

Hipoglucemia paraneoplásica por tumor fibroso solitario pleural

Andrea Sumba-Chávez 

Servicio de Oncología Clínica, Hospital Vergé de la Cinta, Tortosa, Tarragona, España

Recibido: 31/05/2024

Aceptado: 19/07/2024

En línea: 31/08/2024

Citar como: Sumba-Chávez A. Hipoglucemia paraneoplásica por tumor fibroso solitario pleural. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2024 (agosto); 9(2): 85-88. doi: <https://doi.org/10.32818/reccmi.a9n2a14>.

Cite this as: Sumba-Chávez A. Paraneoplastic hypoglycemia due to solitary pleural fibrous tumour. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2024 (August); 9(2): 85-88. doi: <https://doi.org/10.32818/reccmi.a9n2a14>.

Autor para correspondencia: Andrea Sumba-Chávez. andysum1991@gmail.com

Palabras clave

- ▷ Tumor fibroso solitario pleural
- ▷ Hipoglucemia
- ▷ Pleurodesis

Resumen

El tumor fibroso solitario pleural es una neoplasia rara que puede causar hipoglucemia paraneoplásica. Se describe el caso de un paciente de 70 años con un tumor fibroso solitario irresecable que, al inicio de tratamiento quimioterápico con intención paliativa, presentó hipoglucemia paraneoplásica refractaria a tratamiento. Debido a las complicaciones por crisis de hipoglucemia refractarias, finalmente se planteó la resección parcial del tumor asociado a pleurodesis química, con evolución favorable y normalización de los niveles de glucosa durante el seguimiento. Se destaca la importancia del diagnóstico precoz y el tratamiento quirúrgico para mejorar los resultados clínicos.

Keywords

- ▷ Pleural solitary fibrous tumour
- ▷ Hypoglycemia
- ▷ Pleurodesis

Abstract

The solitary fibrous pleural tumor is a rare neoplasm that can cause paraneoplastic hypoglycemia. We describe the case of a 70-year-old patient with an unresectable solitary fibrous tumor who, at the start of palliative chemotherapy treatment, presented with paraneoplastic hypoglycemia refractory to treatment. Due to complications from refractory hypoglycemia crises, partial tumor resection associated with chemical pleurodesis was eventually proposed, with a favorable evolution and normalization of glucose levels during follow-up. The importance of early diagnosis and surgical treatment to improve clinical outcomes is highlighted.

Puntos destacados

- ▷ La hipoglucemia paraneoplásica es una entidad a tener en cuenta en el diagnóstico diferencial de las hipoglucemias refractarias.
- ▷ El tumor fibroso solitario pleural es un tumor mesenquimal raro que produce síndromes paraneoplásicos que pueden corregirse con la cirugía radical del tumor.

Introducción

El tumor fibroso solitario pleural es una entidad rara oncológica de estirpe mesenquimal y representa el 2% de todos los sarcomas¹. Aunque la mayoría son benignos, algunos presentan un comportamiento biológico agresivo con recurrencias locales y metástasis. Suelen localizarse con más frecuencia en la pleura visceral o parietal (30%), pero también surgen en el peritoneo, pericardio o mediastino². La edad media de presentación son 60 años, afectan a ambos sexos, su etiología no tiene un factor de riesgo ambiental asociado, y hay asociaciones con mutaciones de gen NAB2 y STAT6 que juegan un pa-

pel importante en la patogénesis tumoral². La hipoglucemia asociada a esta neoplasia se conoce como síndrome de Doege-Potter y ocurre en el 4% de los casos. Se describió por primera vez en el año 1930 por Doege-Potter y se caracteriza por hipoglucemia hipoinsulinémica sintomática, generalmente por producción de factor de crecimiento derivado de la insulina tipo 2³.

Caso clínico

Antecedentes y enfermedad actual

Hombre de 70 años, maestro, no fumador, con antecedentes de síndrome de Gardner, infarto lacunar protuberancial hace 5 años, sin secuelas motoras o sensitivas, y vestibulopatía bilateral. Consultó a urgencias por disnea de reposo. La revisión clínica reveló una historia de disnea de medianos esfuerzos de meses de evolución, asociada a dolor torácico, tos seca y deterioro progresivo de su estado general. La anamnesis dirigida refería astenia, adinamia y ortopnea.

Exploración física

El paciente se encontraba vigil, orientado en tiempo y espacio; afebril, con presión arterial de 130/90 mmHg, frecuencia cardíaca de 90/min, frecuencia respiratoria de 26/min, saturación de oxígeno del 89%. En la exploración física: delgado, con palidez cutáneo-mucosa y tiraje intercostal; matidez a la percusión y disminución de los ruidos respiratorios a la auscultación en hemitórax derecho. Neurológicamente sin focalidad. A nivel cardiovascular central, presentaba ritmo regular, sin soplos. Abdomen: normal. Miembros inferiores: pulsos pedios presentes sin edemas perimaleolares.

Pruebas complementarias

La analítica sanguínea destacaba anemia normocítica normocrómica (tabla 1). El perfil férrico: hierro 138 µg/100 mL; ferritina 100 ng/mL; transferrina 296 mg/dL; saturación de transferrina 33%. Se obtuvo una radiografía de tórax que mostraba un derrame pleural derecho, por lo que se realizó una toracocentesis diagnóstica con extracción de 850 cc de líquido. El análisis citológico no aisló células neoplásicas, el aspecto era levemente hemático y los niveles de proteínas eran 4,0 g/dL, albúmina 2,8 g/dL, lactato deshidrogenasa 139 U/L, adenosina deaminasa 16,35 U/L; se catalogó como exudado. Los cultivos fueron negativos.

Se consultó con Neumología en la hospitalización, que solicitó una tomografía de tórax con contraste mostrando una masa hipodensa de 15x8 cm en el tercio superior del hemitórax derecho y otra masa en el tercio inferior del tórax derecho de 51x50x53 cm, asociada a atelectasia y derrame pleural (figura 1) la cual se hizo biopsia. Dentro del diagnóstico diferencial de masa extrapulmonar se pensó tanto en lesiones benignas (lipomas, quistes pleurales) y malignas (mesoteliomas, tumor fibroso solitario, sarcomas, metástasis de un primario pulmonar, linfomas); sin embargo, la anatomía patológica evidenció una lesión constituida por células fusiformes ovoides en un patrón difuso, con vasos dilatados y filamentos de colágeno; se asociaba a áreas de hemorragias y necrosis. CD34 positivo focal, el índice mitótico era de 1 mitosis/2.3 mm², Ki67 15-20%. Citoqueratina 7, TTF-1, p63 y cromogranina negativa, BAP 1 expresión conservada y SAT6 positivo con expresión nuclear intensa y difusa; áreas compatibles con tumor fibroso solitario (figura 2). Se solicitó un PET/TC que mostró dos masas pleuropulmonares derechas con metabolismo heterogéneo sugestivas de malignidad, sin lesiones metastásicas a distancia.

	Primer ingreso	Segundo ingreso
Hg(g/dL)	9,5	11
Hematocrito	28,4%	37%
VCM	96,1 fl	95,4 fl
HCM	32,8 pg	33
Plaquetas(/uL)	248	166
Leucocitos (/uL)	11,2	9,51
Glucosa (mg/dL)	80	30
NA (mEq/L)	138	141
K (mEq/L)	4,1	4,0
TP	12	12,9
INR	1,09	1,12
TTPA	35 segundos	36 segundos

TP=Tiempo de protombina
 INR=Índice internacional normalizado
 TTPA=Tiempo parcial de tromboplastina activada
 uL: microlitro
 mEq/L: Miliequivalentes litro
 mg/dl: miligramos/decilitro

Tabla 1. Analítica.

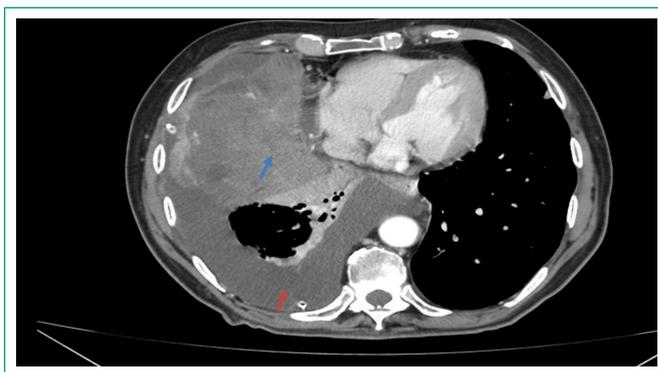


Figura 1. Tumoración en tercio inferior de tórax derecho (flecha azul) asociada a derrame pleural (flecha roja).

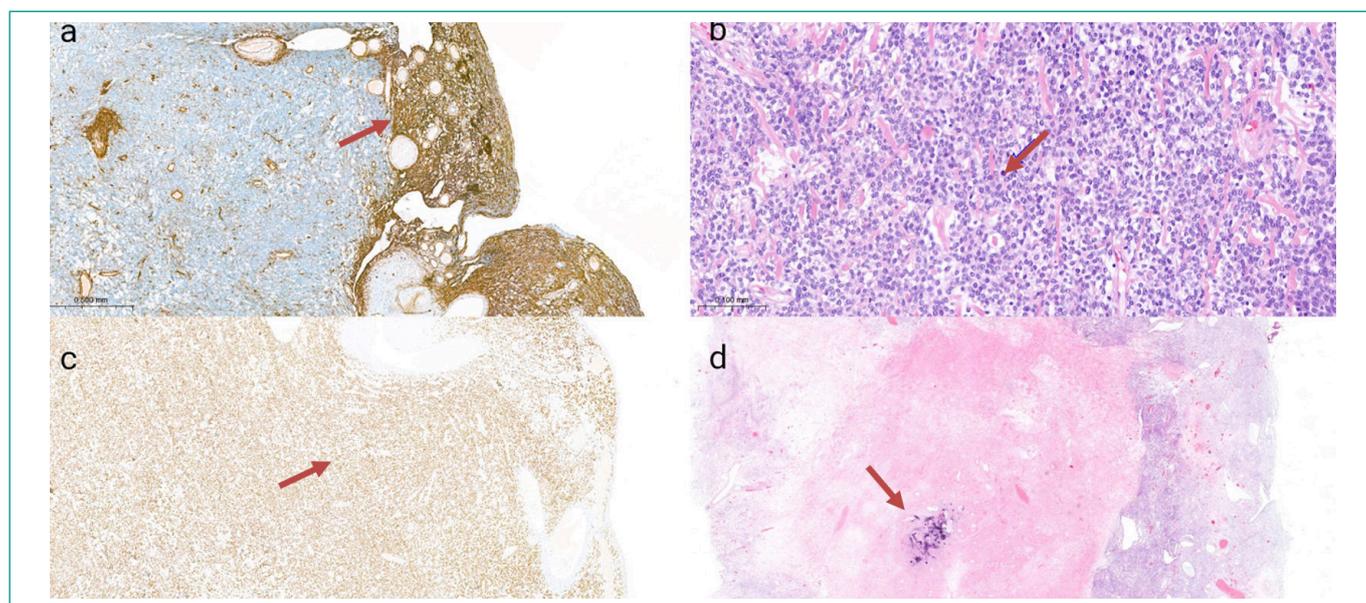


Figura 2. (A) Marcador CD34 positivo. (B) Tinción con hematoxilina eosina con áreas de mitosis. (C) Marcador STAT6 positivo en células tumorales. (D) Tinción con hematoxilina eosina con áreas de necrosis.

Evolución

Se realizó una pleuroscopia que mostró una masa sobre el pulmón derecho, la cual asociaba implantes pleuroparietales y diafragmáticos; irreseccable, se colocó drenaje pleuropulmonar. Se discutió en comité territorial y se propuso quimioterapia con doxorubicina paliativa cada 21 días. Después del primer ciclo, consultó en Urgencias por un cuadro de 3 horas de evolución caracterizado por desorientación y disartria, con una frecuencia cardíaca de 80/min, presión arterial de 110/70 mmHg y saturación de oxígeno del 93%. El examen físico neurológico presentaba un Glasgow de 13/15 (verbal 3, ocular 4, motora 6) y no reveló ninguna afectación de pares craneales, fuerza proximal y distal conservada en las cuatro extremidades, reflejos rotulianos presentes y Babinski negativo.

La analítica en Urgencias mostró una glucemia de 30 mg/dL (tabla 1), sin antecedentes de diabetes o consumo de medicación hipoglucemiante y con una tomografía craneal normal. Se descartaron otras causas metabólicas o infecciosas y se inició reposición con dextrosa al 10% con mejoría clínica de la sintomatología; a las 6 horas presentó glucemia de 50 mg/dL, por lo que se aumentó el ritmo de infusión del suero glucosado al 10%. Cuatro horas más tarde continuaba con glucemias de 70 mg/dL y sospecho del síndrome de Dogger-Potter, por lo que se agregó hidrocortisona 100 mg, logrando a las 18 horas del ingreso glucemias de 90 mg/dL. Durante la hospitalización, fue valorado por el servicio de endocrinología y se solicitaron niveles de insulina < 0,5 mU/L (3-25), péptido C 0,13 ng/mL (0,8-3,8); cortisol 16,55 µg/dL (5,3-22,4), hormona de crecimiento < 0,05 ng/dL (0,01-1,0).

Se descartaron causas secundarias de hipoglucemia y con las pruebas analíticas se catalogó como paraneoplásica. Se inició prednisona a 60 mg oral, con buena respuesta, logrando mantener glucemias dentro de 100-110 mg/dL durante la hospitalización. A las dos semanas del alta domiciliar se descendió la prednisona a 30 mg diarios logrando glucemias de 80 mg/dL. Después del sexto ciclo de doxorubicina, la tomografía mostró una disminución de la tumoración paravertebral y en el lóbulo inferior derecho que mide 46x50 mm (figura 3). Sin embargo, debido a los efectos adversos de la corticoterapia (miopatía, hipertensión e insomnio) y a las dos crisis de hipoglucemia durante los ciclos de quimioterapia posteriores (cuarto y quinto) a pesar del uso de prednisona, se propuso realizar una toracotomía con resección parcial de la tumoración y pleurodesis química. La cirugía se llevó a cabo sin complicaciones y, al momento, el paciente se encuentra vivo a 3 meses de la cirugía, sin recurrencia de la hipoglucemia.

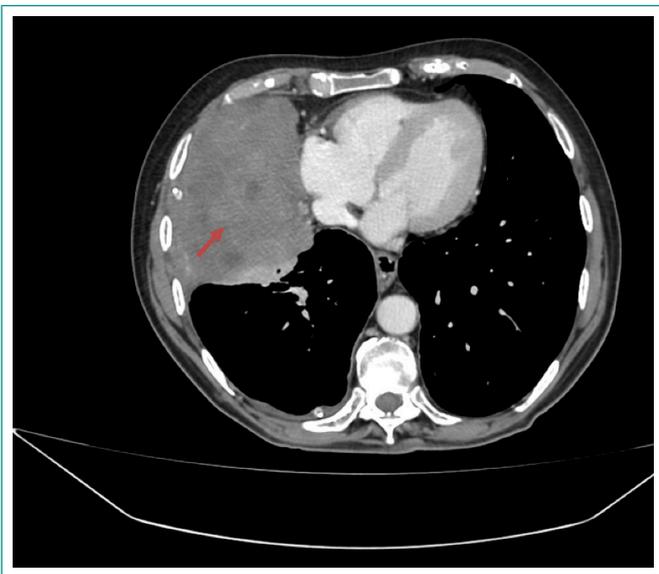


Figura 3. Tumoración en hemitórax inferior derecho que ha disminuido de tamaño.

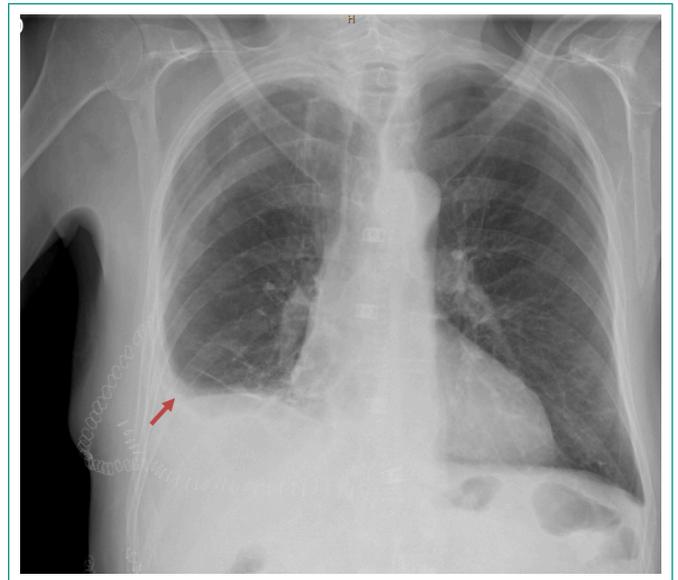


Figura 4. Radiografía posoperatoria. Leve lamina de líquido pleural derecho.

Diagnóstico

Hipoglucemia paraneoplásica por un tumor fibroso solitario: Síndrome de Dogger-Potter.

Discusión

El tumor fibroso solitario es una neoplasia mesenquimal poco común y en ocasiones de comportamiento agresivo, como el paciente de nuestro caso clínico². La mayoría de estos tumores se presentan en la sexta o séptima década de la vida; nuestro paciente se encontraba en el rango etario y tenía un antecedente a destacar que es el síndrome de Gardner, el cual se caracteriza por la mutación de línea germinal del gen APC. Las manifestaciones extracolónicas pueden ser pólipos gastroduodenales, quistes dermoides y epidermoides, tumores desmoides, hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina, alteraciones óseas y anomalías dentarias⁴. Sin embargo, en las series de casos publicadas más grandes por England⁵, Wakely⁶ et al. no hay asociaciones entre este síndrome y tumores fibrosos solitarios pleurales³.

Mayormente son asintomáticos, con lesiones pulmonares encontradas incidentalmente a través de varias modalidades de imágenes. Cuando el comportamiento es expansivo y su origen es pleural, puede producir tos, disnea, dolor torácico y generar derrame pleural. La hipoglucemia hipoinsulinémica como síndrome paraneoplásico tiene una incidencia del 4% y es producida por un exceso de factor de crecimiento similar a la insulina tipo II (IGF II), que se une al receptor IGF I (relación IGF II/IGF I > 10); lo cual promueve el crecimiento tumoral y la transformación maligna, acompañado de insulina sérica, péptido C y hormona de crecimiento bajos. Aunque en nuestro paciente no se cuantificó el nivel de IGF II, los otros valores se encontraban bajos^{1,2}.

El diagnóstico definitivo de esta entidad es histopatológico, pero debe sospecharse ante el hallazgo de una hipoglucemia persistente en pacientes no diabéticos con un tumor pleural. No existe una imagen radiológica específica en tomografía o resonancia para reconocer el tumor, por lo que es normal pensar en otras patologías más comunes. Sin embargo, la resonancia magnética puede ser útil para evaluar la relación entre un tumor y el tejido circundante, incluida la pared torácica y el diafragma².

En cuanto a la anatomía patológica, nuestro paciente tenía los marcadores convencionales de inmunohistoquímica: CD34 y STAT6, que han demostrado

tener una sensibilidad del 98% y especificidad del 85% para el diagnóstico⁶, y la literatura recomienda su utilización. England *et al.*, después de revisar 223 casos de tumores fibrosos solitarios, definieron la malignidad como alta celularidad, > 4 figuras mitóticas por 10 campos de alto aumento, pleomorfismo, hemorragia y necrosis⁴. Los criterios de Witkin *et al.* incluyen un tamaño mayor o igual a 10 cm, hiper celularidad, 1 mitosis por 10 campos de alto aumento, necrosis tumoral o hemorragia. Nuestro paciente cumple los criterios de Witkin de malignidad^{5,8}.

El tratamiento de la hipoglucemia tumoral puede conllevar el uso de glucosa al 10% en infusión continua para la crisis aguda, pero los corticoides son eficaces para los casos refractarios, ya que pueden llegar a suprimir los niveles de IGF II. Aunque el tratamiento más recomendado es la exéresis completa con márgenes de 1 a 2 cm, la cual logra la resolución de la hipoglucemia, algunos debutan con tumores muy grandes que no es posible la resección de inicio^{2,8}. Si bien la quimioterapia y la radioterapia no son tan buenas opciones para esta patología, por las bajas tasas mitóticas que presentan estos tumores, en nuestro paciente por la irresecabilidad de inicio se optó por la realización de quimioterapia con doxorubicina para intentar reducir el tamaño tumoral y luego la resección parcial para controlar síntomas.

Resaltamos que hay alguna evidencia publicada para el uso de temozolomida más bevacizumab en caso de tumores refractarios⁷, recidivantes; sin embargo, en nuestro sistema de salud no disponemos de su financiación, por lo que no se utilizó. Aunque la posibilidad de recurrencia después de resecciones completas es alrededor del 8%, se recomienda un seguimiento estricto, por lo menos cada 6 meses durante los 5 primeros años y luego anualmente con tomografía de tórax⁸, además aquellos que debuten con hipoglucemias, solicitar analíticas con glucosa e IGF2⁸. Nuestro paciente se mantiene vivo y en controles por el servicio de cirugía y oncología del hospital y no ha reiterado episodios de hipoglucemias después de la resección.

Conclusiones

Aunque los tumores solitarios pleurales son mayoritariamente benignos, algunos se comportan agresivamente y producen hipoglucemias sintomáticas refractarias que pueden acabar con la vida de un paciente u ocasionarle graves secuelas neurológicas, cardiovasculares, caídas o discapacidad funcional, por lo que recomendamos tener la sospecha ante una hipoglucemia sin causa médica aparente y con un tumor pleural en estudios de imágenes. El tratamiento definitivo debe incluir de ser posible, la resección completa del tumor.

Financiación, conflicto de intereses y consentimiento informado

El presente trabajo no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro. Los autores declaran carecer de conflicto de intereses y disponen de la autorización o consentimiento informado de los involucrados en este caso.

Bibliografía

1. Abodunrin FO, Killeen RB. Solitary fibrous tumors. Bookshelf StatPearls Publishing. 2024. Accesible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK585038/> (último acceso jul. 2024).
2. Wang C, Cao T, Hu G, Min B, Hu H, Liu B, *et al.* Recurrence of solitary fibrous tumor of the pleura with hypoglycemia (Doegge-Potter Syndrome): a case report description. *Front Oncol.* 2023; 26: 13: 1245289. doi: <https://doi.org/10.3389%2Fonc.2023.1245289> (último acceso jul. 2024).
3. Tayeb C, Parc Y, Andre T, López-Trabada Ataz D. Familial adenomatous polyposis, desmoid tumors and Gardner syndrome. *Bull Cancer.* 2020; 107(3): 352-358. French. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2019.10.011> (último acceso jul. 2024).
4. England DM, Hochholzer L, McCarthy MJ. Tumores fibrosos benignos y malignos localizados de la pleura. Una revisión clinicopatológica de 223 casos. *Am. J. Surg. Pathol.* 1989; 13 (8): 640-658. doi: <https://doi.org/10.1097/0000478-198908000-00003> (último acceso jul. 2024).
5. Wakely PE Jr, Rekihi B. Cytopathology of solitary fibrous tumor: a series of 34 cases. *J Am Soc Cytopathol.* 2021; 10(4): 382-390. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jasc.2021.03.005> (último acceso jul. 2024).
6. Diego Jorge L, Ramos Salazar P, Millán Ruiz V, Valenzuela Tamariz J, Zárate Osorno A. Tumor fibroso solitario. Estudio histopatológico e inmunohistoquímico de localización extrapleural. *Revista Latinoamericana de Patología.* 2010; 48(2): 73-81. Accesible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/patrevlat/rlp-2010/rlp102a.pdf> (último acceso jul. 2024).
7. De Lemos ML, Kang I, Schaff K. Efficacy of bevacizumab and temozolomide therapy in locally advanced, recurrent, and metastatic malignant solitary fibrous tumour: a population-based analysis. *J Oncol Pharm Pract.* 2019; 25(6): 1301-1304. doi: <https://doi.org/10.1177/1078155218784760> (último acceso jul. 2024).
8. Bove M, Natale G, Messina G, Tiracorrendo M, Angelo Rendina E, Fiorelli A, *et al.* Solitary Fibrous Tumor of the Pleura: Surgical Treatment and Recurrence. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2023. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0043-1777260> (último acceso jul. 2024).