contrarreguladoras, uso de alcohol, tumores no pancreáticos y deficiencias enzimáticas.

En la paciente se descartó insuficiencia hepática, insuficiencia renal, inanición y consumo de alcohol; no es la edad de presentación de hipoglucemia por deficiencias enzimáticas, la medición de hormonas contrarreguladoras fueron reportadas dentro de lo normal, por lo que el diagnóstico probable es el de tumores no pancreáticos.

Dentro de los tumores no pancreáticos los reportados con frecuencia son de origen mesenquimatoso como: fibrosarcoma, mesotelioma, rhabdomyosarcoma, liposarcoma, leiomyosarcoma, hemangiopericitoma y neurofibroma. Otros tumores que con frecuencia se asocian a hipoglucemia crónica son el hepatoma, hepatocarcinoma, tumor adrenocortical, tumor carcinóide, también se ha reportado hipoglucemia en leucemia, linfomas, mieloma múltiple, melanoma, teratoma, paraganglioma, neuroblastoma y en feocromocitoma.

Dentro de las causas atribuidas a la hipoglucemia se encuentra consumo de sustrato por el tumor principalmente cuando se trata de tumores grandes, otras causas son producción de péptidos con actividad semejante a la insulina, como el factor de crecimiento semejante a la insulina llamado IGF-2.³

El caso actual se trata de un tumor raro de origen en la vesícula biliar con invasión hepática, que provoca destrucción hepática en más de 80%, condicionando depleción del glucógeno hepático, sustrato básico para la producción de glucosa por medio de la glucogenólisis hepática en los estados postabsortivos.⁴

Referencias

1. F John Service. Classification of hypoglycemic disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28. (3): 501-18.
2. F John Service. Diagnostic approach to adults with hypoglycemic disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28. (3): 519-32.
3. Geremia BB. Physiology of glucose counterregulation to hypoglycemia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28. (3): 465-94.
4. Philip EC. Symptoms of hypoglycemia, thresholds for their occurrence, and hypoglycemia unawareness. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28. (3): 495-500.
5. Albores-Saavedra J, Morberg K, Henson DE. Unusual malignant epithelial tumors of the gallbladder. *Semin Diag Pathol* 1996; 13: 326-38.
6. Cavahana AO, Fassina AS, Toloth M, Ninfo V. Small cell carcinoma of the gallbladder. An immunocytochemical and ultrastructural study. *Pathol Res Pract* 1991; 187: 472-6.
7. Nishihara K, Nagai E, Tsuneyoshi M, Nahgashima M. Small cell carcinoma combined with adenocarcinoma of the gallbladder. *Arch Pathol Lab Med* 1994; 118: 177-81.
8. Nishihara K, Tsuneyoshi M. Small cell carcinoma of the gallbladder. A clinicopathological immunohistochemical and cytometrical study of 15 cases. *Int J Oncol* 1993; 3: 901-8.
9. Albores-Saavedra J, Cruz-Ortiz H, Alcántara Vázquez A, Henson DE. Unusual types of gallbladder carcinoma. A report of 16 cases. *Arch Pathol. Lab Med* 1981; 105: 287-93.
10. John H Karma, Clinton W, Young. Trastornos hipoglucémicos. Greenspan-Baxter. *Endocrinología básica y clínica*. 3ª Ed. México: Manual Moderno; p. 737-53.
11. Franz MJ, Horton ES, Bantle JP, Beebe CA, et al. Nutrition principles for management of diabetes and related complications. *Diabetes Care* 1994; 17: 490-1.
12. Mokou M, Mitrovic A. Veneman E, et al. Hypoglycemia unawareness in IDDM. *Diabetes Care* 1994; 17: 1397.
13. Heller SA, Cryer PE. Reduced neuroendocrine and symptomatic response to subsequent hypoglycemia after one episode of hypoglycemia in nondiabetic humans. *Diabetes* 1991; 40: 223.
14. Kerr D, Macdonald IA, Heller SR, et al. A randomized double blind placebo controlled trial of the effects of metoprolol CR, atenolol and propranolol LA on the physiological responses to hypoglycemia in nondiabetic subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1990; 29: 685.
15. Boyle PJ, Kempers SF, O'Conner AM, et al. Brain glucose uptake and unawareness of hypoglycemia in patients with insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995; 333: 1726.