

## Hipoglicemia severa como primera manifestación de Hepatocarcinoma en el Embarazo

Hugo Cedrón Cheng. Alejandro Piscocoya Rivera. Alejandro Bussalleu Rivera. Jorge Huerta-Mercado Tenorio.

### RESUMEN

Se reporta el caso de una paciente de 24 años gestante de 19 semanas que desarrolla hipoglicemia severa como primer manifestación de un hepatocarcinoma primario por infección a hepatitis B diagnosticadas por una marcada elevación del nivel de la alfa feto proteína.

Se revisa la literatura y se comenta este efecto paraneoplásico en relación al incremento del factor de crecimiento similar a la Insulina II; con niveles bajos de insulina.

**PALABRAS CLAVES:** Hepatocarcinoma primario, carcinoma hepatocelular, hepatitis B, alfa feto proteína.

### SUMMARY:

We report the case of a 24 years old, nineteen weeks pregnant that develops pictures of severe hypoglycemia as first manifestation of primary hepatocarcinoma by hepatitis B. The great increase of the alpha fetoprotein was diagnostic.

We reviewed the Literature and comment the hypoglycemic effect as a paraneoplásic manifestation by the increase of the growth-factor similar to Insulin II of tumor origin, with low Insulin levels.

**KEY WORDS:** Primary Hepatocarcinoma, Hepatocellular carcinoma, Hepatitis B, Alpha-fetoprotein.

## INTRODUCCIÓN

**R**eportamos el caso de una paciente de 24 años, gestante de 19 semanas, que desarrolla hipoglicemia severa sintomática recurrente, asociada a masa hepática, infección por hepatitis B y elevación marcada del nivel de alfa feto proteína. La hipoglicemia asociada a hepatocarcinoma es una manifestación paraneoplásica descrita, con una incidencia hasta del 30% en áreas endémicas.<sup>(1-7)</sup> Sin embargo, hipoglicemia severa como primera manifestación del hepatocarcinoma durante la gestación es extremadamente raro.<sup>(8-10)</sup>

## REPORTE DE CASO:

Paciente mujer de 24 años, gestante de 19 semanas, natural y procedente de Ayacucho, acude por presentar desde 3 meses antes del ingreso episodios de pérdida de conciencia, de 5 a 10 minutos de duración cada semana, y que progresivamente aumentan en duración y frecuencia, con recuperación progresiva del sensorio, sin evidencia de convulsiones, o déficit focal.

Un día antes del ingreso, presenta episodio de pérdida de conciencia que dura aproximadamente 6 horas, siendo encontrada en cama con relajación de esfínteres. En emergencia, la paciente recupera la conciencia luego de la aplicación de 50ml de dextrosa al 50%, y se comprueba hipoglicemia, con glucosa en 27mg/dl (VN 70-126 mg/dl). Funciones Biológicas: Niega pérdida de peso.

Niega antecedentes de hipertensión arterial, diabetes, hepatitis. Parto eutócico hace 2 años, sin complicaciones. Abuela

materna con diagnóstico previo de diabetes mellitus, en tratamiento con glibenclamida.

Al examen se encuentra hemodinámicamente estable, en regular estado general, (índice de masa corporal 23.61), no se evidencia palidez, no ictericia, no se aprecian telangiectasias, no estigmas hepáticos. El hígado se palpa a 3 cm debajo del reborde costal, de consistencia dura, nodular, no matidez desplazable, espacio Traube libre, se palpa altura uterina a 17 cm.

Exámenes Auxiliares, hematocrito en 37%, TGO 41 UL (VN 12-48UL), TGP 33 UL (VN 3-50 UL), fosfatasa alcalina 93 IUL (VN 65-306 UL), bilirrubina total 0.73 mg/dl (VN 0.3-1.3 mg/dl), bilirrubina directa 0.16 mg/dl (VN 0.1-0.4 mg/dl), proteínas totales 6.2 g/dl (VN 6.1-7.9g/dl), albúmina 3.0 mg/dl (VN 3.5-4.8 g/dl). HBsAg y anticore HVB Reactivos. Anti HVC y VIH No Reactivo. El dosaje de alfa feto proteína fue > 35 350 µg/l (VN 0-15 µg/l)

En la ecografía abdominal se describe hígado aumentado de tamaño de 170mm de longitud de ecotextura heterogénea con presencia de múltiples lesiones nodulares hipoecogénicas y algunas ecogénicas que ocupan predominantemente el LHD miden en promedio 40mm de diametro. No dilatación de vías biliares intrahepáticas. Resto sin alteraciones.

La esófagogastroduodenoscopia fue normal, negativa para várices esofágicas o gástricas, y la radiografía de tórax no evidenciaba infiltrados.



Durante la hospitalización, la paciente desarrollo episodios frecuentes de hipoglicemia sintomática, con síntomas neurológicos, convulsiones, y niveles de glicemia hasta de 10mg/dl con un promedio de 67 mg/dl, a pesar de la infusión de dextosa 10%, siendo necesario administrar dextrosa 50%, para mantener glicemia entre 70 - 90mg/dl. El dosaje de insulina durante la hipoglicemia fue 1.4 mIU/ml (VN 3- 35 mIU/ml) y el nivel de cortisol fue 21.94 ng/ml (VN 2.5 - 12 ng/ml).

La paciente al conocer su diagnóstico, solicitó su retiro voluntario.

## DISCUSIÓN:

Las masas hepáticas en el embarazo son poco frecuentes, y su etiología es variada incluyendo desde causas infecciosas a neoplásicas, siendo difícil tanto su diagnóstico diferencial como su tratamiento. En el reporte de casos de Cobey,<sup>(8)</sup> las etiologías más frecuentes de masa hepática en embarazo fueron: hiperplasia nodular focal, adenoma hepático, hemangioma y el hepatocarcinoma.

El estudio de la masa hepática en el embarazo se debe iniciar con la ecografía abdominal, seguido de la resonancia magnética nuclear, como se solicitó en nuestra paciente. La tomografía abdominal que se usa rutinariamente en lesiones hepáticas, no se debe utilizar durante la gestación. El nivel de exposición a radiación ionizante para el feto durante una TAC hepática está alrededor de 5000 mrem (5rad), siendo el límite recomendado 500 mrem (0.5 rad) para exposición ocupacional acumulada durante la gestación.<sup>(8,11)</sup>

Nosotros reportamos el caso de una paciente mujer joven de 24 años, gestante de 19 semanas, natural y procedente de Huanta, Ayacucho, zona endémica de hepatitis B, que inicia su enfermedad con historia de pérdida de conocimiento episódica, de 3 meses de evolución, y al examen presenta hepatomegalia de 17cm, con múltiples nódulos a predominio del lóbulo hepático derecho, marcadores virales para hepatitis B reactivos (AgHBs y anticore HVB) y un dosaje de alfa feto proteína mayor de 35 350 ng/ml.

El hepatocarcinoma es la neoplasia primaria hepática más frecuente, y la quinta neoplasia en frecuencia a nivel mundial. El HCC tiene una causa en la mayoría de los pacientes, en nuestro caso es hepatitis B. El ser portador crónico de hepatitis B incrementa el riesgo de desarrollar hepatocarcinoma en 100 veces. Nuestra paciente es procedente de Huanta, Ayacucho, zona de alta endemia de hepatitis B (5-30% en niños menores de 4 años)<sup>(12-13)</sup>, donde debe haber adquirido la infección por transmisión vertical.

El curso clínico del HCC es agresivo, tiene una baja tasa de curación al momento del diagnóstico y pobre respuesta al tratamiento médico.<sup>(14-19)</sup> El diagnóstico de HCC durante la gestación es poco frecuente, y su evolución clínica es más agresiva, como en el caso de nuestra paciente. En la serie de Lau<sup>(20)</sup> todas las gestantes con diagnóstico de HCC fallecen, y sólo el 57% de fetos nacen vivos. En la serie de Cobey<sup>(8)</sup> 20 de las 33 gestantes diagnósticas de HCC durante la gestación fallecieron a los pocos días de realizado el diagnóstico.

El cuadro clínico del HCC durante la gestación se manifiesta con náuseas, vómitos, dolor en hipocondrio derecho o epigástrico, baja de peso, masa hepática o de manera incidental con dosaje de alfa feto proteína materna marcadamente elevados o en ecografías de rutina. La serología para hepatitis suele ser positiva y las pruebas de función hepática normales.

Sin embargo, nuestra paciente presentó hipoglicemia sintomática como primera manifestación, y luego al examen se evidenció la masa hepática y demostró el dosaje elevado de alfa feto proteína.

La hipoglicemia es una manifestación paraneoplásica reconocida en el hepatocarcinoma, sin embargo como primera manifestación es muy infrecuente.<sup>(3, 5-7)</sup>

Se describen varias manifestaciones paraneoplásicas asociadas con el hepatocarcinoma: hipoglicemia, hipercalcemia, eritrocitosis, hipercolesterolemia. Los mecanismos fisiopatológicos no están bien establecidos, sin embargo el desarrollo de manifestaciones paraneoplásicas es un factor independiente de mal pronóstico en HCC.<sup>(5,6,9)</sup> Luo et al describió 903 pacientes con hepatocarcinoma, 179 de ellos (20%) desarrollaron alguna manifestación paraneoplásica descrita, la sobrevida fue 36 días luego del diagnóstico del síndrome paraneoplásico.<sup>(5)</sup>

La prevalencia de hipoglicemia asociada a hepatocarcinoma es variable según la región 4% en Norte América<sup>(21)</sup> y 27-30% en Asia<sup>(5,6)</sup>. En el Perú, en la serie de Donayre<sup>(12)</sup> la incidencia de hipoglicemia asociada a hepatocarcinoma es de 32%.

La fisiopatología de la hipoglicemia asociada a hepatocarcinoma no está bien establecida. Los niveles de insulina durante el episodio de hipoglicemia son bajos o indetectables, y los niveles de glucagon, cortisol y catecolaminas se elevan, lo cual indica que la hipoglicemia no se asocia a producción de insulina endógena o exógena, tal como observamos en nuestra paciente.

El factor de crecimiento similar a insulina II (IGF-II) es un polipéptido involucrado en la proliferación y diferenciación de los hepatocitos normales a malignos. Shapiro (1990) demostró que los pacientes con hepatocarcinoma e hipoglicemia severa recurrente tenían un tejido tumoral con 10 a 20 veces más IGF-II de alto peso molecular que sujetos control.<sup>(15, 22)</sup> Luego, se ha demostrado el incremento de la expresión de IGF-II RNA y proteína IGF-II.<sup>(23,24)</sup> El IGF-II, y el pro IGF-II se han asociado con hipoglicemia asociada al hepatocarcinoma<sup>(3,4,6)</sup>.

Según McFadzean y Yeung, la hipoglicemia como manifestación paraneoplásica del hepatocarcinoma se ha clasificado en 2 tipos:<sup>(5-7, 9)</sup>

**Hipoglicemia Tipo A**, se presenta en tumores poco diferenciados, en su estadio terminal, asociado a caquexia. El nivel de hipoglicemia es leve a moderado.

**Hipoglicemia Tipo B**, se presenta en el hepatocarcinoma bien diferenciado, de crecimiento lento. Se inicia de manera temprana y los niveles de hipoglicemia son severos, asociados con síntomas neurológicos marcados, de difícil manejo, lo cual se corresponde con nuestra paciente.

Los valores de IGF-II disminuyen después del tratamiento del hepatocarcinoma sea quirúrgico o quimioembolización, con lo cual se puede concluir que tiene relación con la masa tumoral viable.<sup>(23)</sup>

Existen reportes de mejora de la hipoglicemia en hepatocarcinoma con quimioembolización, citoreducción con inyección percutánea de etanol,<sup>(3,4,10,25)</sup> sin embargo no existe tratamiento definitivo para la hipoglicemia refractaria cuando el hepatocarcinoma es irsecable, y el manejo médico con corticoides, glucagon o soluciones glucosadas a altas concentraciones es desalentador.

## BIBLIOGRAFÍA

1. CHEN-WEI CHU, SHINN-JANG HWANG, et al. Manifestations of hypercholesterolaemia, hypoglycaemia, erythrocytosis and hypercalcaemia in patients with hepatocellular carcinoma: Report of two cases. *J Gastroent and Hepatology* 1999; 14: 807-810.
2. JIING-CHYUAN L. SHINN-JANG, H Paraneoplastic syndromes in patients with hepatocellular carcinoma in Taiwan. *Cancer* 1999; 86: 799-804.
3. SAIGAL S. NANDEESH, H. et al. A case of Hepatocellular carcinoma associated with troublesome hypoglycemia: Management by cytoreduction using percutaneous ethanol injection. *Am J Gastroenterology* 1998; 93: 6: 1380-1
4. TIETGE, U. SCHOFF, C. et al. Hepatoma with severe non islet cell tumor hypoglycemia. *Am J Gastroenterology*. 1998; 91: 6: 997-10
5. NDUBUBAD., OJO O., ADETILOYE V et al. The incidence and characteristics of some paraneoplastic syndrome of hepatocellular carcinoma in Nigerian patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 12: 1401-4
6. LUO J., HWANG S., WU J., et al. Clinical characteristics and prognosis of hepatocellular carcinoma patients with paraneoplastic syndromes. *Hepatogastroenterology* 2002; 49: 47: 1315-9.
7. VAN WIJNGAARDEN P, JANSSEN J, DE MAN R. Hepatocellular carcinoma complicated by non-islet cell tumor hypoglycemia. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002; 146: 18: 859-62.
8. COBEY F, SALEM R. A review of liver masses in pregnancy and a proposed algorithm for their diagnosis and management. *Am J Surg* 2004; 187: 181-191
9. AHMED, A. KEEFFE, E. Hypoglycemic Coma in a pregnant woman in association with hepatitis B virus carrier state and hepatocellular carcinoma. *J Clinical Gastroenterol* 2004; 38: 2: 135-136.
10. SWANG L, JENG C, CHU J. Pregnancy associated with primary hepatocellular carcinoma. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 811-3
11. PELSANG RE. Diagnostic imaging modalities during pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1998; 25: 287-300.
12. DONAYRE M. BUSSALLEU A. BERRIOS J. Carcinoma primario de hígado en el Hospital Nacional Cayetano Heredia. Hallazgos Clínicos y de Laboratorio. *Revista de Gastroenterología del Perú*. 1999; 19: 1
13. VÁSQUEZ S. Prevalencia y transmisión horizontal de hepatitis viral B en zona de alta endemicidad en el Perú. Tesis UPCH. 2003
14. LLOVET MJ, BURROUGHS A, BRUIX J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003; 362: 1907-17.
15. SHERLOCK, S. DOOLEY, J. *Disease of the Liver and Biliary System*. 10<sup>th</sup> ed. Blackwell Science. 1997
16. LLOVET J. Hepatocellular carcinoma: present status and future prospects. *J Hepatol* 2003; 38: S136-S149.
17. BEFELER AS, DI BISCEGLIE. Hepatocellular carcinoma: diagnosis and treatment. *Gastroenterology* 2002; 122: 1609-19
18. BRUIX J. et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma: conclusions of the Barcelona – 2000 EASL Conference. *J Hepatol* 2001; 35: 421-30
19. ENTEZAMI, M. BECKER R, et al. Hepatocellular carcinoma as a rare cause of an excessive increase in a fetoprotein during pregnancy. *Gynecologic Oncology* 1996; 62: 405-7
20. MIZEJEWSKI, G. Levels of Alpha Fetoprotein during pregnancy and early infancy in normal and disease states. *Obst Gynecological Survey*. 2003; 58: 12: 804-10
21. MARCHESINI, G, BIANCHI G. Carbohydrate metabolism in hepatocellular carcinoma: Where does the glucose go?. *Hepatology* 1989; 10: 253-5
22. SHAPIRO ET, BELL G, POLONSKY K. Tumor hypoglycemia: relationship to high molecular weight insulin like growth factor II. *J Clin Invest* 1990; 85: 1672
23. TSAI J, et al. Serum Insuline-like growth factor II and a feto protein as tumor markers of hepatocellular carcinoma. *Tumor Biology* 2003; 24: 291-298
24. LEROITH, D. ROBERTS C. The insulin-like growth factor system and cancer. *Cancer Letters* 2003; 195: 127-37
25. LLOVET, JM, REAL MI, MONTANA X et al. Arterial embolization or chemoembolization versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1734-39.