

¹ Médico residente, Servicio de Oncología,
Hospital General de Agudos Dr. Teodoro
Álvarez. CABA, Argentina.

² Médico patólogo del Servicio de
Anatomía Patológica, Hospital General
de Agudos Parmenio Piñero. CABA,
Argentina.

³ Médico oncólogo del Servicio de Onco-
logía, Hospital General de Agudos Dr.
Teodoro Álvarez. CABA, Argentina.

HIPOGLUCEMIA COMO SÍNDROME PARANEOPLÁSICO SECUNDARIO A TUMOR FIBROSO SOLITARIO. A PROPÓSITO DE UN CASO

HYPOGLYCEMIA AS A PARANEOPLASTIC SYNDROME SECONDARY TO SOLI- TARY FIBROUS TUMOR. A CASE REPORT

M. P. Pinto,¹ J. Romero,² M. G. Comesaña,¹ I. Hirsch,¹ J. A. Costa,¹ J. Lara Alcántara,³
G. Boccalon,² P. Servienti³

RESUMEN

El tumor fibroso solitario (TFS) es una neoplasia poco frecuente en nuestro medio y representa menos del 10% de las neoplasias benignas torácicas. Se origina en los miofibroblastos y se presenta con mayor frecuencia en la pleura visceral, aunque puede manifestarse en otras localizaciones. Es de crecimiento lento y suele ser asintomático, si bien alcanza grandes volúmenes con los años. Aunque es de carácter benigno, el 20% de los casos se presenta de forma maligna, con metástasis y recidivas posquirúrgicas. Muy ocasionalmente, se asocian a este tumor hipoglucemias sintomáticas paraneoplásicas, secundarias a la secreción de factor de crecimiento insulínico tipo 2 (IGF-II, su sigla en inglés) por el tumor. Este síndrome se denomina Doege-Potter (SDP). A continuación se presenta el reporte de un caso de un TFS de pleura (TFSP) diagnosticado a partir de cuadros de hipoglucemias frecuentes en un paciente epiléptico.

PALABRAS CLAVE. Hipoglucemia, convulsiones, tumor fibroso solitario, síndrome de Doege-Potter.

ABSTRACT

Solitary fibrous tumor (SFT) is a rare neoplasm, accounting for less than 10% of all benign thoracic neoplasms. It originates inside myofibroblasts and is usually located in the visceral pleura, even though it may appear in other parts of the body. SFT is a slow-growing, asymptomatic disease, though it may eventually reach a considerable size. In as much as 20% of the cases, SFT can present as a malignant tumor, with higher incidence of metastases and recurrence rates. Alongside SFT, Doege-Potter syndrome (DPS) may appear as a paraneoplastic syndrome, which consists in symptomatic hypoglycemia due to increase IGF-II levels, which are produced by the tumor.

In this work we report a case of an epileptic patient with SFT, diagnosed in the context of recurrent hypoglycemia.

KEY WORDS. Hypoglycemia, seizures, solitary fibrous tumor, Doege-Potter syndrome.

Caso clínico

Un paciente de 62 años de edad con antecedentes de tabaquismo grave, en situación de calle y con síndrome convulsivo de un año de evolución ingresó al servicio de emergencias por un cuadro de convulsiones tónico-clónicas con período posictal prolongado asociado a glucemia de 23 mg/dl. En el examen físico presentaba signos vitales dentro de los parámetros normales (saturación del 98% al aire ambiente). Se encontraba despierto, orientado en persona, diaforético, con excitación psicomotriz. En el examen respiratorio se observó una entrada regular de aire por hipofonía en los campos medio y superior derecho. Un examen de laboratorio completo evidenció estos datos positivos: leucocitos: 13.000/mm³; neutrófilos: 79%; glucemia: 23 mg/dl. Se tomó una radiografía de tórax, con imágenes radiopacas, redondeadas, homogéneas y de bordes bien definidos en el campo pulmonar derecho; la superior, de mayor tamaño que la inferior, y el campo inferior derecho, ocupado por radiopacidad homogénea con velamiento del seno costofrénico ipsilateral (Fig. 1). Una tomografía de tórax informó de una masa en el hemitórax derecho de localización pleural, que parecía originarse en la pleura visceral, de 24 × 18 × 13 cm, de aspecto lobulado con áreas quísticas y necróticas, que se realizaba de forma homogénea con el contraste endovenoso, con escaso colapso pasivo del parénquima pulmonar y sin desplazamiento significativo del mediastino (Fig. 2). Un electroencefalograma evidenció actividad lenta difusa en vigilia, y una resonancia magnética nuclear reveló una imagen hiperintensa en T2 e hipointensa en T1 secuestral en el nivel parietal cortico-subcortical derecho que retraía el asta posterior del ventrículo lateral



Figura 1. Radiografía de tórax que muestra gran opacidad heterogénea en el hemitórax derecho, que desplaza levemente el mediastino hacia la izquierda.

derecho, así como imágenes hiperintensas en T2 en el nivel periventricular y la corona radiante: todas imágenes compatibles con daño vascular crónico.

El paciente persistió con hipoglucemias frecuentes pese a la reposición de glucosa al 10% de forma permanente, motivo por el cual se profundizó su estudio y se realizaron pruebas de laboratorio endocrinológico con los siguientes resultados: insulina <0,2 (VN, 3,2-16,3 mUI/ml); factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-I, su sigla en inglés), -1,75 mg/dl (VN, 46 mg/dl, -1,8 déficit adquirido en la adultez).

Se realizó una punción con aguja gruesa de la masa torácica donde se identificaron células aisladas y en grupos con citoplasmas poco definidos y de aspecto fibrilar y núcleos elongados con cromatina finamente granular, algunos de ellos con nucléolos visibles. Las técnicas de inmunohistoquímica resultaron positivas para vimentina y CD34 (Fig. 3) y negativas para TTF1, calretinina, CKAE1/AE3, CD31, desmina y CD117, y todos estos resultados se vincularon al diagnóstico de TFS.

Se interpretó la hipoglucemia sintomática de etiología paraneoplásica secundaria a secreción de IGF-II por el TFSP.

El paciente realizó un tratamiento con reposición de dextrosa, dexametasona (4 mg/día por vía oral) y levetiracetam (500 mg cada 12 h) como tratamiento anticonvulsivo. Se decidió su egreso hospitalario a un centro integrador comunitario para personas en situación de calle y la continuidad del tratamiento con anticonvulsivos, dexametasona, aspirina y atorvastatina. Se planteó la posibilidad de una neumonectomía derecha. El paciente abandonó el tratamiento y evolucionó con estado convulsivo y paro cardiorrespiratorio.

El objetivo de esta presentación es describir las características clínico-patológicas del TFSP, su asociación y diagnóstico a partir del SDP.

Discusión

El TFS comprende un grupo histológico muy heterogéneo de neoplasias mesenquimales fibroblásticas con afinidad por las membranas serosas y los tejidos blandos. Su incidencia es muy baja y representa menos del 2% de los tumores de partes blandas, de acuerdo con la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (2).

El 30% de los casos se localiza en la cavidad torácica (pleura visceral o parietal, parénquima pulmonar y mediastino) y el 70% de los casos se presenta de forma extratorácica (peritoneo, retroperitoneo, pelvis, meninges, tiroides, parótida, cavidad nasal, órbita, tracto genitourinario, etc.), lo que se corresponde con su origen sarcomatoide (4).

El TFSP se describió por primera vez en 1930 y ha adoptado a lo largo de los años variadas denominaciones,



Figura 2. Tomografía axial computarizada (TAC) que evidencia una masa en el hemitórax derecho de localización pleural de aspecto lobulado.

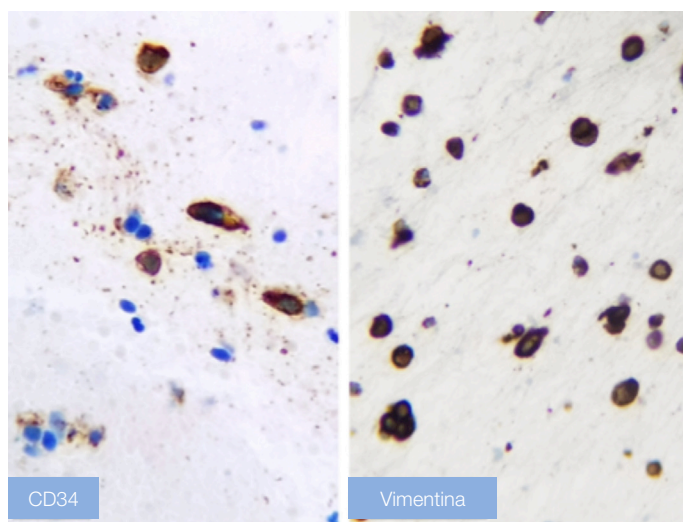


Figura 3. Técnicas de inmunohistoquímica que muestran positividad para CD34 de forma focal y para vimentina.

tales como mesotelioma fibroso benigno o localizado, fibroma subseroso o submesotelial y fibroma benigno localizado (5).

Se lo clasifica en benigno (80%) y maligno (20%) de acuerdo con los siguientes criterios patológicos: índice mitótico $>4/10$ campos, presencia de necrosis o hemorragia tumoral, atipia y pleomorfismo, que se asocian a mayor probabilidad de recurrencia postquirúrgica, lo que ocurre en un 20% de los casos (1,6).

Su prevalencia se estima en 2,8 de cada 100.000 personas y forma parte de menos del 5% de los tumores pleurales (7). Son tumores de crecimiento lento, oligosintomáticos y en algunos casos hasta silentes, bien

circunscriptos, formados por células fusiformes. Se presentan en su mayoría entre la quinta y la séptima década de vida, sin distinción de frecuencia entre géneros (2,8). No existe suficiente evidencia para asociar el TFSP directamente con la exposición a tóxicos –ya sean tabaco, asbesto y demás químicos– o establecer relación alguna con factores hereditarios. Clínicamente se manifiesta, en caso de hacerlo, con síntomas inespecíficos como tos, disnea, toracodinia, síndrome de impregnación y efecto de masa, dado el gran tamaño que estos tumores pueden llegar a alcanzar (2).

Frecuentemente se llega al diagnóstico de forma incidental, por algún estudio por imagen (radiografía de tórax, TAC pulmonar) realizado por otro motivo. La TAC de tórax es uno de los mejores métodos de estudio, ya que permite visualizar de manera definida una formación voluminosa, bien delimitada y con gran vascularización. La confirmación diagnóstica es anatomopatológica, con una inmunohistoquímica (IHQ) positiva para CD34 (su resultado negativo es indicio de una enfermedad más agresiva), vimentina, BCL2 y CD99 y con resultados negativos para PANCK, CKAE1/AE3, CD31, desmina y S100 (1,6).

Dentro de las manifestaciones sistémicas se puede presentar osteopatía hipertrófica, acropaquia e hipoglucemia; esta última, más específicamente conocida como SDP (8). Este síndrome paraneoplásico, que forma parte de los tumores hipoglucemiantes diferentes a islotes pancreáticos (conocidos por su acrónimo en inglés NIC-TH, *non-islet cell tumor hypoglycemia*), es una presentación muy poco frecuente del TFSP (menos del 5%), se manifiesta como hipoglucemia sintomática secundaria a esta clase de neoplasias y es, en mayor medida, de origen maligno (60,3%) (9). Su mecanismo de producción principal radica en la generación por parte del tumor de IGF-II en grandes cantidades, lo que estimula de forma permanente el receptor de insulina. Sumado a esto, se cree que este tipo de masas generan mayor consumo de la glucosa circulante, menor tasa de respuesta compensadora a la hipoglucemia, incremento de los receptores de insulina y disminución de la gluconeogénesis y concentración de glucagón. Esto lleva a los pacientes a estados hipoglucémicos de forma permanente y continua y genera síntomas como confusión, diaforesis, letargo y somnolencia. A su vez, las concentraciones elevadas de IGF-II inhiben la secreción de la hormona de crecimiento (GH, por sus siglas en inglés), lo que disminuye la producción hepática de IGF-I y, así, perpetúa la hipoglucemia (10). Estas particularidades llevan a predecir que el hallazgo de valores disminuidos de IGF-I puede corresponder a la inhibición por parte del aumento de IGF-II, y entre estos se nota una relación superior a 10 ($IGF-II/IGF-I >10$) (11,12). Además, estos pacientes se caracterizan por evidenciar en sus valores de laboratorio niveles suprimidos de insulina y péptido C, hallazgos que termi-

nan de completar el diagnóstico bioquímico de SDP (10). El tratamiento de elección y definitivo es la cirugía, con baja tasa de recidiva y corrección inmediata de la hipoglucemia (10,13). De acuerdo con el tamaño, la localización y la relación con estructuras adyacentes, esta se puede realizar mediante toracotomía o videotoracosco- pia. Los resultados han sido alentadores, con tasas de supervivencia a cinco y diez años del 100% y 97%, respectivamente, en los casos de enfermedad benigna con resección completa (7,8). En los casos que resultan ir- reseccables, es importante realizar el tratamiento de correc- ción de la hipoglucemia con dextrosa al 25% hasta nor- malizar los valores y glucocorticoides como tratamiento crónico para su mantenimiento (prednisona, 30 a 60 mg/ día) (12). Una alternativa, si la hipoglucemia es refractaria al corticoide, es administrar glucagón o GH (13).

Se describe el uso de quimioterapia o radioterapia en pacientes metastásicos muy sintomáticos, pero con es- casa experiencia (14).

Conclusión

El TFSP es una entidad muy poco frecuente, más aún cuando se asocia a SDP. Es menester pesquisar para neoplasia en las cavidades torácica o peritoneal, sus localizaciones más frecuentes. Si se cuenta con la al- ternativa quirúrgica, el pronóstico es favorable y trae la curación y alivio de los síntomas tanto locales como sistémicos. El seguimiento debe enfocarse en detectar posibles metástasis (hueso, pulmón, hígado) o recidiva (20%). **RAM**

Referencias bibliográficas

1. Sánchez-Mora N, Cebollero-Presmanes M, Monroy V y col. Tumor fibroso solitario pleural: características clinicopatológicas de una serie de casos y revisión de la bibliografía. *Arch Bronconeumol* 2006;42(2):96-9
2. Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, et al., editors. *World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart*. Lyon: IARC Press; 2004
3. Luján M, Mejía S, Rojas S y col. Síndrome de DoegePotter. Tumor fibroso de pleura irreseccable asociado a hipoglucemia. *Acta Med Colomb* 2009;34(4):185-8
4. Miettinen M. *Modern soft tissue pathology: tumours and non-neoplastic conditions*. New York: Cambridge University Press; 2010, p. 335-8
5. Klemperer P, Coleman BR. Primary neoplasms of the pleura. A report of five cases. *Am J Ind Med* 1992;22(1):4-31
6. García Sánchez S, Gómez Román J, Gil Berdejo M y col. Tumor fibroso solitario de la pleura maligno. Presentación de un caso. XXXV Reunión Anual de la Sociedad Española de Anatomía Patológica - División Española de la Academia Internacional de Patología. Madrid. 16 y 17 de febrero de 2012 [abstract 37]
7. Chick JF, Chauhan NR, Madan R. Solitary fibrous tumors of the thorax: nomenclature, epidemiology, radiologic and pathologic findings, differential diagnoses, and manage- ment. *AJR Am J Roentgenol* 2013;200(3):W238-48
8. Pinto M, Morello E, Ramirez RM y col. Síndrome Doege-Potter. Reporte de caso. *Rev Med Hered* 2013;24(2):136-40
9. Dynkevich Y, Rother KI, Whitford I, et al. Tumors, IGF-2, and hypoglycemia: insights from the clinic, the laboratory, and the historical archive. *Endocr Rev* 2013;34(6):798-826
10. Teale JD, Blum WF, Marks V. Inappropriately elevated plasma insulin-like growth fac- tor II in relation to suppressed insulin-like growth factor I in the diagnosis of non-islet cell tumour hypoglycaemia. *Ann Clin Biochem* 1992;29(Pt 3):314-23
11. Rosseel L, De Leu N, Van Hecke W, et al. A rare case of hypoglycemia in a patient with elevated right hemidiaphragm. *BMJ Case Rep* 2012:bcr0320125972
12. Bodnar TW, Acevedo MJ, Pietropaolo M. Management of non-islet-cell tumor hypo- glycemia: a clinical review. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(3):713-22
13. Perros P, Simpson J, Innes JA, et al. Non-islet cell tumour-associated hypogly- caemia: 111In-octreotide imaging and efficacy of octreotide, growth hormone and glucocorticosteroids. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996;44(6):727-31
14. Perrot M, Fischer S, Bründler MA, et al. Solitary fibrous tumors of the pleura. *Ann Thorac Surg* 2002;74(1):285-93