

## Glucogenosis tipo III asociada a carcinoma hepatocelular

A. Cosme<sup>a</sup>, I. Montalvo<sup>a</sup>, J. Sánchez<sup>b</sup>, E. Ojeda<sup>c</sup>, J. Torrado<sup>d</sup>, E. Zapata<sup>a</sup>, L. Bujanda<sup>a</sup>, A. Gutiérrez<sup>d</sup> e I. Arenas<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Infantil La Paz. Madrid. España.

<sup>b</sup>Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Infantil La Paz. Madrid. España.

<sup>c</sup>Servicio de Medicina Interna. Hospital Donostia. San Sebastián. Guipúzcoa. España.

<sup>d</sup>Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Donostia. San Sebastián. Guipúzcoa. España.

### RESUMEN

La glucogenosis hepática tipo III es una enfermedad hereditaria que se transmite de forma autosómica recesiva. Se caracteriza por la acumulación de glucógeno anormal en el hígado y, en el 80% de los pacientes, en el músculo. En el hígado pueden observarse fibrosis y, a veces, cirrosis hepática. Hasta el año 2000 se habían publicado 9 casos de cirrosis, 3 con hepatocarcinoma asociado.

Se presenta el caso de una mujer de 31 años, diagnosticada en la infancia de glucogenosis tipo III, que a los 30 años de evolución desarrolló un carcinoma hepatocelular con trombosis portal sobre una cirrosis avanzada. Es el primero en la bibliografía española de glucogenosis tipo III asociada a carcinoma hepatocelular.

### TYPE III GLYCOGEN STORAGE DISEASE ASSOCIATED WITH HEPATOCELLULAR CARCINOMA

Type III glycogen storage disease is a hereditary disorder with autosomal recessive transmission. It is characterized by accumulation of abnormal glycogen in the liver and, in 80% of patients, in muscle. The liver can also show fibrosis and sometimes cirrhosis. Until 2000, 9 cases of cirrhosis had been published, 3 of which showed associated hepatocarcinoma.

We present the case of a 31-year-old woman, diagnosed in childhood with type III glycogen storage disease, who 30 years after onset developed a hepatocellular carcinoma with portal thrombosis in the context of advanced cirrhosis. This is the first case to be reported in the Spanish literature of type III glycogen storage disease associated with hepatocellular carcinoma.

Correspondencia: Dr. A. Cosme.

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Donostia.

P.º del Dr. Beguiristain, s/n. 20014 San Sebastián. Guipúzcoa. España.

Recibido el 2-3-2005; aceptado para su publicación el 23-5-2005.

### INTRODUCCIÓN

Las glucogenosis son enfermedades hereditarias que se transmiten de manera autosómica recesiva. Los pacientes con este trastorno tienen glucógeno cuya cantidad, calidad o ambas son anormales, ya que las enzimas que intervienen en su síntesis, regulación o degradación están alteradas. Esto impide el mantenimiento de cifras normales de glucemia en ayunas. Se conocen más de 12 tipos de glucogenosis, de los que algunos (I, II, III, IV, VI y IX) cursan con afectación hepática. Los tumores hepáticos son una complicación tardía, sobre todo de los tipos I, III y IV<sup>1-3</sup>.

Se presenta el caso de una mujer de 31 años, diagnosticada a los 15 meses de edad de glucogenosis tipo III, que a los 30 años de evolución desarrolló un carcinoma hepatocelular (CHC) con trombosis portal. En la bibliografía médica española no hemos encontrado ningún caso de glucogenosis tipo III asociada a CHC.

### OBSERVACIÓN CLÍNICA

Mujer de 31 años, sin antecedentes familiares de interés, que ingresó en febrero de 2000 en el Hospital Donostia por dolor en el hipocondrio derecho y ascitis. A los 15 meses de edad (abril de 1970) había sido hospitalizada en la Clínica Infantil La Paz (Madrid) por distensión abdominal y antecedentes de convulsiones a los 20 días, 5 y 7 meses. El embarazo y parto asistencial habían sido normales. Los datos de la exploración fueron: peso de 7,7 kg, estatura de 68 cm, desarrollo psicomotor normal, estado de nutrición regular, irritable y con «cara de muñeca»; abdomen prominente con circulación colateral y hepatomegalia dura, a 5 traveses de dedo del reborde costal.

Las pruebas de laboratorio mostraban: hemoglobina de 11,8 g/dl; hematocrito del 35%; leucocitos, plaquetas, coagulación, urea, creatinina, calcio, fósforo, bilirrubina, iones, proteinograma, aclaramiento de creatini-

TABLA I. Curva de glucemia estándar y tras sobrecarga de galactosa, adrenalina y glucagón (en ayunas y después de la ingesta)

Glucemia	Estándar (g/l)	Galactosa (g/l)	Adrenalina (g/l)	Glucagón Ayunas (g/l)	Tras la ingesta
Basal	0,3	0,28	0,2	0,2	0,46
A los 30 min	0,7	1,0	0,16	0,24	0,8
A los 60 min	0,63	0,41	0,35	0,26	1,44
A los 90 min	0,96	0,76	0,30	0,30	0,92
A los 120 min	1,08			0,24	0,8

TABLA II. Síntomas y datos analíticos evolutivos de la paciente con glucogenosis tipo III

Parámetros analizados	Edad		
	15 meses	13 años	31 años
Cara de muñeca	+	+	+
Baja estatura	+	+	+
Hepatomegalia	+	+	+
Glucemia (70-110 mg/dl)	30	89	N
Ácido úrico (2,4-7,2 mg/dl)	6,1	4,7	N
Ácido láctico (5,7-22 mg/dl)	8,3	65	-
Ácido pirúvico (0,3-0,9 mg/dl)	0,5	1,1	-
Colesterol (100-250 mg/dl)	171	153	N
Lípidos totales (600-800 mg/dl)	612	601	N
Fosfatasa alcalina	64 UK-A (3-8)	15,7 UB (1-4)	555 U/l (90-280)
GGT	-	119 UI/l (7-50)	431 U/l (5-55)
AST	150 UI/l (7-40)	96 UI/l (7-40)	139 U/l (6-40)
ALT	125 UI/l (7-40)	100 UI/l (7-40)	83 U/l (6-40)
Alfafetoproteína	-	-	155790 U/l (0-7)

GGT: gammaglutamiltranspeptidasa; AST: aspartatoaminotransferasa; ALT: alaninaaminotransferasa; N: normal; UB: unidades Bodansky; UK-A: unidades King-Amstrong.

na, aminoaciduria global y patrón de aminoácidos, normales. En cuanto al pH y la gasometría, revelaban acidosis metabólica. La glucemia en ayunas era de 0,1-0,3 g/l. Las diferentes curvas de glucemia y otros parámetros bioquímicos evolutivos se recogen en las tablas I y II.

Se efectuó biopsia hepática, en la que se observó una arquitectura alterada por finas bandas conjuntivas, donde se veían canalículos biliares no proliferados. Delimitaban nódulos hepáticos de tamaño regular que carecían de vena centrolobulillar. Los hepatocitos poseían un citoplasma amplio que se teñía intensamente con ácido paraaminosalicílico y ligeramente con Best (figs. 1 y 2). Los hallazgos eran indicativos de glucogenosis. La biopsia muscular reveló fibras musculares estriadas sin alteraciones. No se evidenció depósito de glucógeno en el interior de las fibras musculares.

A los 10 años la paciente presentó dolor en las pantorrillas, rodillas y los muslos durante 12 meses. La exploración neurológica fue normal, salvo reflejos aquileos débiles y cutaneoplantares en flexión. El electromiograma y la velocidad de conducción de los nervios ciático poplíteo externo e interno izquierdos fueron normales. Se apreciaba patrón interferencial en deltoides con fuerza muscular disminuida sin actividad espontánea. En los músculos gemelos estos hallazgos fueron menos evidentes. Posteriormente la paciente no volvió a presentar síntomas musculares ni se hicieron estudios electromiográficos.

En varios controles se apreciaron siempre hepatomegalia (5-7 traveses de dedo) y esplenomegalia (7-8 traveses). En las diferentes pruebas de

imagen –ecografía, tomografía computarizada y resonancia magnética– los riñones eran normales y nunca se objetivaron varices esofagagástricas en las sucesivas endoscopias.

A los 31 años la paciente acudió a nuestro servicio por dolor en el epigastrio y hipocondrio derecho, irradiado a la espalda, continuo con períodos de exacerbación, de varias semanas de evolución. En la exploración se apreciaban hepatomegalia dolorosa, dura, nodular (10 cm por debajo del reborde costal), esplenomegalia de 20 cm, ascitis y edema de extremidades con fovea. Además de los datos analíticos reseñados en la tabla II, destacaron los siguientes: hemoglobina, 13,3 g/dl; hematocrito del 38,8%; leucocitos, 3.820/ l; plaquetas, 80.200/ l; proteínas totales, 6,9 g/l, y gammaglobulina, 1,32 g/l. Los valores de glucosa, coagulación, urea, creatinina, bilirrubina, iones, velocidad de sedimentación globular, inmunoglobulinas, serologías de los virus B y C de la hepatitis, autoanticuerpos y sideremia fueron normales, al igual que la fibrogastroscoopia y el tránsito intestinal. La ecografía Doppler abdominal reveló hepatomegalia con ecoestructura no homogénea y ecogenicidad aumentada, sobre todo en el lóbulo izquierdo, hipertensión portal, ascitis, trombosis de la rama izquierda de la porta y estenosis moderada de las venas suprahepáticas. En la resonancia magnética abdominal se apreció hepatomegalia de contorno irregular, así como lesión infiltrante en el lóbulo izquierdo con trombosis portal izquierda, esplenomegalia, ascitis y circulación colateral. La TAC abdominopélvica corroboró los hallazgos anteriores y permitió la realización de una punción dirigida

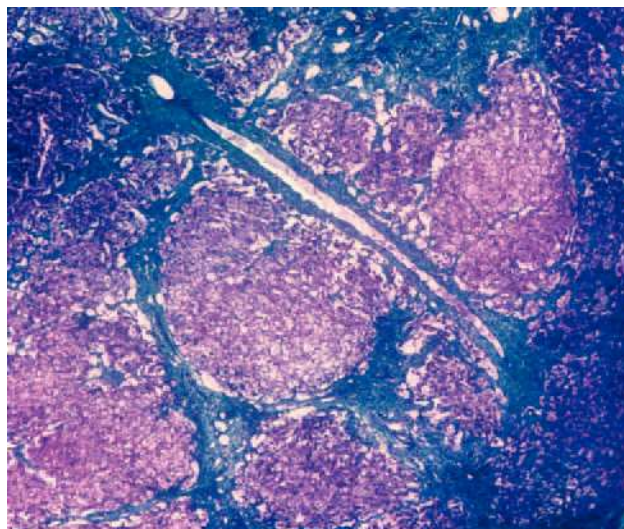


Fig. 1. Biopsia hepática que muestra bandas conjuntivas que delimitan nódulos de tamaño regular que no tienen vena centrolobulillar. (Tricrómico de Masson, 40.)

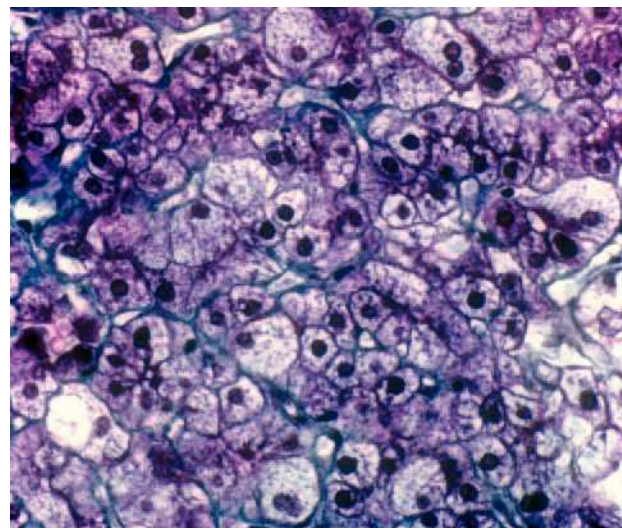


Fig. 2. Biopsia hepática que muestra hepatocitos con abundante citoplasma claro y ricos en glucógeno (aspecto en mosaico, vegetalización). (Tricrómico de Masson, 100.)

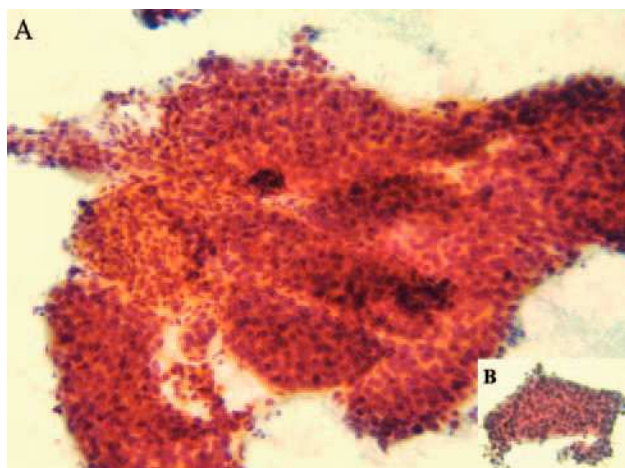


Fig. 3. Hepatocarcinoma bien diferenciado (A): múltiples trabéculas anastomosadas de hepatocitos atípicos. (Papanicolau, 20.) Trabécula de hepatocitos (B) con fenómenos de endotelización periférica. (Papanicolau, 40.)

sobre la masa hepática. El informe de la biopsia hepática refería CHC (figs. 3A y 3B). Se indicó tratamiento sintomático y la paciente falleció a los 3 meses.

## DISCUSIÓN

La prevalencia de las enfermedades hereditarias por depósito de glucógeno es de un caso por 20.000 o 25.000 nacidos vivos. Los tipos I, II, III y IV son los más frecuentes y corresponden al 90% de todas las glucogenosis. La glucogenosis tipo III fue descrita por primera vez en 1928 por Snapper y Van Creveld<sup>4</sup>. En 1956, Illingworth et al<sup>5</sup> identificaron el defecto enzimático de la enfermedad. En el tipo III existe una deficiencia de la actividad del complejo enzimático amilo-1,6 glucosidasa y oligo-1,4-1,4 glucanotransferasa, necesario para desramificar el glucógeno después de su degradación por la fosforilasa. Según el déficit selectivo del complejo enzimático, la acumulación de glucógeno se producirá en el hígado, músculo, corazón, nervios o leucocitos. La glucogenosis tipo III, también conocida como enfermedad de Cori o enfermedad de Forbes, se hereda de forma autosómica recesiva. Su incidencia es de un caso por 50.000 o 70.000 personas<sup>6</sup> y se asocia a mutaciones del gen *AGL* (1p21), que codifica el complejo enzimático desramificador del glucógeno. Hay 4 subtipos de glucogenosis tipo III, que dan lugar a diversas manifestaciones clínicas. El 80% de los pacientes pertenecen al subtipo IIIa y tienen afectación hepática y muscular. Un 15% corresponde al subtipo IIIb y sólo tienen afectación del hígado, mientras los subtipos IIIc y IIId son muy raros.

Los niños afectados presentan retraso ponderal y estatural, hipotonía, «cara de muñeca», hipoglucemia tras el ayuno prolongado, cetoacidosis, hiperlipemia y hepatomegalia importante (manifestaciones semejantes a las de la glucogenosis tipo I). La diferencia entre los tipos III y I en niños, en ausencia de afectación renal (más propia del tipo I), radica en la clase de lesión hepática, muscular

(miopatía) o cardíaca (miocardiopatía). Tras la pubertad los síntomas tienden a desaparecer, la hepatomegalia se reduce y los pacientes sobreviven hasta la edad adulta. El aumento de transaminasas en la infancia indica lesión hepatocelular (fibrosis e incluso cirrosis micronodular). El descenso en los años siguientes hace pensar que la disfunción hepática se estabiliza y no progresa durante la adolescencia. Se han publicado casos de glucogenosis tipo III asociada a cirrosis micronodular en niños de 8 y 9 años que a los 18 y 22, respectivamente, se encontraban asintomáticos<sup>7,8</sup>. Desde 1956 hasta el año 2000 sólo se han reseñado 9 casos de pacientes con cirrosis hepática secundaria a glucogenosis tipo III<sup>6-15</sup>; 4 presentaron hemorragia por varices esofágicas<sup>6,10,12,14</sup>. La hipotonía muscular, menos evidente en los niños con glucogenosis IIIa, es un síntoma predominante en los adultos que tienen debilidad progresiva de los músculos distales.

Entre las alteraciones detectables en el laboratorio se encuentran el aumento de creatincinasa (si existe afectación muscular), de transaminasas, sobre todo en la infancia, y de lípidos, pero fundamentalmente y desde el principio de la enfermedad, la hipoglucemia. La sobrecarga oral de galactosa o de glucagón origina una hiperglucemia que, en el caso del glucagón, sólo se observa cuando la sobrecarga se ha hecho varias horas después de una comida. Tras el ayuno prolongado la inyección de glucagón no eleva la glucemia. No obstante, las pruebas bioquímicas son sólo indicativas de la enfermedad y el diagnóstico se confirma mediante la determinación de la actividad de la amilo-1,6 glucosidasa y de la oligo-1,4-1,4 glucanotransferasa en el hígado, músculo o fibroblastos. La hipertrigliceridemia, acidosis láctica e hiperuricemia son más propias de la glucogenosis tipo I que de la del tipo III.

La biopsia hepática muestra acumulación importante de glucógeno con puntos de ramificación en los hepatocitos, lo que les confiere un aspecto de células vegetales. En la glucogenosis tipo III se pueden observar fibrosis portal y/o septal, cirrosis y, en menor grado, infiltración grasa. Las técnicas inmunohistoquímicas son útiles para poner de manifiesto el depósito de glucógeno en el hígado y los músculos. En la biopsia hepática o con las técnicas de imagen es infrecuente apreciar adenomas.

La evolución natural de la glucogenosis tipo III se caracteriza por episodios de convulsiones, hipoglucemia y cetoacidosis durante la infancia, y complicaciones tardías (hepáticas) en la edad adulta. La incidencia de adenomas hepáticos en los adolescentes con glucogenosis tipo III es del 25% y siempre en varones<sup>1</sup>. Sin embargo, en el tipo I son frecuentes (22-75%) y su transformación a CHC ocurre en un 10% de los casos<sup>16-18</sup>. La cirrosis hepática sintomática es más habitual en los pacientes mayores y puede preceder al CHC. Se conocen 3 casos de CHC sobre cirrosis<sup>6,11,15</sup>. El primero correspondía a una mujer de 33 años diagnosticada de glucogenosis tipo IIIb a los 2 años y de cirrosis a los 7, a la que se realizó trasplante hepático a los 33 años por cirrosis avanzada. En el hígado explantado se evidenció un CHC<sup>6</sup>. En el segundo y tercer casos el CHC apareció también en adultos con cirrosis evolucionada<sup>11,15</sup>. La supervivencia mayor de los pacientes por

un tratamiento adecuado en la infancia (dietas ricas en proteínas, alimentación intragástrica nocturna y derivación portocava) y la alteración secundaria de las enzimas implicadas en el metabolismo del glucógeno son hipótesis que pretenden explicar la patogenia del CHC en la glucogenosis tipo III.

En nuestra paciente, el CHC se sospechó por elevación de la alfafetoproteína y se confirmó por punción aspirativa con aguja fina mediante TAC, al igual que en otros casos publicados<sup>6,15</sup>. Los ultrasonidos ayudan a identificar adenomas hepáticos en todos los tipos de glucogenosis<sup>16,19</sup>, pero no ofrecen seguridad para detectar CHC sobre cirrosis muy evolucionadas<sup>6,15</sup>. El CHC es una complicación tardía de algunas glucogenosis hereditarias. Como en los pacientes cirróticos, el seguimiento con métodos de imagen y la determinación periódica en suero de las concentraciones de alfafetoproteína deben llevarse a cabo en los pacientes con glucogenosis para intentar diagnosticar un CHC en una fase susceptible de tratamiento y mejorar así su pronóstico.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Labrune P, Trioche P, Duvaltier I, Chevalier P, Odièvre M. Hepatocellular adenomas in glycogen storage disease type I and III: a series of 43 patients and review of the literature. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1997;24:276-9.
2. Alshak NS, Cocjin J, Podestal L, Van de Velde R, Makowka L, Rosenthal P, et al. Hepatocellular adenoma in glycogen storage disease type IV. *Arch Pathol Lab Med.* 1994;118:88-91.
3. De Moor RA, Schweizer JJ, Van Hoek B, Wasser M, Vink R, Maaswinkel-Mooy PD. Hepatocellular carcinoma in glycogen storage disease type IV. *Arch Dis Child.* 2000;82:479-80.
4. Snapper I, Van Creveld S. Un cas d'hypoglycemia avec acetonémia chez un enfant. *Bull Mem Soc Méd Hôp.* 1928;52:1315-24.
5. Illingworth B, Cori GT, Cori CF. Amylo-1,6 glucosidase in muscle tissue in generalized glycogen storage disease. *J Biol Chem.* 1956;218:123-9.
6. Haagsma EB, Smit GPA, Niezen-Koning KE, Gouw ASH, Meerman L, Slooff MJH, et al. Type IIIb glycogen storage disease associated with end-stage cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 1997;25:537-40.
7. Starzl TE, Putnam CW, Porter KE, Halgrimson CG, Corman J, Brown BI, et al. Portal diversion for the treatment of glycogen storage disease in humans. *Ann Surg.* 1973;178:525-39.
8. Coleman RA, Winter HS, Wolf B, Chen Y-T. Glycogen debranching enzyme deficiency: long-term study of serum enzyme activities to biochemical diagnosis and clinical features. *J Inher Metab Dis.* 1992;15:869-81.
9. Andersen DII. Familial cirrhosis of the liver with storage of abnormal glycogen. *Lab Invest.* 1956;5:11-5.
10. Rossignol A-M, Bost M, Marchal A, Frappat P, Stoebner P, Beandoing A. La glycogénose type III. Forme clinique habituelle. Modalités évolutives particulières. *Ann Pediatr.* 1975;22:717-25.
11. Shimizu J, Shiraishi H, Sakurabayashi S, Sugiura F, Takizawa M, Miyazaki K, et al. A report on an adult case of type III glycogenosis with primary liver cancer and liver cirrhosis. *Jpn J Gastroenterol.* 1982;12:2328-32.
12. Fellows IW, Lowe JS, Ogilvie AL, Stevens A, Toghil PJ, Atkinson M. Type III glycogenosis presenting as liver disease in adults with atypical histological features. *J Clin Pathol.* 1983;36:431-4.
13. Ding J-H, De Barsy T, Brown BI, Coleman RA, Chen Y-T. Immunoblot analyses of glycogen debranching enzyme in different subtypes of glycogen storage disease type III. *J Pediatr.* 1990;116:95-100.
14. Markowitz AJ, Chen Y-T, Muenzer J, Delbuono EX, Lucey MR. A man with type III glycogenosis associated with cirrhosis and portal hypertension. *Gastroenterology.* 1993;105:1882-5.
15. Siciliano M, De Candia E, Ballarin S, Vecchio FM, Servidei S, Annese R, et al. Hepatocellular carcinoma complicating liver cirrhosis in type IIIa glycogen storage disease. *J Clin Gastroenterol.* 2000;31:80-2.
16. Lee P, Mather S, Owens C, Leonard J, Dicks-Mireaux C. Hepatic ultrasound findings in the glycogen storage diseases. *Br J Radiol.* 1994;67:1062-6.
17. Talente GM, Coleman RA, Alter C, Baker L, Brown BI, Cannon RA, et al. Glycogen storage disease in adults. *Ann Intern Med.* 1994;120:218-26.
18. Lee PJ. Glycogen storage disease type I: pathophysiology of liver adenomas. *Eur J Pediatr.* 2002;161 Suppl 1:46-9.
19. Pozzato C, Botta A, Melgara C, Fiori L, Gianni ML, Riva E. Sonographic findings in type I glycogen storage disease. *J Clin Ultrasound.* 2001;29:456-61.