

# Hipoglikemia: Sindrom Paraneoplastik pada Karsinoma Hepatoselular

Hari Sutanto<sup>1</sup>, Andra Aswar<sup>1</sup>, N Soebijanto<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

<sup>2</sup>SMF Ilmu Penyakit Dalam, Rumah Sakit Umum Pusat Fatmawati

## ABSTRAK

Karsinoma hepatoselular (KHS) merupakan tumor ganas hati primer yang menempati urutan ketiga penyebab mortalitas akibat keganasan di seluruh dunia, karena acapkali terdiagnosis pada stadium lanjut. Tidak jarang manifestasi ekstrahepatik muncul pada KHS di antaranya hipoglikemia yang dapat muncul di akhir perjalanan penyakit ketika terjadi kegagalan fungsi hati; namun juga dapat muncul sebagai gejala awal sebelum ditemukan nodul pada hepar. Hipoglikemia dapat meningkatkan morbiditas, menurunkan kualitas hidup, dan menurunkan kesintasan. Pemahaman mengenai patogenesis, kewaspadaan serta diagnosis dini, dan penanganan yang tepat merupakan kunci tatalaksana utama.

## PENDAHULUAN

Karsinoma hepatoselular (KHS) merupakan tumor ganas hati primer yang berasal dari hepatosit dan meliputi 5.6% dari seluruh kasus keganasan pada manusia.<sup>1</sup> KHS menempati urutan ketiga mortalitas akibat keganasan di seluruh dunia. Sekitar 80% kasus keganasan hati berada di negara berkembang yang diketahui sebagai wilayah dengan prevalensi hepatitis viral yang tinggi, termasuk Indonesia.<sup>1,2</sup> Kekerapan karsinoma hepatoselular meningkat seiring dengan mortalitasnya karena acapkali terdiagnosis pada keadaan yang sudah lanjut.<sup>3,4</sup>

Manifestasi klinis pada KHS yang khas adalah nyeri perut kuadran kanan atas, penurunan berat badan, anoreksia, serta peningkatan enzim transaminase.<sup>3</sup> Namun, tidak jarang pula terdapat manifestasi ekstrahepatik atau sindrom paraneoplastik yang merupakan gangguan klinik dengan tanda dan gejala jauh dari tempat tumor primer dan metastasis. Prevalensinya bervariasi dan cukup sering hingga 50%.<sup>5</sup>

Sindrom paraneoplastik yang dapat ditemukan pada KHS adalah eritrositosis, hipoglikemia, hiperkalsemia, hiperkolesterolemia, porfiri, disfibrinogenemia, dan krio-fibrinogenemia.<sup>5,6,7</sup> Sindrom paraneoplastik berhubungan dengan menurunnya kesintasan. Median kesintasan KHS dengan sindrom paraneoplastik lebih rendah (12.4 vs 18.3 minggu) walaupun bukan merupakan faktor risiko independen.<sup>6</sup>

Hipoglikemia pada KHS dilaporkan pertama kali dilaporkan pada tahun 1929. Studi selanjutnya oleh

McFadzean et al pada tahun 1956 mengelompokkan kejadian hipoglikemia sebagai sindrom paraneoplastik pada KHS menjadi dua, yaitu tipe A dan B.<sup>8</sup> Tipe A sebanyak 87% dari studi tersebut merupakan kelompok KHS yang tumbuh secara cepat, berdiferensiasi buruk, dan dengan penurunan massa otot yang signifikan. Pada kelompok ini pada umumnya tidak terjadi hipoglikemia atau hipoglikemia hanya yang terjadi pada dua minggu terakhir sebelum kematian. Hipoglikemia pada tipe B timbul pada awal perjalanan penyakit dan lebih berat manifestasinya. Laju pertumbuhan KHS biasanya lambat dengan atau tanpa penurunan massa otot. Walaupun jarang terjadi sebagai satu-satunya gejala, manifestasi hipoglikemia biasanya lebih berat dan timbul sebelum terdiagnosis KHS.<sup>9,10</sup>

Otak tidak dapat mensintesis glukosa sendiri dan menyimpan cadangan berupa glikogen sehingga keadaan hipoglikemia yang berkepanjangan berdampak sangat buruk.<sup>11,12</sup> Manifestasi hipoglikemia adalah letargi, kejang, penurunan kesadaran, gangguan kognisi, sampai kematian. Hipoglikemia menyebabkan morbiditas fisik, psikososial, dan bila berat dapat berujung ke kematian.<sup>13</sup> Kami laporkan satu kasus pasien laki-laki dengan KHS metastasis paru, malnutrisi dengan kaheksia, dan hipoglikemia.

## ILUSTRASI KASUS

Pasien seorang laki-laki berusia 37 tahun datang dengan keluhan utama lemas seluruh tubuh yang semakin memberat sejak dua hari sebelum perawatan. Sejak dua

bulan timbul benjolan di perut kanan yang semakin lama semakin besar dan nyeri namun tidak berobat. Pasien baru diketahui menderita hepatitis B dan memiliki riwayat keluarga yang meninggal karena keganasan hati. Terdapat penurunan nafsu makan dan berat badan sebanyak 12 kg (21% dari BB sebelumnya) dalam waktu dua bulan. Nyeri semakin memberat sehingga asupan makanan berkurang hanya beberapa suap.

Pada saat perawatan pasien *compos mentis*, namun tampak letargi, pucat, dan ikterik. IMT pasien 15.2, *performance status* 2, hemodinamik stabil, pemeriksaan paru dan jantung dalam batas normal. Teraba massa hati di regio kanan atas sampai epigastrium dengan ukuran 8x4 cm dengan konsistensi keras dan berbenjol-benjol. Konfirmasi USG dan CT scan abdomen menunjukkan massa yang hampir memenuhi liver kanan disertai trombus di vena porta dan splenomegali. Terdapat nodul metastasis di paru kiri bawah. Pemeriksaan darah rutin didapatkan Hb 6.9 g/dL, leukosit 5,700 /uL, trombosit 320,000 /uL. Fungsi ginjal dalam batas normal. SGOT 652, SGPT 65, albumin 3.2 g/dL, bilirubin total 2.8, bilirubin direk 1.7, indirek 1.1, dan AFP > 1,000. GDS saat awal 47 dan dilakukan pemberian 50 cc dextrose 40% intravena secara bolus dan infus dextrose 10% 500 cc per 8 jam. Setelah pemberian dextrose pasien tampak perbaikan klinis dan dilakukan pemeriksaan kurva gula darah tiap 6 jam. Rekapitulasi kurva dapat dilihat di Tabel 1. Suplementasi dextrose 40% secara bolus diberikan bila GDS menunjukkan kurang dari 70.

Kadar insulin plasma tidak dapat diperiksa karena keterbatasan biaya. Terapi definitif seperti reseksi atau TACE tidak dapat dilakukan dengan keadaan pasien yang sudah dalam stadium lanjut. Nutrisi yang diberikan adalah 1500 Kalori yang ditingkatkan secara berkala hingga tercapai kebutuhan optimal 2100 Kalori. Pasien diberikan *small-frequent feeding*. Asupan pasien sekitar 50% pada hari perawatan kedua dan semakin membaik hingga 90% pada hari ketujuh. Pasien pulang atas permintaan sendiri untuk berkumpul bersama keluarga setelah tujuh hari dirawat dan *loss to follow up*.

## DISKUSI

### Penegakan Diagnosis KHS

Pasien dengan nodul hepar memiliki tantangan diagnosis tersendiri, terutama untuk mengetahui apakah primer keganasan hati atau merupakan metastasis dari organ lain. Hati merupakan organ yang rentan terinvasi sel tumor lain karena aliran darah ke hati yang sangat tinggi dengan perfusi ganda dari arteri hepatis dan vena porta. Oleh karena hati menerima aliran darah dari vena porta, metastasis paling sering berasal dari keganasan saluran cerna. Kekerapan metastasis selanjutnya berasal dari paru, payudara, dan melanoma. Metastasis yang jarang terjadi dapat berasal dari keganasan tiroid, prostat, dan kulit.<sup>2</sup>

Berdasarkan guideline APASL, AASLD, maupun EASL, diagnosis baku KHS didasarkan atas pencitraan CT scan multifase atau MRI dinamik. KHS dapat ditegakkan secara definitif bila ditemukan penyngatan pada fase arterial dan *wash out* pada fase *delayed*.<sup>14,15,16</sup> Pada pasien ini, sayangnya CT scan abdomen tidak dilakukan secara multifase sehingga belum dapat secara definitif menegaskan diagnosis KHS. Namun, berdasarkan nodul yang memenuhi lobus liver kanan pada USG abdomen dan CT scan abdomen, disertai hepatitis B tanpa tanda sirosis, peningkatan AFP, dan telah ada nodul metastasis di paru dapat dikonfirmasi sebagai KHS stadium BCLC D. Terapi KHS pada stadium D hanyalah berupa terapi suportif dan simptomatik saja. Pada pasien ini diberikan terapi nutrisi dan analgetik untuk mengatasi *cancer pain* dan meningkatkan kualitas hidup.<sup>15,16</sup>

### Hipoglikemia sebagai Sindrom Paraneoplastik

Diagnosis hipoglikemia pada pasien ditegakkan atas dasar keluhan lemas, disertai dengan GDS 47 g/dL, dan setelah pemberian dextrose 40% sebanyak 50 cc keluhan lemas membaik. Walaupun pasien tidak mengalami gejala neurologis yang berat dan gejala otonom yang prominen, diagnosis hipoglikemia dapat ditegakkan sesuai dengan trias Whipple.<sup>11-12</sup>

Tabel 1. Rekapitulasi GDS per 6 jam.

Perawatan hari kedua	Perawatan hari ketiga	Perawatan hari keempat	Perawatan hari kelima	Perawatan hari keenam	Perawatan hari ketujuh
60	134	52	69	94	66
91	93	61	75	86	94
88	70	64	76		86
90	54	56	66		67

Adanya hipoglikemia yang berkaitan dengan keganasan sebagian besar merupakan sindrom paraneoplastik. Prevalensi hipoglikemia sebagai sindrom paraneoplastik pada KHS bervariasi antara 10-30%.<sup>13</sup> Namun tetap memerlukan pengkajian lebih dalam karena ada kemungkinan insulinoma yang merupakan tumor pankreas yang memproduksi insulin berlebih. Pada insulinoma, kadar plasma insulin akan meningkat dan hipoglikemia akan teratasi dengan pemberian glukagon.<sup>7</sup> Pada kasus ini, sayangnya kadar insulin tidak dapat diperiksa karena kendala biaya, namun pada pemeriksaan CT-scan tidak didapatkan adanya lesi atau nodul pada pankreas.

Hipoglikemia dapat terjadi pada keadaan lanjut dari karsinoma hepatoselular, namun 13% di antaranya timbul pada awal perjalanan penyakit. Walaupun jarang terjadi sebagai satu-satunya gejala, pernah dilaporkan kasus kejang akibat hipoglikemia sebagai satu-satunya gejala empat sebelum terdiagnosis karsinoma hepatoselular.<sup>18</sup> Hipoglikemia juga dapat terjadi karena insufisiensi adrenal sebagai efek samping yang jarang dari Sorafenib.<sup>19</sup>

Terdapat klasifikasi pasien hipoglikemia pada KHS, yaitu tipe A dan B. Pasien tergolong tipe A karena terjadi pertumbuhan tumor dalam waktu cepat. Massa KHS hampir memenuhi seluruh liver lobus kanan dan terjadi penurunan berat badan > 20% dari berat badan sebelumnya. Pada kelompok ini, hipoglikemia merupakan penanda prognosis yang buruk karena hipoglikemia terjadi pada dua minggu terakhir sebelum kematian.<sup>7,17</sup>

#### Patogenesis Terjadinya Hipoglikemia pada KHS

Pada keadaan puasa di antara dua waktu makan, kadar glukosa darah seharusnya tetap dapat dipertahankan karena adanya produksi glukosa endogen, glikogenolisis, dan glukoneogenesis di hati. Cadangan glikogen di hati mampu mencukupi produksi glukosa endogen selama 8 jam pada keadaan puasa. Namun, periode tersebut dapat lebih pendek karena gangguan keseimbangan antara produksi, penggunaan, dan penyimpanan glukosa pada jaringan perifer diatur oleh kerja sama antara hormon, sinyal neural, dan metabolik.<sup>11-12</sup>

Pada tipe A, hipoglikemia terjadi dominan karena pertumbuhan massa tumor yang cepat. Kemampuan hati untuk menyediakan glukosa berkurang karena infiltrasi tumor. Efek penekanan tumor pada saluran cerna dan penurunan nafsu makan dapat menurunkan asupan. Malnutrisi dan *muscle wasting* menyebabkan berkurangnya cadangan glikogen di dalam otot. Selain itu, terjadi defek produksi enzim untuk glikogenolisis dan glukoneogenesis di hati. Hal ini yang menyebabkan

hipoglikemia pada tipe A terjadi pada akhir perjalanan penyakit KHS dengan residual liver yang berkurang.<sup>7,8,17</sup>

Namun, hipoglikemia juga dapat terjadi pada awal perjalanan KHS ketika residual liver masih baik. Mekanisme terjadinya hipoglikemia disebabkan oleh produksi berlebihan peptida pro-IGF-II. Peptida ini merupakan prekursor dari IGF-II (*insulin-like growth factor*) yang memiliki berat molekul besar dan terjadi karena defek proses pengolahan menuju IGF-II oleh hepatosit malignan. Pro-IGF-II bersifat lebih mudah melalui membran kapiler dan tidak terikat oleh protein sehingga dapat berikatan dengan reseptor insulin di jaringan.<sup>17</sup> Ketika berikatan dengan reseptor insulin, menimbulkan hipoglikemia dan memberikan *feed-back negative* sehingga kadar GH (*growth hormone*), IGF-I, insulin plasma, dan C-peptida rendah.<sup>7-8</sup> Seperti diketahui GH merupakan salah satu hormon kontraindikator pada kondisi hipoglikemia.<sup>11</sup>

Namun, pada beberapa studi, banyak peneliti gagal menunjukkan adanya peningkatan kadar pro-IGF-II yang bersirkulasi bebas di dalam pasien hipoglikemia pada karsinoma hepatoselular. Penelitian selanjutnya menemukan walau kadar IGF-II tidak tinggi pada semua kasus, namun terdapat satu hal yang konsisten pada semua pasien, yaitu ditemukannya ekspresi berlebihan terhadap m-RNA pengkode IGF-II pada pasien KHS dengan hipoglikemia, dibanding dengan yang euglikemia.<sup>20,21</sup>

#### Manajemen Hipoglikemia

Terapi hipoglikemia akut pada umumnya terdiri dari tiga modalitas, yaitu glukosa oral, glukosa intravena dan glukagon intramuskular.<sup>22,23</sup> Glukosa oral dapat diberikan pada hipoglikemia ringan-sedang tanpa gangguan neuroglikopenik dengan dosis 20 gram glukosa, ideal berupa *jelly*, permen, atau 150-200 mL cairan yang mengandung glukosa, seperti jus buah. Coklat sebaiknya dihindari karena lemak yang terkandung di dalamnya dapat menghambat absorpsi glukosa. Pemberian glukosa oral dapat diulang 15-20 menit kemudian. Glukosa intravena diberikan pada pasien yang tidak dapat mengonsumsi glukosa oral dengan dosis 25 gram glukosa intravena diberikan dalam bentuk 75-100 mL glukosa 20% atau 150-200 mL glukosa 10%, kemudian dilanjutkan dengan pemberian infus glukosa 5%. Glukagon intramuskular diberikan dengan dosis 1 mg subkutan atau intramuskular. Mekanisme kerja glukagon adalah dengan meningkatkan glikogenolisis dan glukoneogenesis, sehingga tidak efektif pada hipoglikemia terkait alkohol karena berkurangnya cadangan glikogen dalam hati.

Manajemen hipoglikemia pada KHS membutuhkan perhatian khusus. Banyak studi yang melaporkan bahwa

hipoglikemia akan berkurang dengan terapi definitif. Nikeghbalian et al pada tahun 2006 melaporkan hipoglikemia perbaikan setelah pasien KHS menjalani reseksi.<sup>17</sup> Ambulkar et al pada tahun 2006 juga melaporkan hipoglikemia perbaikan setelah pasien KHS menjalani kemoterapi paliatif.<sup>24</sup> Sayangnya pada pasien dengan stadium lanjut yang tidak dapat menerima terapi definitif, manajemen hipoglikemia dapat menjadi tantangan.

Pemberian nutrisi secara *small-frequent feeding*, penambahan glukosa parenteral, dan pemberian kortikosteroid dapat memperbaiki hipoglikemia dan mencegah episode ulangan. Kebutuhan basal pasien dengan keganasan sudah meningkat dibandingkan dengan orang normal. Namun, hal ini tidak diimbangi dengan jumlah asupan yang turun karena kaheksia. Hal ini memperburuk kemampuan tubuh untuk menjaga keseimbangan kadar glukosa darah. Dosis kortikosteroid dapat diberikan setara dengan prednison 20 mg yang disesuaikan dosisnya untuk mengurangi efek samping.<sup>7,8,17</sup>

Episode hipoglikemia yang berulang, walaupun ringan sekalipun, membuat otak dapat beradaptasi dengan kadar glukosa plasma yang lebih rendah. Gejala khas hipoglikemia baru timbul pada kadar glukosa plasma yang lebih rendah dari biasanya. Hal ini tentu saja berbahaya karena dapat menutupi gejala sampai kadar glukosa darah di bawah 50 mg/dL. Kegagalan untuk mendeteksi hipoglikemia pada stadium dini dikenal juga dengan *hypoglycemia unawareness* yang dapat meningkatkan risiko terjadinya hipoglikemia yang lebih berat dan panjang. Pada kasus ini, kejadian hipoglikemia yang berulang tanpa gejala otonom yang jelas, akan mempersulit tatalaksana pasien ini. Untuk itu, pasien diedukasi bagaimana cara mengenali tanda-tanda hipoglikemia dan menanganinya sendiri di rumah.<sup>11-12</sup>

## PENUTUP

Sindrom paraneoplastik berupa hipoglikemia dapat merupakan petunjuk diagnosis dan penanda prognosis buruk pada KHS. Kewaspadaan akan adanya hipoglikemia dan pemahaman mengenai patogenesisnya diperlukan untuk manajemen yang tepat agar mengurangi morbiditas dan mortalitas.

## DAFTAR PUSTAKA

- Budihusodo U. Karsinoma hati. Dalam: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S, editor. Buku ajar ilmu penyakit dalam. Edisi 4. Jakarta: Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI, 2006; p.457-61
- Dienstag JL, Isselbacher KJ. Tumors of the liver and biliary tract. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. Harrison's principles of internal medicine. 16<sup>th</sup> edition. USA: McGraw Hill, 2005; p.533-6.
- Thorgeirsson SS, Grisham JW. Molecular pathogenesis of human hepatocellular carcinoma. Nature Genetics 2002; 31: 339-46.
- Serag HB, Marrero JA, Rudolph L, Reddy KR. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 2008; 134(6): 1752-63.
- Somoastro S, Muthalib A. Sindrom paraneoplastik. Dalam: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S, editor. Buku ajar ilmu penyakit dalam. Edisi 4. Jakarta: Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI, 2006; p.898-9
- Chang PE, Ong WC, Lui HF, Tan CK. Epidemiology and prognosis of paraneoplastic syndromes in hepatocellular carcinoma. ISRN Oncology 2013;1-8.
- Jayaprasad N, Anees T, Bijin T, Madhusoodanan S. Severe hypoglycemia due to poorly differentiated hepatocellular carcinoma. JAPI 2006; 54: 413-5. Diunduh dari: www.japi.org
- Yeung RTT. Hypoglycemia in hepatocellular carcinoma: a review. HKM 1997; 3: 297-301.
- Eastman RC, Carson RE, Orloff DG, Cochran CS, Perdue JF, Rechler MM, et al. Glucose utilization in a patient with hepatoma and hypoglycemia. The Journal of Clinical Investigation 1992; 89: 1958-63.
- Jha SLV, Borpujari MP. Hypoglycemia presenting as sole manifestation of hepatocellular carcinoma. MJAFI 2012;68:75-7
- Soemadji DW. Hipoglikemia iatrogenik. Dalam: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S, editor. Buku ajar ilmu penyakit dalam. Edisi 4. Jakarta: Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI, 2006; p.1892-5.
- Cryer PE. Hypoglycemia: introduction. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. Harrison's principles of internal medicine. 16<sup>th</sup> edition. USA: McGraw Hill, 2005; p.2180-5.
- Tsai HY, Tsai SJ, Lu CC, Sun CC, Tsai HK, Cheng HJ, et al. Clinical analysis of hepatocellular carcinoma complicated with hypoglycemia at a southern Taiwan Medical Center. Formos J Endocrin Metabol 2010;2:1-4.
- Llovet JM, Ducreux M, Lencioni R, Bisceglie AMD, Galle PR, Dufour JF, et al. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. Journal of Hepatology 2012;56:908-43.
- Han KH, Kudo M, Ye SL, Choi JY, Poon RT, Seong J, et al. Asian consensus workshop report: expert consensus guideline for the management of intermediate and advanced hepatocellular carcinoma in Asia. Oncology. 2011;81(1):158-64.
- Bruix J, Sherman M. AASLD practice guideline. Management of hepatocellular carcinoma: an update. Hepatology, 2011;53(3):1020-2.
- Nikeghbalian S, Bananzadeh A, Yarmohammadi H. Hypoglycemia, the first presenting sign of hepatocellular carcinoma. Saudi Med J 2006;27(3):387-8.
- Tsuchiya A, Kubota T, Takizawa K, Yamada K, Wakai T, Matsuda Y, et al. Successful treatment in a case of massive hepatocellular carcinoma with paraneoplastic syndrome. Case Rep Gastroenterol 2009;3:105-10
- Okushin K, Asaoka Y, Fukuda I, Fujiwara N, Minami T, Sato M, et al. IGF-II producing hepatocellular carcinoma treated with sorafenib: metabolic complications and a foresight to molecular targeting therapy to the IGF signal. Case Rep Gastroenterol 2012;6:784-9
- Shapiro ET, Bell GI, Polonsky KS, Rubenstein AH, Kew MC, Tager HS. Tumor hypoglycemia: relationship to high molecular weight insulin-like growth factor-II. J Clin Invest 1990;1672-9
- Dutta P, Aggarwal A, Gogate Y, Nahar U, Shah VN, Singla M, et al. Non-islet cell tumore-induced hypoglycemia: a report of five cases and brief review of the literature. Endocrinology Diabetes & Metabolism 2013;1-7
- Cryer PE, Davis SN, Shamon H. Hypoglycemia in diabetes. Diabetes Care 26: 1902-12, 2003.
- Yale JF, Begg I, Gerstein H, Houlden R, Jones H, Maheux P, et al. 2001 Canadian diabetes association clinical practice guidelines for the prevention and management of hypoglycemia in diabetes. Canadian Journal of Diabetes: 26(1), 2001. p.22-35.
- Ambulkar I, Jagannath P, Advani S. Hepatocellular carcinoma presenting with troublesome hypoglycemia. Indian Journal of Medical & Pediatric Oncology 2006;27(4):32-5