

Hipoglicemia asociada a hepatocarcinoma

Hypoglycemia associated with hepatocellular carcinoma aVR

Luis Sánchez-Hurtado¹, Diana Amalís Delgado-Cruz² y Vania Basurco-Medina³

RESUMEN

Se reporta el caso de un varón 27 años que desarrolló hipoglicemia grave como manifestación de un hepatocarcinoma por infección de hepatitis B.

PALABRAS CLAVE. Hipoglicemia, hepatocarcinoma, hepatitis B, paraneoplasia.

ABSTRACT

We report the case of a 27 year-old male who developed severe hypoglycemia as a manifestation of a hepatocellular carcinoma by infection of hepatitis B.

KEY WORDS. Hypoglycemia, hepatocellular carcinoma, hepatitis B, paraneoplasia.

INTRODUCCIÓN

La hipoglicemia se caracteriza por manifestaciones clínicas determinadas y variables con valores plasmáticos inferiores a 50 mg/dL.¹ Se puede asociar a tumores extra pancreáticos que son generalmente de gran tamaño y generan este cuadro debido a la producción de somatomedinas, péptidos con actividad similar a la insulina y que probablemente se producen en el hígado bajo la regulación de hormona de crecimiento.^{1,2}

Entre los tumores extrapancreáticos está el hepatocarcinoma (HCC), que se considera a nivel mundial como la tercera causa de muerte por cáncer en varones y la séptima causa en las mujeres, y se registran aproximadamente 500 000 muertes anuales. Existen distintos estudios que asocian la infección crónica por hepatitis B y el HCC.^{3,4}

En el Perú, el cáncer primario de hígado ocupa el tercer lugar dentro de los tumores del aparato digestivo después de los de estómago y de colon-recto;⁵ y, la hipoglicemia asociada a HCC se ha descrito en 32,75 % de los casos.⁶ Además, en Perú, la hepatitis B constituye un problema de salud pública. Existen zonas de alta endemicidad; así, la prevalencia varía de 1,3 % en Lima, 9,8 % en Abancay, a 43 % en la cuenca del Amazonas, donde los pacientes con hepatitis tienen 36 veces más riesgo de desarrollar HCC.⁷

Se reporta el caso de un paciente, sin antecedentes patológicos de importancia, que presentó hipoglicemias graves con tumoración hepática relacionada a HCC y con AgHBs positivo.

1 Médico internista. Hospital Nacional Arzobispo Loayza de Lima.

2 Interna de Medicina. Hospital Nacional Arzobispo Loayza de Lima.

3 Médico residente. Hospital Nacional Arzobispo Loayza.



PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente varón de 27 años, natural y procedente del Anexo La Libertad Toterani, La Merced, Chanchamayo, Junín, de ocupación agricultor, que inició un mes antes con cefalea difusa de moderada intensidad asociada a sudoración profusa a predominio nocturno y palpitaciones; refirió además astenia y somnolencia. Quince días antes del ingreso presentó dolor abdominal difuso que se exacerbaba con las comidas, sensación de llenura precoz y disminución del apetito. Cinco días antes del ingreso presentó, durante la madrugada, cefalea con sudoración y malestar general que al transcurrir de unos minutos se asoció con trastorno del sensorio. Los familiares le administraron una medicina natural que contenía azúcar, con lo que recuperó la conciencia, y fue llevado a un establecimiento de salud de donde lo refirieron a nuestro nosocomio. El paciente refirió disminución de peso en aproximadamente once kilos durante el último año.

Como antecedentes generales, el paciente negó haber recibido algún tipo de vacunación, también refirió el inicio de relaciones sexuales a los quince años, un número de parejas sexuales de cuatro y negó relaciones homosexuales o con trabajadoras sexuales.

Examen físico

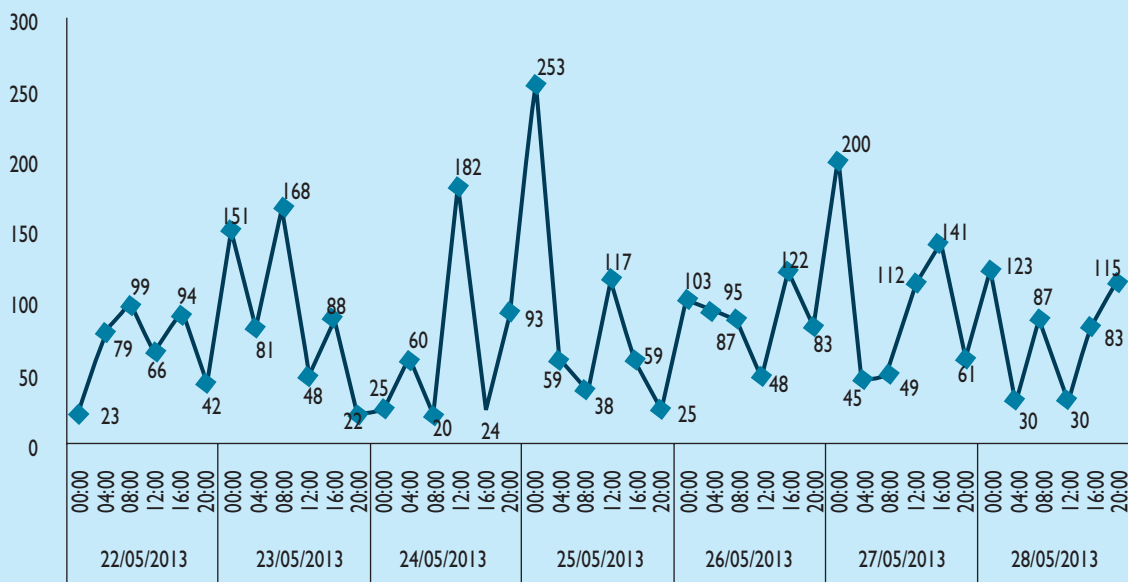
Llegó con presión arterial en 110/80 mmHg, frecuencia cardíaca en 82 latidos/minuto, frecuencia respiratoria en 18 respiraciones/minuto, temperatura de 37 °C. En el examen regional, el abdomen se encontraba plano, simétrico, con ruidos hidroaéreos presentes; a la palpación se encuentra una masa de aproximadamente 10 x 9 cm dolorosa con bordes delimitados en región de epigastrio y mesogastrio, no se palpan adenopatías, resto del examen sin alteraciones.

Exámenes auxiliares: hemoglobina, 12,9 g/dL; 7 900 leucocitos, sin desviación izquierda. Glucosa, 25 mg/dL, al ingreso, por lo cual se le realizó un seguimiento de glicemias; se encontró puntos de hipoglicemia grave (Figura 1).

Aminotransferasas (transaminasas): aspartato aminotransferasa (AST, TGO) 252 U/L; alanina aminotransferasa (ALT, TGP) 84 U/L; bilirrubinas normales; lactato deshidrogenasa 501 U/L.

Cuando el nivel de glucosa fue menor a 60 mg/dL, la insulina en nivel normal fue 10,31 μ U/mL, péptido C disminuido en 0,258 mg/mL y cortisol matutino normal en 12,71 μ g/dL.

Figura 1. Control de glicemias mediante hemoglucotest cada cuatro horas.



Antígeno de superficie para hepatitis B (Ag HBs) reactivo, anti-Ag HBs no reactivo, anti Ag HBc total reactivo, Ag H Be no reactivo, Ac HBe reactivo. Los marcadores tumorales: alfa fetoproteína elevada en 1 210 ng/mL, antígeno carcinoembrionario (CEA) en 2,66 ng/mL y Ca 19-9 en 26,15 U/mL, dentro de rangos normales.

Ecografía: tumoración solida de 9,4 cm a nivel de la cabeza de páncreas con lesiones focales hiperecogénicas que afectaba el lóbulo hepático izquierdo. Tomografía axial computarizada: a nivel de segmento I se halló una lesión hipodensa de bordes parcialmente definidos, de 111 x 109 x 93 mm que captaba la sustancia de contraste de forma heterogénea; además, nódulos

hepáticos probablemente metastásicos; a nivel del hilio hepático, múltiples adenopatías de 12 mm hasta 17 mm de diámetro (Figura 2).

DISCUSIÓN

En la infección por el virus de la hepatitis B existe el riesgo de fallecer por hepatitis aguda, hepatitis crónica activa, cirrosis o HCC. Se ha reconocido en Latinoamérica elevadas tasas de portadores de Ag HBs en zonas tropicales, principalmente en la cuenca amazónica. En nuestro país, existen zonas de alta prevalencia como en la selva alta y áreas rurales de la selva baja; y, en algunos valles de la vertiente oriental de la cordillera de los Andes, como los valles de Ayacucho, Cusco, Junín, Abancay, Apurímac, entre otros.^{3,8}

En estudios realizados en población infantil en la amazonia peruana, en áreas hiperendémicas, se halla baja prevalencia de Ag HBs en menores de un año, lo que significa que la infección no es primordial en el periodo perinatal, sino posterior, en los primeros años de vida, debido probablemente a la exposición a portadores crónicos.⁸

Se ha planteado la transmisión horizontal en niños a través de la solución de continuidad en la piel y mucosas, donde la saliva es un vehículo, debido a que se ha encontrado concentraciones infectantes. Los mecanismos de infección como el de agujas, relaciones sexuales, tatuajes y transfusiones de sangre no explican las altas tasas de prevalencia por lo que la transmisión horizontal podría explicarlos.^{3,8} Además, también hay la costumbre de que la madre o abuela, ofrece directamente en la boca de los lactantes y niños pequeños los alimentos premastigados, lo que podría constituir un mecanismo adicional.^{3,9}

El HCC se ha asociado a la hipoglicemia como complicación en aproximadamente 3% a 13% de casos;¹⁰⁻¹² y, se puede encontrar dos tipos. El tipo A, cuando el tumor crece rápidamente, hay disminución del apetito, debilidad marcada, la hipoglicemia es leve y generalmente ocurre como un evento terminal. En cambio, en el tipo B el tumor tiene un crecimiento lento y la hipoglicemia está presente en todo el curso de la enfermedad y como hipoglicemia grave. En el caso presentado se puede tratar de un HCC con hipoglicemia tipo B, que puede producirse por una alteración dentro del hepatocito para la producción de un polipéptido similar al factor de crecimiento insulínico II (pro-IGF II), lo que genera la transferencia de las membranas

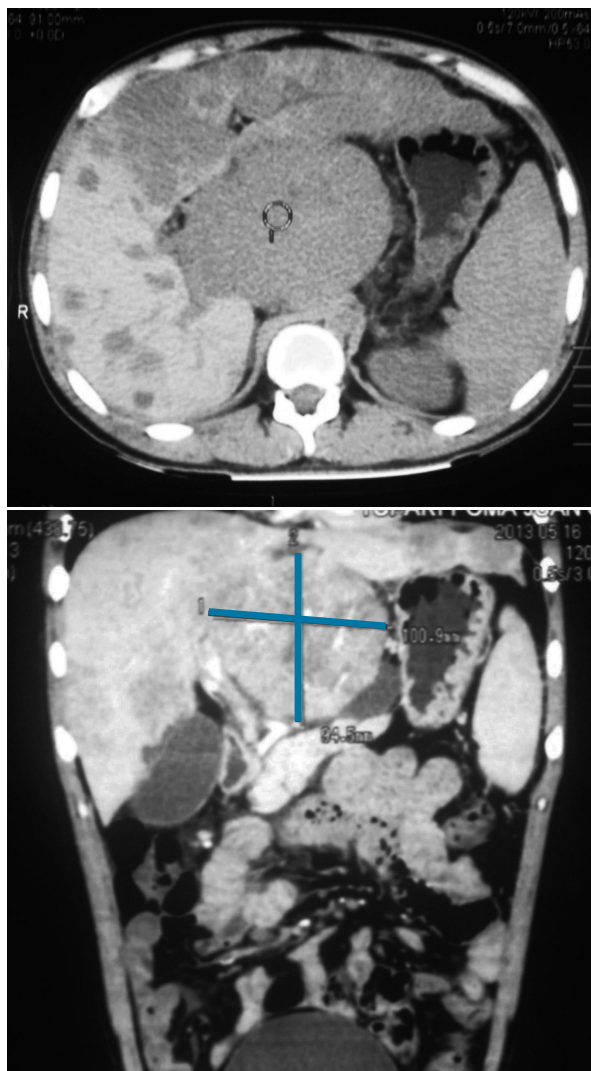


Figura 2. TAC. Masa en el lóbulo izquierdo hepático con múltiples imágenes metastásicas.



capilares y aumenta el acceso de IGF II a IGF I y los receptores de insulina,¹³⁻¹⁵ lo que genera el aumento de captación de glucosa y produce hipoglicemia grave. Además, reduce la actividad de las enzimas de la glucogenólisis y gluconeogénesis.¹⁶ También se ha visto que en pacientes con HCC existen factores adicionales como son la reducción de producción de glucosa a nivel hepática y la malnutrición.¹⁵

Se muestra que la insulina, en el caso presentado, se encuentra en niveles normales y, además, el péptido C estaba disminuido. Lo cual indica que la hipoglicemia no se debía a una excesiva secreción de insulina. Lo que concordaría que la producción de sustancias similares a la insulina por el tumor sería la causa de la hipoglicemia.¹⁶ Dentro de los marcadores se ha visto que el más conocido es la alfa fetoproteína que se produce por la presencia de tumores de origen gonadal o la presencia de hepatopatía crónica y HCC, y los niveles mayores de 500 $\mu\text{g/L}$ están en relación con el HCC. Diferentes estudios dan a la alfa-feto proteína una sensibilidad de entre 41 % y 65 %, una especificidad de entre 80 % y 94 %, un valor predictivo positivo de 25 % y un valor predictivo negativo de 98 %.¹⁷

Respecto al tratamiento, se ha observado que la hipoglicemia suele ocurrir cuando el tumor se encuentra avanzado y no es susceptible a tratamiento quirúrgico y/o médico. Solo la resección quirúrgica y el trasplante hepático se consideran medidas curativas, en términos de supervivencia libre de enfermedad.¹⁷ Sin embargo, los criterios de Milán para el trasplante, además de mal funcionamiento del hígado y las limitaciones de disponibilidad de donantes, han animado a investigar otras modalidades de tratamiento que podría salvar la distancia hasta el trasplante o la resección quirúrgica e incluso anunciar la progresión del tumor. Estos tratamientos incluyen la embolización, la ablación por radiofrecuencia y la inyección de alcohol.¹⁸

La sobrevida suele ser menor de seis meses en 86,84 %, menor o igual a un año en 94,73 %. El tiempo de sobrevida promedio posdiagnóstico es seis meses.^{18,19}

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Argente HA, Álvarez ME. *Semiología médica: semiotecnia y propedéutica de Horacio*. 3.ª Ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2006. p. 1083.
2. Díaz E, García J. *Oncología clínica básica*. Madrid: ARAN SA; 2000. p 429.
3. Cabezas C. Hepatitis virales B y Delta: epidemiología y prevención en el Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2002;19(3):150-61.
4. Liu C, Kao JH. Hepatitis B Virus-related hepatocellular carcinoma: epidemiology and pathogenic role of viral factors. *J Chin Med Assoc* 2007;70(4):141-5.
5. Nago A. Epidemiología de las enfermedades digestivas: enfermedades del aparato digestivo en el Perú. En: Zapata CS, Ed. *Gastroenterología III Lima*, Sociedad de Gastroenterología del Perú. 1994:5-15.
6. Donayre M, Bussalleu A, Berríos J, Cok J. Carcinoma primario de hígado en el Hospital Nacional Cayetano Heredia (enero 1969-abril 1997) Hallazgos clínicos y de laboratorio. *Rev Gastroent Perú*. 1999;19(1):15-25.
7. Ruiz E, Almonte M, Pizarro R, Celis J, Montalbeti JA, Urbano R. Infección con virus de la hepatitis B y hepatitis C como factores de riesgo para hepatocarcinoma en el Perú: estudio de casos y controles. *Rev Gastroent Peru*. 1998;18(3):199-212.
8. Cabezas C, Suarez M, Romero G, Carrillo C, García M, Reátegui J, et al. Hiperendemicidad de hepatitis viral B y Delta en pueblos indígenas de la amazonia peruana. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2006;23(2):114-2.
9. B ancroft WH, Snitbhan R, Scott RM, Tingpalapong M, Watson WT, Tanticharoenyos P, et al. Transmission of hepatitis B virus to gibbons by exposure to human saliva containing hepatitis B surface antigen. *J Infect Dis*. 1977;135(1):79-85.
10. Eastman R, et al. Glucose utilization in a patient with hepatoma and hypoglycemia. Assessment by a positron emission tomography. *J Clin Invest*. 1992;89:1958-63.
11. Marchesini G, Bianchi C. Carbohydrate metabolism in hepatocellular carcinoma: where does the glucose go. *Hepatology*. 1989;10:253-55.
12. Margolis S, Homcy C. Systemic manifestations of hepatoma. *Medicine*. 1972;51:381-91.
13. Jayaprasad N, Anees T, Bijin T, Madhusoodanan. Severe hypoglycemia due to poorly differentiated hepatocellular carcinoma. *JAPI*. 2006;54:413-5.
14. Jha VK, Borpujari PJ. Hypoglycaemia presenting as sole manifestation of hepatocellular carcinoma. *MJAFI*. 2012;68:75.
15. Nikeghbalian S, Bananzadeh A, Yarmohammadi H. Hypoglycemia, the first presenting sign of hepatocellular carcinoma. *Saudi Med J*. 2006;27(3):387-388.
16. Yeung RTT. Hypoglycaemia in hepatocellular carcinoma: a review. *HKMJ*. 1997;3:297-301
17. Bilbao I, Lazaro J, Castells L, Charco R. Estado actual del hepatocarcinoma y perspectivas futuras. *Jano*. 2010:49-59.
18. Albis R, Escovar J, Muñoz A, Gaitán J, Rey M, Villamizar J, et al. Hepatocarcinoma: patología maligna de mal pronóstico. *Rev Col Gastroenterol*. 2003;18(3):153-57.
19. Salhab M, Canelo R. Una visión general de la gestión basada en la evidencia de carcinoma hepatocelular: un meta-análisis. *J Cancer Res Therap*. 2011;7(4):463-75.

CORRESPONDENCIA A: Dra. Diana Amalís Delgado Cruz
amalis75@hotmail.com

FECHA DE RECEPCIÓN: 8 de diciembre de 2013.

FECHA DE APROBACIÓN: 6 de enero de 2014.