

SÍNDROME HIPOGLUCÉMICO ASOCIADO A TUMOR SOLITARIO PULMONAR. REPORTE DE CASO

SEVERE HYPOGLYCEMIA ASSOCIATED WITH SOLITARY PULMONARY TUMOR. CASE REPORT

Leticia Ferro¹, Analía Yamaguchi², Pablo R. Costanzo³, León Litwak³

¹ Médica Clínica, especialista en Nutrición, Hospital Gral. de Agudos P. Piñero, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

² Médica Clínica, especialista en Nutrición, Servicio de Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

³ Médico especialista en Endocrinología, Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Medicina Nuclear, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Correspondencia: Leticia Ferro

E-mail: dra.leticiaferro@gmail.com

Presentado: 11/08/20. Aceptado: 27/10/20

RESUMEN

El síndrome paraneoplásico de Doege-Potter (SDP) se asocia a la presencia de tumores intratorácicos y diafragmáticos que generan un cuadro de hipoglucemia por excesivo consumo de glucosa por parte del tumor, y aumento de producción de IGF-2 (*insulin growth factor 2*) con mayor captación de glucosa periférica.

Comunicamos el caso de una paciente femenina de 57 años, sin antecedentes de diabetes ni ingestión de fármacos hipoglucemiantes, que ingresó por un cuadro de hipoglucemia severa con glucemia de 38 mg/dL. Otros resultados: péptido C 1,05 ng/mL, insulinemia 10,5 uU/mL, IGF-1 de 174 ng/mL, cortisol y prolactina normales. No disponíamos del dosaje de IGF-2. Ecografía abdominal sin patología evidente. Se inició alimentación rica en carbohidratos complejos. Continuó con hipoglucemias. A raíz de cervicalgia, se solicitó radiografía cervical y de tórax, evidenciándose opacidad en vértice izquierdo. La tomografía de tórax informó proceso pulmonar atípico. Por punción se diagnosticó carcinoma pulmonar pobremente diferenciado. Se inició quimioterapia, con reducción del tumor, y de la frecuencia y magnitud de las hipoglucemias. Concluimos que frente a cuadros de hipoglucemia en ausencia de factores causales debería sospecharse la presencia de un SDP.

Palabras clave: tumores intratorácicos; hipoglucemia; Doege-Potter.

Actualización en Nutrición 2020; Vol. 21 (137-140)

ABSTRACT

Doege-Potter (SDP) is a paraneoplastic syndrome mostly associated with big intrathoracic or diaphragmatic tumors, causing hypoglycemia in non-diabetic patient due to an increased glucose consumption by the tumor cells and excessive production of IGF-2 (insulin growth factor 2).

Case report: 57-year-old female patient without diabetes mellitus and not receiving hypoglycemic drugs who was assisted by severe hypoglycemia (38 mg/dL) with the following laboratory tests: C peptide 1.05 ng/mL, 10.5 uU/mL insulinemia, 174 ng/mL IGF-1, normal cortisol and prolactin. IGF-2 was not available. Non-pathological abdominal ultrasound. In spite of a feeding rich in complex carbohydrate continued with hypoglycaemia. She started with neck pain and a cervical and chest X-ray was requested, which shows opacity in the left vertex. Chest tomography reported atypical lung process. The biopsy reported poorly differentiated carcinoma of the lung. After treatment with chemotherapy a reduction in tumor size and less episodes of hypoglycemia were observed. Conclusion: in the event of recurrent hypoglycaemia and in the absence of known etiologies we should consider the presence of SDP.

Key words: intrathoracic tumors; hypoglycemia; Doege-Potter.

Actualización en Nutrición 2020; Vol. 21 (137-140)

INTRODUCCIÓN

Las hipoglucemias en pacientes no diabéticos pueden responder a diferentes etiologías, ya sea de origen pancreático y menos frecuentemente de causas extra pancreáticas¹. Dentro de estas últimas, un cuadro no muy frecuentemente comunicado es el denominado síndrome paraneoplásico asociado a tumores solitarios, mayormente intratorácicos, descrito hace casi un siglo y conocido como síndrome de Doege-Potter (SDP)².

Reporte de caso

Presentamos el caso de una paciente con SDP cuyas hipoglucemias sintomáticas se asociaron a un carcinoma pulmonar poco diferenciado complicado con metástasis hepáticas y óseas. Describiremos el diagnóstico y manejo del SDP.

Paciente de sexo femenino de 57 años de edad con antecedentes de tabaquismo, poliposis endometrial, litiasis biliar y menopausia a los 46 años. Fue asistida en el servicio de emergencia por sudoración profusa e hipoglucemia de 38 mg/dL, sin antecedentes ni diagnóstico previo de diabetes mellitus, ni consumo de medicación o tóxicos que pudieran causar hipoglucemia. No refería hiporexia ni cambios ponderales en el último tiempo.

Al examen físico se encontraba hemodinámicamente estable, frecuencia cardíaca 78 lpm, ritmo regular, afebril, peso 49,4 kg, talla 145 cm, índice de masa corporal 23,4 kg/m², tensión arterial 130/70 mm/Hg, sin otros hallazgos patológicos. Se le administraron 15 g de glucosa vía oral con control posterior de glucemia plasmática de 71 mg/dL con resolución de los síntomas.

A fin de descartar causas extrapancreáticas de hipoglucemia, principalmente endocrinológicas, se solicitó interconsulta al Servicio de Endocrinología realizándose estudios de laboratorio, ecografía abdominal, automonitoreo de glucemia en sangre capilar pre y postprandiales domiciliarios durante una semana (Tabla 1). Además, se propuso la realización de una ecoendoscopia y prueba del ayuno como parte del plan de estudio para descartar presencia de insulinoma.

En el automonitoreo de glucemia en sangre capilar se constataron varios valores en rango de hipoglucemia (<55 mg/dL), tanto pre como postprandiales.

Los resultados en sangre plasmática fueron: prueba de tolerancia oral a la glucosa (con 75 g de glucosa en 375 ml de H₂O): en ayunas 115 mg/dL y a los 120 minutos 142 mg/dL, péptido C: 1,05 ng/mL (normal: 0,9-4 ng/mL), insulinemia 10,5 uUI/mL,

LDL 214 mg/dL, IGF-1 de 174 ng/mL (normal: 84-267 ng/mL), anticuerpos anti ácido glutámico decarboxilasa (GADA) negativo, serología para HIV negativa, TSH, ATPO, cortisol y prolactina dentro de parámetros normales (Tabla 2). La ecografía abdominal no evidenció imagen patológica de páncreas.

Se le indicó plan alimentario rico en hidratos de carbono complejos, ingestas frecuentes con períodos interprandiales no superiores a 3 horas y uso de glucagón inyectable en caso de hipoglucemia severa.

La paciente continuó con episodios de hipoglucemia sintomática de igual frecuencia, ninguna de ellas severa. Concurrió a control a las cuatro semanas refiriendo haber comenzado con cervicalgia por lo que se solicitó radiografía de columna cervical frente y perfil, y de tórax frente. En la radiografía de tórax se observó opacidad en vértice izquierdo con desviación de vía aérea y estructuras mediastínicas hacia hemitórax derecho. Quedando descartados otros posibles diagnósticos y ante la sospecha de tumor pulmonar asociado a síndrome paraneoplásico con hipoglucemia y sumado al deterioro del estado general, se decidió internación en clínica médica para proseguir estudios.

Durante la internación se realizó tomografía computada de tórax helicoidal sin contraste con ventanas apropiadas para visualizar partes blandas y parénquima pulmonar que informó proceso atípico primario de pulmón de 65 por 70 mm que se extendió desde el vértice izquierdo, con signos de linfangitis, sin claro plano de clivaje de estructuras vasculares mediastínicas y secundarismo en glándula adrenal izquierda y óseo adyacente a nivel de vértebras D2 y D3. Se realizó punción aspiración con aguja fina de la lesión por control tomográfico cuya anatomía patológica informó presencia de células neoplásicas con hallazgos citológicos vinculables a carcinoma pulmonar pobremente diferenciado. Por tratarse de un tumor no resecable con compromiso de órganos adyacentes, se decidió iniciar quimioterapia.

En la tomografía computada de control se observó reducción del tamaño tumoral, imágenes en hígado y glándula adrenal izquierda compatibles con lesiones metastásicas, lisis de vértebras dorsales de D2 a D4 y de arcos costales posteriores.

Coincidentemente con la reducción del tamaño tumoral, disminuyó la frecuencia de hipoglucemias, presentado dos a tres hipoglucemias semanales tanto pre como postprandiales. La paciente falleció a los seis meses del diagnóstico.

Tabla 1: Monitoreos de glucemia capilar. Valores expresados en mg/dL.

Día	Ayuno	Pre almuerzo	Pre cena	Postprandial
1	77	61	72	84
2	95	52	85	73
3	53	51	81	65
4	64	56	42	51
5	56	54	96	74
6	66	115	68	92
7	72	71	54	49

Tabla 2: Resultados de laboratorio.

	Resultado	Valor de referencia
Glucemia (mg/dL)	38	70-110
Cortisol (mcg/dL)	10,4	6,2-19,4
TSH (mUI/L)	1,25	0,37-4,7
IGF-1 (ng/mL)	174	84-267
ATPO (UI/mL)	14	<34
Prolactina (ng/mL)	0,16	<0,78
Anticuerpo anti GADA	negativo	
Péptido C (ng/mL)	1,05	0,9-4
Insulinemia (uUI/mL)	10,5	

DISCUSIÓN

Los síndromes paraneoplásicos son un conjunto de signos y síntomas que no pueden explicarse por el efecto local del tumor, por metástasis ni por la elaboración de hormonas propias del tejido del que procede el tumor, sino por sustancias proteicas que activan determinadas hormonas. Los síndromes paraneoplásicos más frecuentes incluyen cuadros como hipercalcemia, hipoglucemia, miastenia *gravis* y trombosis venosas.

En 1930, por primera vez se publicó un caso de hipoglucemia asociado a un tumor de células no beta del páncreas, descrito por Karl Doege y Roy Potter, por quienes el síndrome toma su nombre. El SDP es una complicación rara y consiste en la asociación de hipoglucemia con la presencia de un tumor que se descubre de forma incidental³⁻⁴.

Desde el punto de vista fisiopatológico, la hipoglucemia puede explicarse por una parte por un excesivo consumo de glucosa por parte del tumor (suelen ser tumores de gran tamaño >10 cm) y, por otra, por el efecto de alguna hormona similar a insulina que, ligándose a los receptores periféricos de la misma, genera aumento de la captación de glucosa y potencia la hipoglucemia. Por todo lo descripto, el

SDP puede acompañarse de niveles suprimidos de insulina y de péptido C, todo depende del momento de evolución del tumor. En los primeros estadios, que podrían corresponder a esta paciente, todavía las hipoglucemias no son tan severas ni frecuentes y los niveles de insulina y péptido C no están totalmente suprimidos. Si bien a los productos que generaban una acción similar insulina se los denominó antiguamente como NSILA (*non supresible insulin like activity*), actualmente se sabe que esta hormona es la IGF-2 (*insulin growth factor 2*), cuya estructura es muy similar a la insulina y tiene la capacidad de unirse a los receptores de insulina de los tejidos insulino-dependientes. Si bien está descripta la metodología para determinar IGF-2, no es ésta una determinación rutinaria y por lo tanto difícil de solicitar en la práctica diaria. En esta paciente no fue posible realizar la determinación de IGF-2 por no estar disponible en nuestra institución⁵.

Desde el inicio de este caso se plantearon como diagnósticos diferenciales causas de hipoglucemias de origen hormonal (hipersecreción pancreática de insulina, insulinoma), que fueron descartadas por el hallazgo de la imagen pulmonar. La evolución clíni-

ca de la paciente nos orientó a buscar entonces la posibilidad de estar frente a la presencia de algún tumor secretor de IGF-2 por lo cual solicitamos una radiografía de tórax que no formaba parte del algoritmo inicial de estudio, siendo así cómo se arribó al diagnóstico de un tumor intratorácico. Por lo antedicho, y como parte de la experiencia que creemos nos deja este caso, sería importante que, frente a pacientes con características clínicas y bioquímicas similares, se considere como etiología más probable de este cuadro de hipoglucemia al síndrome paraneoplásico de Doege-Potter.

Desde la primera descripción del SDP en 1930 hasta la actualidad, se han publicados varios reportes de casos. Barua et al. describen tres casos con diferentes presentaciones y manifestaciones clínicas⁶⁻⁸. Su prevalencia se estima en 2,8 de cada 100.000 personas y forma parte de menos del 5% de los tumores pleurales, más frecuente entre la quinta y séptima década de la vida, sin diferencias entre géneros⁹.

Las opciones terapéuticas para el síndrome de Doege-Potter pueden dividirse en aquellas que reducen el tamaño tumoral como la cirugía con resección completa del tumor (tratamiento de elección) y/o la quimioterapia, junto con aquellas que apuntan a corregir la hipoglucemia¹⁰.

Se encuentra documentado ampliamente, y como sucede con un gran número de tumores hallados en el tórax, que el tratamiento de elección es la cirugía con resección completa del tumor, que permite resolución y alivio de los síntomas¹¹.

Consideramos de importancia el reporte de este caso dado que, ante su baja prevalencia, el SDP podría no considerarse en el momento de realizar los diagnósticos diferenciales iniciales ante un caso de hipoglucemia en ausencia de diabetes mellitus y/o ingestión de fármacos que puedan producirla, tal como sucedió en esta paciente. Es importante considerar que el cuadro de hipoglucemia fue la primera manifestación clínica que motivó la consulta.

CONCLUSIONES

La presencia de hipoglucemia, una vez descartadas etiologías que generan secreción endógena de insulina o al efecto de fármacos hipoglucemiantes, debería orientar al diagnóstico del síndrome paraneoplásico de Doege-Potter. Éste se presenta concomitantemente con la presencia de tumores intratorácicos, mediastínicos, pleurales y diafragmáticos. Estas hipoglucemias son de difícil tratamien-

to y estarían mediadas por factores de crecimiento similares a la insulina, principalmente el IGF-2 que al unirse a los receptores de insulina genera el cuadro clínico. El diagnóstico surge ante la presencia de hipoglucemia sin valores elevados de insulina ni péptido C concomitantemente con valores elevados de IGF-2 y tumor intratorácico o diafragmáticos de gran tamaño.

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS

1. Service FJ. Classification of hypoglycemic disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28:501-17.
2. Doege KW. Fibro-sarcoma of the mediastinum. *Ann Surg* 1930; 92:955-60.
3. Roy TM, Burns MV, Overly DJ, et al. Solitary fibrous tumor of the pleura with hypoglycemia: the Doege-Potter syndrome. *J Ky Med Assoc* 1992; 90:557-60.
4. Schutt RC, Gordon TA, Bhabhra R, et al. Doege-Potter syndrome presenting with hypoinsulinemic hypoglycemia in a patient with a malignant extrapleural solitary fibrous tumor: a case report. *J Med Case Rep* 2013; 7:11.
5. Frystyk J, Skjaerbaek C, Zapf J, et al. Increased levels of circulating free insulin-like growth factors in patients with non-islet cell tumour hypoglycaemia. *Diabetologia* 1998;41: 589-94.
6. Briselli M, Mark EJ, Dickersin GR. Solitary fibrous tumors of the pleura: eight new cases and review of 360 cases in the literature. *Cancer* 1981; 47:2678-89.
7. England DM, Hochholzer L, McCarthy MJ. Localized benign and malignant fibrous tumors of the pleura. *Am J Surg Pathol* 1989; 13:640-58.
8. Caruso ES, Brandolino M, Pomi J, et al. Mesotelioma pleural localizado asociado a hipoglucemia. Comunicación de 2 casos y recopilación de la literatura. *Rev Argent Cirug* 1994; 66:189-95.
9. Chick JF, Chauhan NR, Madan R. Solitary fibrous tumors of the thorax: nomenclature, epidemiology, radiologic and pathologic findings, differential diagnoses, and management. *Am J Roentgenol* 2013; 200(3):W238-48.
10. Fung EC, Crook MA. Doege-Potter syndrome and 'big-IGF2': a rare cause of hypoglycaemia. *Ann Clin Biochem* 2011; 48:95-6.
11. Lee CE, Zanariah H, Masni M, et al. Solitary fibrous tumour of the pleura presenting with refractory non-insulin mediated hypoglycaemia (the Doege-Potter syndrome). *Med J Malaysia* 2010; 65:72-4.