

Síndrome de Doege-Potter
Tumor fibroso de pleura irresecable asociado a hipoglucemia

Doege-Potter syndrome
An inoperable fibrous tumor of the pleura associated with hypoglycemia

MAURICIO LUJÁN, SERGIO MEJÍA, SEBASTIÁN ROJAS, SERGIO MIRA
• MEDELLÍN

Resumen

Mujer de 47 años con antecedente de un tumor fibroso de la pleura previamente resecado en dos ocasiones en seguimiento clínico, fue hospitalizada por cuadro de pérdida de la conciencia. Se documentó hipoglucemia refractaria y progresión de su enfermedad que se consideró irresecable. La hipoglucemia se mantenía a pesar de altos flujos de dextrosa intravenosa. Se inició manejo con esteroides a altas dosis con lo cual se logró controlar (*Acta Med Colomb 2009; 34: 185-188*)

Palabras clave: *Neoplasias pleurales, hipoglucemia, glucocorticoides, tratamiento*

Abstract

A 47-year-old woman with a history of a fibrous tumor of the pleura, twice previously resected, was hospitalized because of loss of consciousness. Refractory hypoglycemia was documented, and her tumor was considered to be irresectable. Hypoglycemia was persistent despite high doses of intravenous dextrose. High-dose glucocorticoid therapy was initiated, and the patient improved (*Acta Med Colomb 2009; 34: 185-188*)

Key words: *Pleural neoplasms, hypoglycemia, glucocorticoid therapy*

Dr. Mauricio Luján-Piedrahíta: Medicina Interna, Oncología Clínica, Instituto Cancerología, Clínica Las Américas, Medellín. Profesor Asistente Facultad de Medicina Universidad Pontificia Bolivariana; Dres. Sergio Mejía Espinosa, Sebastián Rojas Múnera, Sergio Mira Uribe: Estudiantes Medicina, Facultad de Medicina Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín. Correspondencia: Dr. Mauricio Luján-Piedrahíta, Cra 80 Diagonal 75B No. 2ª-80. Medellín, Colombia. Email: mlujan@une.net.co Recibido: 08/VI/09 Aceptado: 22/X/09

Introducción

La pleura es una fina membrana transparente que recubre la superficie pulmonar y reviste el interior de la pared torácica conocida como pleura visceral y parietal, respectivamente. Posee una rica vascularización sanguínea y linfática. (1)

Los tumores primarios de pleura se dividen en dos grandes grupos: los difusos y los localizados. El patrón difuso es el más conocido, se asocia con el asbesto y su pronóstico es pobre. Los localizados son menos frecuentes y son objeto de controversia, han tenido múltiples denominaciones en la literatura, entre ellas mesoteliomas benignos, mesoteliomas localizados y fibromas pleurales; actualmente son denominados tumores fibrosos solitarios pleurales. Son tumores raros que constituyen 8% de todas las patologías torácicas benignas y de 5 a 10% de las neoplasias pleurales. El primer caso fue descrito en 1870 por Wagner. En 1931, Klemperer y Rabin describieron un tipo difuso de tumor que surgía de la capa mesotelial de la pleura. En 1952, Clagett y col., usaron el término mesotelioma fibroso localizado, para distinguir aquellos tumores usualmente benignos de los mesoteliomas malignos, más comúnmente relacionados con la exposición al asbesto (1-3).

Hoy día aún se discute su histogénesis, incluso cuando se sabe que surgen de células mesenquimales indiferenciadas en el revestimiento submesotelial de la cavidad pleural, se componen además de fibroblastos y tejido intersticial colágeno. Tienen un crecimiento lento y se consideran de naturaleza benigna aun cuando pueden comprimir e invadir estructuras vecinas (1). Histológicamente están compuestos de fibras de reticulina y colágeno entre husos celulares, microscópicamente está formado por tejido fibroso difuso con presencia esporádica de quistes llenos de líquido viscoso (2,3). La mayoría tienen una histología benigna, pero hasta un 12% son malignos con alto potencial de recurrencia y metástasis; pero la naturaleza del tumor es impredecible y no siempre se correlaciona con los hallazgos histológicos, inclusive algunos casos de tumores benignos pueden permanecer estables por muchos años antes de convertirse en un subtipo maligno de la enfermedad (3). Actualmente se sugiere clasificarlos en cinco grupos así: tumores pedunculados sin signos de malignidad, tumores sésiles sin signos de malignidad, tumores pedunculados con signos de malignidad, tumores sésiles con signos de malignidad y tumores múltiples sincrónicos metastásicos. La malignidad se reconoce por alta celularidad con núcleos superpuestos,

pleomorfismo celular, alto conteo mitótico (más de cuatro por 10 campos amplio poder), necrosis, invasión vascular y estromal. Algunos autores consideran el tamaño mayor de 10 centímetros como predictor de mal pronóstico o agresividad. Desde el punto de vista de patología e inmunohistoquímica, los tumores fibrosos solitarios de pleura se caracterizan por ser vimentina positiva y keratina negativa, CD34, CD99 y bcl-2 positivos. (3).

La incidencia real de estas neoplasias no es conocida, ya que son tumores raros; de Perrot en su revisión, reporta 800 casos descritos en la literatura. Estos casos se describen en todos los grupos de edad desde los cinco hasta los 87 años, con un pico entre la sexta y séptima décadas de la vida y afecta por igual a hombres y mujeres (3).

La forma de presentación es variada, generalmente asintomática hasta en 50% de los casos, siendo la mayoría un hallazgo casual en pruebas de imágenes rutinarias. Los síntomas, cuando se presentan, son inespecíficos y entre otros se describen al momento del diagnóstico tos hasta en 33% de los casos, disnea en 25%, dolor torácico 23%, fiebre 17%, pérdida de peso 6%, hemoptisis 2% y neumonitis obstructiva 2%. Las manifestaciones extratorácicas incluyen hipoglucemia, dolor articular y dedos en palillo de tambor; lo cual se conoce como osteoartropatía pulmonar hipertrófica, se puede presentar hasta en 20% de los casos, y se relaciona con un patrón más agresivo de comportamiento (3).

La incidencia de hipoglucemia se ha reportado aproximadamente en 4% de los casos. Si bien no se ha dilucidado por completo el mecanismo fisiopatológico que lleva a su desarrollo, se ha postulado el factor II de crecimiento similar a la insulina (IGF-II) como uno de los principales responsables. (4)

Se describe el caso y el curso de una paciente con un tumor fibroso pleural irresecable asociado a pérdida de la conciencia en la que se documenta hipoglucemia, que mejoró con la administración de esteroides como monoterapia. El objetivo es la descripción del síndrome de Doege-Potter, su fisiopatología y la respuesta en este caso a los esteroides.

Reporte de caso

Paciente de 47 años, sexo femenino que pesa 48 kg sin antecedentes personales, familiares ni exposicionales de importancia. En el año de 1995 se le documentó tumor torácico extrapulmonar, el cual fue llevado a resección por el grupo de cirugía de tórax; el reporte de patología informó una proliferación de células mesenquimales fusocelulares de escaso citoplasma, impreciso, núcleos ovoides elongados, cromatina fina, algunos nucléolos y muy ocasionales mitosis [2/10 por campo mayor aumento (CMA)] que se disponen en bandas, acúmulos y fascículos entrelazados entre material colágeno hialino o se dispersan desde los vasos sanguíneos con paredes gruesas central; sin elementos epiteliales, necrosis, hiper celularidad o atipia que indique malignidad. Se diagnosticó como tumor fibroso de la pleura. No hay reportes adicionales de estudios de inmunohistoquímica.

La paciente evoluciona satisfactoriamente y a los cinco años (año 2000) se documenta nueva lesión tumoral en región posterior del tórax, por lo que se decide llevar nuevamente a cirugía para resección, la cual fue parcial. En esta ocasión la patología informó: lesión tumoral mesenquimal de células fusiformes de citoplasma eosinófilo, imprecisos núcleos alargados finos ondulados entre bandas colágenas y alrededor de vasos dilatados de paredes gruesas, muestran que en otras zonas hay mayor celularidad con pleomorfismo nuclear y recuento mitótico de 10 CMA. Se diagnosticó nuevamente tumor fibroso de la pleura. No hay reportes adicionales de estudios de inmunohistoquímica, pero si se describe un aumento en el número de mitosis, lo que sugiere una transformación maligna.

La paciente recibió radioterapia posoperatoria y continuó en seguimiento clínico. Pasados cuatro años se documenta importante progresión loco regional, la cual es valorada por junta de cirugía de tórax - oncológica considerándose irresecable.

En los últimos dos meses la sintomatología ha empeorado asociada a dolor torácico y disnea de esfuerzos. Consulta al servicio de urgencias por episodios de inconsciencia.

Los nuevos estudios radiológicos documentan derrame pleural asociado a masa mayor de 20 cm en hemitórax derecho, que se extiende a abdomen en contacto con glándulas suprarrenales y se documenta glucemia de 14 mg/dl que requirió hospitalización para su control. Se inicia manejo con flujos de dextrosa altos, las glicemias oscilan entre 16 y 144 mg/dl, los niveles de cortisol, sodio, potasio, cloro, magnesio, hemoglobina, hematocrito, leucocitos, plaquetas y creatinina fueron normales.

Se decidió iniciar esteroides en dosis altas (1mg/kilogramo de peso prednisolona o su equivalente) que permitieron luego de una semana de tratamiento disminuir los flujos intravenosos de dextrosa al mantener cifras de glicemia estables y la paciente asintomática; debido a esta respuesta se decidió dar de alta con prednisolona 40 mg/día e instrucciones específicas. Se continúa manejo por unidad de soporte oncológico.

En los controles ambulatorios y telefónicos la paciente ha permanecido con glicemias estables sin nuevos episodios de pérdida de la consciencia; se intenta la disminución gradual de la dosis de esteroides.

Discusión

La hipoglucemia asociada con grandes tumores diferentes a islotes pancreáticos, es un síndrome que ocurre en una amplia variedad de tumores. La ocurrencia de un tumor intratorácico y síntomas consistentes con hipoglucemia fue descrita en 1930 por Doege y Potter (5, 6). La presencia de tumores intratorácicos con hipoglucemia sintomática se conoce como síndrome Doege-Potter. La frecuencia de hipoglucemia en los fibromas pleurales se describe hasta en 10% de los casos (2), es más frecuente en mujeres, con tumores grandes (mayores de 10 cm) y que se originan en el

hemitórax derecho, todas estas características se presentaron en la paciente que se describe (7). No se ha descrito que la edad y la ubicación geográfica afecten la incidencia de esta condición patológica.

Son múltiples las teorías que en la literatura actual tratan de explicar el mecanismo fisiopatológico por el cual este tipo de tumores cursan con hipoglucemia, entre ellas está la producción de factor de crecimiento similar a la insulina II (IGF-II), el incremento en la utilización de glucosa por el tumor, la proliferación de receptores de insulina, producción de insulina, la disminución de la gluconeogénesis y un descenso en la secreción efectiva de glucagón; siendo la más aceptada, la secreción de IGF-II por parte del tumor. (8)

La mayoría de los tumores extrapancreáticos que producen hipoglucemia lo hacen por la secreción excesiva del IGF-II de alto peso molecular que son liberados a la circulación. Este factor es normalmente sintetizado por los hepatocitos como pro-IGF-II, el cual es procesado para formar la proteína madura. El IGF-II maduro es normalmente secuestrado en un complejo terciario por la proteína fijadora del IGF (IGFBP-3), la subunidad acidolábil (ALS) y el IGF-II, lo cual controla su actividad hipoglucemiante. El IGF-II de mayor peso molecular se fija a la IGFBP-3 pero no a la ALS, formando un complejo binario más pequeño, el cual está asociado con una mayor actividad hipoglucemiante, mayores niveles de IGF-II libres y por ende mayor biodisponibilidad de IGF-II en el receptor de insulina. Los altos niveles de IGF-II también inhiben la secreción de hormona del crecimiento a nivel hipofisiario, reduciendo la producción hepática de factor de crecimiento similar a la insulina I (IGF-I), IGFBP-3 y ALS (9).

Desde el punto de vista bioquímico, los pacientes son hipoglucémicos con niveles suprimidos de insulina y péptido C, bajos niveles de IGF-I y IGFBP-3, y niveles normales o elevados de IGF-II de alto peso molecular (4).

El tratamiento de elección del tumor es la resección quirúrgica completa que se asocia con la normalización de la glucemia y de los niveles de los marcadores bioquímicos (10). La cirugía está contraindicada frecuentemente por la extensión de la enfermedad, como en este caso, o por la edad y comorbilidad de los pacientes (4). El papel del tratamiento adyuvante con radioterapia y/o quimioterapia es discutido y su evidencia se remonta a reportes de casos dada la rara incidencia de estos tumores, se recomienda su utilización en casos con resecciones parciales o histología maligna (2, 3).

El control sintomático puede ser alcanzado a través de manejo dietético y tratamiento médico. Tratamientos médicos específicos incluyen glucagón, análogos de la somatostatina, hormona de crecimiento recombinante (hCG), esteroides solos o en combinación (4, 11, 12).

El glucagón aumenta la producción hepática de glucosa y puede ser utilizada para el manejo a corto plazo de la hipoglucemia tumoral no asociada a tumores de islotes pancreáticos. El tratamiento a largo plazo requiere una infusión

intravenosa continua (0.06–0.31 mg/h) y depende de una reserva de glicógeno hepático adecuada (11, 13).

Los receptores de somatostatina están presentes en una variedad de tumores neuroendocrinos y el uso de análogos de somatostatina puede resultar en disminución de la capacidad secretoria de estos tumores. En fibromas pleurales también se ha reportado la presencia de receptores de somatostatina, y la utilización de octreótide para el manejo de la hipoglucemia en estos pacientes; sin embargo, reportes de casos con octreótide no han mostrado beneficio, y se cree que estos receptores serían no funcionales (11). La utilización de octreotide sólo reduce los requerimientos de glucosa para mantener la normo glicemia en algunos tumores (4).

La hormona del crecimiento aumenta la formación de complejos IFG-II – IGFBP, pero frecuentemente requiere dosis suprafisiológicas, las cuales generan sobrecarga de volumen (11, 12). Teale y Marks (14) reportaron igual eficacia de los esteroides (dexametasona, prednisolona) y hGH en mejorar la hipoglucemia; aunque las respuestas bioquímicas fueron diferentes, los esteroides disminuyen los niveles de IGF-II de alto peso molecular, elevan los niveles de IGFBP-3 y ALS, y normalizan la producción de insulina y péptido C, mientras la hGH aumenta los niveles de IGF-II de alto peso molecular, IGFBP-3 y ALS sin efecto en los niveles de insulina y péptido C. Ninguno de los dos tratamientos se asoció con redistribución de los complejos binarios a terciarios. A pesar de que ambos tratamientos mejoran la hipoglucemia, los efectos bioquímicos diferentes favorecen el tratamiento primario con esteroides sobre hGH debido a que el IGF-II de alto peso molecular puede promover el crecimiento tumoral (4). En pacientes con tumores en los que es imposible la extirpación quirúrgica, se han probado tratamientos basados en esteroides o combinación de estos con hormona del crecimiento; se administran esteroides (0.5–1 mg/Kg./d) y hormona de crecimiento a bajas dosis (0.043–0.2mg/Kg./d) logrando el control de la glucemia plasmática (15, 16).

La quimioterapia no tiene papel claro demostrado en el tratamiento de los tumores fibrosos benignos de pleura; sin embargo, existen reportes recientes de la utilidad de medicamentos antineoplásicos como la temozolamida en combinación con el anticuerpo monoclonal bevacizumab (dirigido contra el factor de crecimiento vascular endotelial VEGF) en el tratamiento de tumores en el espectro de los hemangiopericitomas y tumores fibrosos solitarios; con esta combinación se logró un beneficio clínico en el 93% de los 14 pacientes tratados (17). El uso de sunitinib, un inhibidor de tirosina kinasa del receptor del VEGF de uso oral, mostró respuesta parcial en cuatro de cinco pacientes tratados (18). Esta información sugiere la posible utilidad de nuevas dianas moleculares dirigidas contra la angiogénesis tumoral, que en el caso de los tumores fibrosos solitarios está soportada por la alta expresión de CD34.

En conclusión, el tratamiento médico de estos pacientes es difícil y puede necesitar un ensayo con diferentes agentes

solos o en combinación; debido a lo raro de esta condición no existen estudios controlados con asignación aleatoria que comparen los diferentes regímenes. Los esteroides solos o en combinación con hGH, glucagón o análogos de la somatostatina, pueden resultar en supervivencias prolongadas libres de síntomas.

Debido a la irreseabilidad del tumor en esta paciente y a las dificultades para la obtención de los medicamentos mencionados en el manejo de la hipoglicemia, se consideró e implementó el manejo con esteroides, con lo cual se obtuvo una respuesta clínica sintomática y una normalización de la glucemia sin necesidad de infusiones venosas después de una semana de tratamiento a dosis de 1mg/k/día de prednisolona. Los esteroides como monoterapia pueden ser una opción económica, de fácil acceso y efectiva en el manejo de los pacientes con hipoglucemia tumoral por tumores diferentes a células de los islotes pancreáticos

Este es el primer caso de síndrome de Doege Potter descrito en nuestro entorno médico. Esta asociación es inusual en la práctica clínica, con pocos reportes en la literatura. No se encontró en la búsqueda realizada casos reportados en nuestro medio, por lo que se consideró importante destacar el curso y respuesta clínica de esta paciente con la monoterapia con esteroides, puesto que no se contaba con una alternativa quirúrgica para la resección de este tumor.

Referencias

1. Gómez M, Gonzalez H, Flumeri G, García C, Miranda R, Flumeri E. Mesotelioma de pleura análisis de un caso. *Rev Venez Oncol* 2005; **17**: 94-7.

2. Santolaya R, Meneses M, López J, Prats R, Fica M, González C, et al. Tumor fibroso solitario de la pleura: análisis de 41 casos. *Rev Chil Enf Respir* 2007; **23**: 11-16.

3. de Perrot M, Fischer S, Bründler MA, Sekine Y, Keshavjee S. Solitary fibrous tumors of the pleura. *Ann Thorac Surg* 2002; **74**: 285-93.

4. Nayar MK, Lombard MG, Furlong NJ, McNulty SJ, Hardy KJ, Vora J. Diagnosis and Management of Nonislet Cell Tumor Hypoglycemia. *Endocrinologist* 2006; **16**: 227-30.

5. Doege KW. Fibrosarcoma of the mediastinum. *Ann Surg* 1930; **92**: 955-61.

6. Potter RP. Intrathoracic Tumours. Case Report. *Radiology* 1930;**14**: 60-1.

7. Bose AK, Yee MS, Hillson RM, Townsend ER. The Doege-Potter Syndrome: A Case Of Pleural Fibroma Secreting Insulin Like Growth Factor 2 (IGF-2). *Internet J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; **5**: 71.

8. Touyz R, Plitt M, Rumbak M. Hypoglycemia associated with a lung mass. *Chest* 1986; **89**: 289-90.

9. Kishi K, Homma S, Tanimura S, Matsushita H, Nakata K. Hypoglycemia Induced by Secretion of High Molecular Weight Insulin-like Growth Factor-II from a Malignant Solitary Fibrous Tumor of the Pleura. *Intern Med* 2001; **40**: 341-4.

10. Chamberlain MH, Taggart DP. Solitary fibrous tumor associated with hypoglycemia: an example of the Doege-Potter syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; **119**: 185-7.

11. Ma RC, Tong PC, Chan JC, Cockram CS, Chan MH. A 67-year-old woman with recurrent hypoglycemia: non-islet cell tumour hypoglycemia. *CMAJ* 2005; **173**: 359-61.

12. Perros P, Simpson J, Innes JA, Teale JD, McKnight JA. Non-islet cell tumour-associated hypoglycaemia: 111 In-octreotide imaging and efficacy of octreotide, growth hormone and glucocorticosteroids. *Clin Endocrinol* 1996; **44**: 727-31.

13. Hoff AO, Vassilopoulou-Sellin R. The role of glucagon administration in the diagnosis and treatment of patients with tumour hypoglycaemia. *Cancer* 1998; **82**: 1585-92.

14. Teale JD, Marks V. Glucocorticoid therapy suppresses abnormal secretion of big IGF-II by non-islet cell tumours inducing hypoglycaemia (NICTH). *Clin Endocrinol* 1998; **49**: 491-98.

15. Tsuru K, Kojima H, Okamoto S, Yoshiji H, Fujimoto M, Uemura M, et al. Glucocorticoid Therapy Ameliorated Hypoglycemia in Insulin-like Growth Factor-II-producing Solitary Fibrous Tumor. *Intern Med* 2006; **45**: 525-9.

16. Bourcigaux N, Arnault-Ouary G, Christol R, Perin L, Charbonnel B, Le Bouc Y. Treatment of hypoglycemia using combined glucocorticoid and recombinant human growth hormone in a patient with a metastatic non-islet cell tumor hypoglycemia. *Clin Ther* 2005; **27**: 246-51.

17. Park MS, Patel SR, Ludwig JA, Trent JC, Conrad CA, Lazar AJ, et al. Combination therapy with temozolomide and bevacizumab in the treatment of hemangiopericytoma/malignant solitary fibrous tumor. *J Clin Oncol* 2008; **26**.

18. Casali PG, Stacchiotti S, Palassini E, Marrari A, Negri T, Morosi C, et al. Evaluation of the antitumor activity of sunitinib malate (SM) in solitary fibrous tumor (SFT). *J Clin Oncol* 2009; **27**: 15s.