

Tratamiento paliativo de hipoglucemia paraneoplásica en sarcoma torácico estadio IV (síndrome de Doege-Potter). Reporte de un caso con respuesta favorable a octreótido LAR

CARLA VALENTINA VALENCIA-MÉNDEZ^{1*}, PAOLA YANETH BUELNA-CASTRO², JOSÉ CARLOS HALL-GONZÁLEZ² Y SERGIO RAMÓN FIGUEROA-SAUCEDA³

¹Departamento de Endocrinología Clínica, Centro Médico Nacional del Noroeste, IMSS; ²Servicio de Medicina Interna, Centro Médico Nacional del Noroeste, IMSS; ³Departamento de Medicina, Centro Médico Nacional del Noroeste, IMSS. Ciudad Obregón, Son., México

RESUMEN

Presentamos el caso de una mujer de 61 años con disnea, diaforesis, pérdida de peso e hipoglucemia severa, con hallazgo de un tumor de 17 cm en hemitórax izquierdo y derrame pleural. La histopatología reportó fibrosarcoma moderadamente diferenciado en estadio IV en el momento del diagnóstico. Se inició tratamiento con quimioterapia paliativa con epirubicina. Se midieron los niveles de cortisol, hormona del crecimiento, insulina, péptido C, factor de crecimiento similar a la insulina (IGF) 1 e IGF-2 en hipoglucemia. Se sospechó síndrome de Doege-Potter e hipoglucemia paraneoplásica por *big* IGF-2. El tratamiento con prednisona en dosis alta y octreótido de liberación prolongada permitieron retirar las soluciones glucosadas y egresar a la paciente a su domicilio.

Palabras clave: Hipoglucemia. Hipoglucemia paraneoplásica. Síndrome de Doege-Potter. Hipoglucemia por IGF2. Sarcoma torácico.

ABSTRACT

A 61-year-old female patient presented with dyspnea, diaphoresis, weight loss, severe hypoglycemia was diagnosed with a 17 cm tumor in left hemithorax and pleural effusion. Histopathology reported moderately differentiated Stage IV fibrosarcoma. She was started on palliative chemotherapy with epirubicin. Cortisol, growth hormone, insulin, C-peptide, IGF and IGF2 in hypoglycemia were determined and a Doege-Potter syndrome, paraneoplastic hypoglycemia by *Big* IGF was diagnosed. Treatment with prednisone in high doses and octreotide LAR allowed us to withdraw glucose solutions and to safely discharge the patient. (REV MEX ENDOCRINOL METAB NUTR. 2019;6:37-42)

Corresponding author: Carla Valentina Valencia-Méndez, carlavalentina83@hotmail.com

Key words: Hypoglycaemia. Paraneoplastic hypoglycaemia. Doege-Potter syndrome. IGF2 hypoglycaemia. Thoracic sarcoma. NICTH.

Dirección para correspondencia:

*Carla Valentina Valencia-Méndez

E-mail: carlavalentina83@hotmail.com

Fecha de recepción: 19-09-2018

Fecha de aceptación: 27-12-2018

ANTECEDENTES

Los tumores no derivados de las células pancreáticas pueden producir hipoglucemia recurrente de ayuno, una condición conocida como NICTH (*non-islet cell tumor-induced hypoglycemia*), un síndrome paraneoplásico raro que se encuentra en una gran variedad de neoplasias benignas y malignas^{1,2}. El primer caso reportado data de 1929 y se localizó en un tumor hepatocelular^{1,2}. Estos tumores son usualmente grandes (de más de 500 g), bien diferenciados, de crecimiento lento, mesenquimales o epiteliales y, en casos raros, hematopoyéticos². Se ha descrito también en cáncer medular de tiroides, de mama, de pulmón, gastrointestinal, hepatocelular, de páncreas, neuroendocrino, melanomas, suprarrenal, nefroureteral, aparato reproductor, etc.³⁻⁸. Cuando la NICTH se asocia a un tumor localizado en el tórax se conoce con el epónimo de síndrome de Doege-Potter, descrito en 1930 como la asociación de un tumor fibroso mediastinal e hipoglucemia^{9,10}. Inicialmente se pensó que la hipoglucemia era causada por un incremento del uso de glucosa por estos tumores, pero el verdadero mecanismo por el cual se produce la hipoglucemia no se supo hasta el aislamiento de los factores similares a la insulina¹¹. La asociación entre IGF-2 y NICTH fue identificada por primera vez en 1988 por Daughaday en un paciente con un fibrosarcoma¹². Los tumores fibrosos solitarios de la pleura son los más factibles de producir NICTH, sin embargo únicamente ocurre en un 5 hasta 10 % de éstos^{10,11}. Hay cerca de 290 casos de NICTH reportados en lengua inglesa en los últimos 25 años. No hay casos familiares reportados o nexo con síndromes tumorales genéticos ni predominio de género. Se ha descrito en rangos de edad de 2 a 87 años, aunque es extremadamente raro en pediatría¹¹.

En suero normal, el IGF-2 maduro es un péptido de 7.5 kDa; sin embargo, en la NICTH el IGF-2 circulante es de 11 a 18 kDa, que se genera por un procesamiento anormal de un precursor IGF-2 con los 21 primeros residuos glucosilados del dominio E del pro-IGF-2¹³. En condiciones normales, el IGF-2 circula en un complejo de 150 kDa que disminuye su potencial insulínico, consistente en IGF1, IGF2,

IGFBP3 (*insulin-like growth factor-binding protein 3*) y una subunidad ácida lábil. El «big IGF-2» afecta a la formación de este complejo, formándose uno binario con IGFBP3 en el cual se desenmascara el potencial hipoglucémico de los IGF, incrementándose el uso periférico de glucosa y disminuyendo la producción hepática. Típicamente los niveles séricos de insulina son bajos o indetectables en NICTH y la hormona del crecimiento está suprimida^{2,14,15}. En la NICTH el IGF2 intacto puede encontrarse bajo, normal o elevado⁶.

No todos los pacientes se presentan típicamente con elevación del big IGF-2; sin embargo, únicamente se ha descrito un caso de NICTH debida a sobreproducción de IGF-1².

Se estima que la incidencia de la NICTH puede ser de hasta una cuarta parte de los insulinomas funcionales, esto es, un caso de NICTH por millón de personas al año¹⁶. En el 48% de los casos la manifestación inicial es la hipoglucemia y en el 52% las debidas al tumor^{8,11}.

En vista de lo poco frecuente de esta manifestación, la mayoría de los artículos se centran en la epidemiología y el diagnóstico, más que en el tratamiento^{1,11}.

El tratamiento inicial consiste en aumentar el aporte de glucosa oral o intravenosa. En muchos casos esto es suficiente para evitar la hipoglucemia. El tratamiento curativo es la resección total o subtotal de la tumoración. La radioterapia, la quimioterapia y la terapia antitumoral local han sido efectivas en algunos casos para remitir o aminorar la hipoglucemia. También se ha empleado el glucagón, principalmente como tratamiento de rescate. El diazóxido (usado principalmente para el hiperinsulinismo pancreático) no ha resultado efectivo, así como tampoco el octreótide, usado insatisfactoriamente en múltiples ocasiones¹¹. En un caso, el uso de octreótide en dosis máxima no fue útil a pesar de gammagrama con octreótido marcado positivo que demostró presencia de receptores de somatostatina en el tumor¹⁷. Únicamente un caso reportó reducción en la frecuencia de los episodios de hipoglucemia con análogo de somatostatina en una paciente de 67 años con un tumor fibroso de pleura¹⁸. La hormona del crecimiento recombinante en dosis suprafisiológicas de 3-12 mg al día sí ha demostrado ser eficaz. La



Figura 1. Tomografía de tórax contrastada. Corte coronal. Muestra lesión heterogénea en el hemitórax izquierdo con atelectasia pulmonar secundaria, derrame pleural izquierdo, mediastino desplazado hacia la derecha con probable infiltración al bronquio principal izquierdo a menos de 2 cm de la carina.



Figura 2. Corte transversal. Muestra tumoración que ocupa todo el hemitórax izquierdo con desplazamiento de las estructuras mediastinales.

Tabla 1. Prueba de ayuno

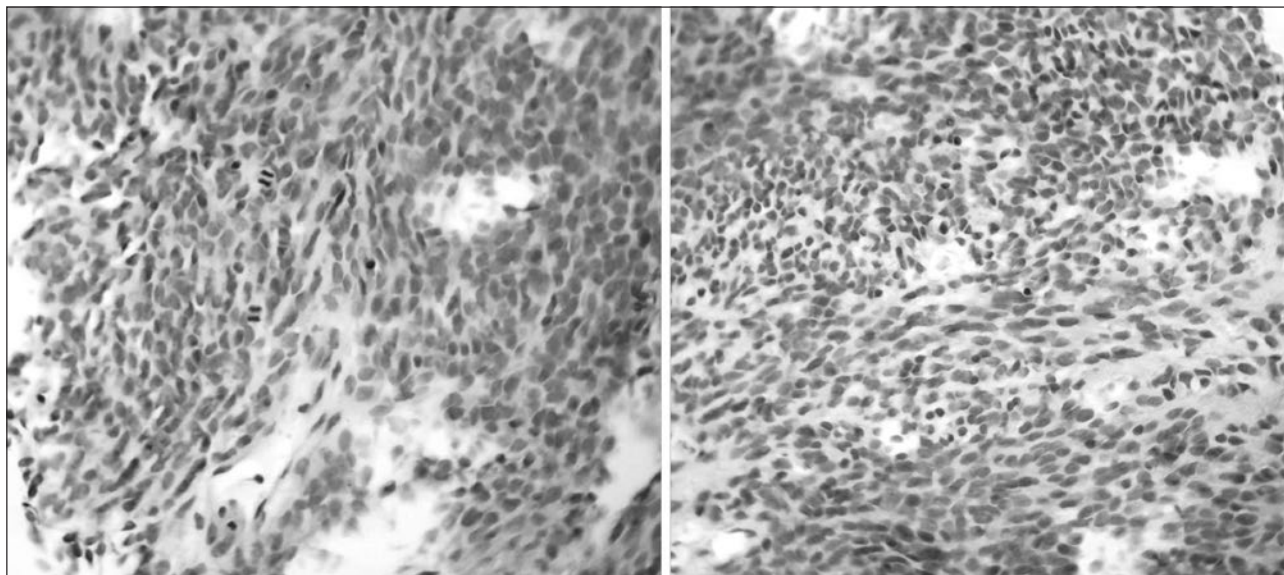
Glucosa	Insulina	Péptido C	Cortisol	Hormona del crecimiento	IGF-1 (40-244)	IGF-2 (267-616)
27 mg/dl	0.2 μ U/ml	0.2 ng/m	5.9 α g/dl	0.3 ng/ml	104 ng/ml	261 ng/ml

terapia más ampliamente empleada y descrita es con glucocorticoides (dexametasona, hidrocortisona, prednisolona a dosis equivalente de 30-60 mg al día de prednisona). En general, el aporte de glucosa en combinación con glucocorticoides con o sin hormona del crecimiento recombinante es el tratamiento preferido en espera de la resección tumoral¹¹.

CASO CLÍNICO

Mujer de 61 años de edad con hipertensión arterial sistémica en tratamiento con metoprolol 100 mg/12 h que acudió a la consulta por cuadro de un año de evolución con disnea progresiva al caminar 200 m hasta ser en reposo, expectoración blanquecina intermitente de predominio diurno, disneizante, emetizante, no cianozante, pérdida de peso involuntaria de 5 kg y 3 meses de episodios de hipoglucemia de hasta 20 mg/dl. Todo ello motivó varios ingresos a urgencias. La tomografía de tórax mostró una neoplasia multinodular

de 20 × 17 × 12 cm que ocupaba la totalidad del hemitórax izquierdo, cuyo aspecto y relación con las estructuras vecinas sugirió en primera instancia un tumor mesenquimatoso pulmonar o sarcomatoso de la pared torácica (Figs. 1, 2). En neumología se realizó una biopsia por broncoscopia que reportó una neoplasia maligna poco diferenciada compatible con fibrosarcoma de moderadamente a poco diferenciado (Fig. 3), el cual se clasificó como T4 NX M1 (estadio IV), ya que tenía metástasis hepáticas en los estudios de extensión (Fig. 4). La paciente recibió quimioterapia paliativa con epirubicina a dosis de 135 mg cada 3 semanas; sin embargo, los episodios de hipoglucemia incrementaron en frecuencia y severidad, llegando a ser refractarios a solución glucosada intravenosa en conjunto con 300 mg al día de hidrocortisona, por lo que estuvo hospitalizada 2 meses. La prueba de ayuno mostró hipoglucemia severa 30 min después del retiro de la glucosa intravenosa (Tabla 1), con concentraciones bajas de insulina, péptido C y cortisol (esperado > 18-20 μ g/dl en hipoglucemia) asociadas al uso prolongado de glucocorticoides exógenos a altas dosis. La hormona del crecimiento se encontró



Figuras 3. Hematoxilina-eosina a 400 X, neoplasia maligna poco diferenciada con densa celularidad fusiforme fibroblástica, núcleos ovales con aumento de la relación núcleo-citoplasma, 0-3 hasta 7-10 mitosis por campo.

también baja (normal más de 10 ng/ml en prueba de estimulación con hipoglucemia), con una concentración normal de IGF-1 para la edad y sexo, y baja de IGF-2 (Tabla 1), con una relación de IGF-2-IGF-1 de 2.5. Los análisis generales con anemia, hipokalemia y elevación del CA-125 (Tabla 2). Se decidió cambiar el metoprolol y la hidroclorotiazida por verapamilo debido a la posibilidad de enmascaramiento de la hipoglucemia y un ligero efecto hiperglucemiante. Se indicó manejo con prednisona oral 50 mg diarios y se realizó una prueba terapéutica con octreótido LAR 20 mg intramuscular, posterior a lo cual se mantuvo en vigilancia por 6 días, en los cuales la glucosa permaneció estable (Tabla 3). La paciente acudió 3 semanas después a consulta externa para aplicación de nueva dosis de octreótido LAR y epirubicina. En ese momento reportó no haber tenido hipoglucemias; sin embargo, 2 semanas después la paciente falleció (sobrevivida de 4 meses posterior al diagnóstico).

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN

En la evaluación del paciente con cáncer e hipoglucemia se deben estudiar diversas posibilidades, que incluyen deterioro de la función renal o hepática

Tabla 2. Análisis de laboratorio más relevantes

Hemoglobina	11.50 g/dl	12.2-18.10
Plaquetas	204.0 × 10 ³	142.0-424.0
Leucocitos	15.2 × 10 ³	4.6-10.2
BUN (nitrógeno ureico en sangre)	9.0 mg/dl	7-18
Urea	19.5 mg/dl	18.0-38.0
Creatinina	0.60 mg/dl	0.00-1.20
Sodio	137.0 mmol/l	136-145
Potasio	2.7 mmol/l	3.5-5.0
Cloro	87 mmol/l	98.0-107.0
Albúmina	3.2 g/dl	3.5-5.0
Aspartato aminotransferasa	22.0 U/l	5.0-40.0
Fosfatasa alcalina	78 U/l	53-0-128.0
Deshidrogenasa láctica	257.0 U/l	100.0-190.0
TSH (hormona estimulante de la tiroides)	0.4894 µU/ml	0.3500-4.9400
Tiroxina libre (T4L)	1.1 ng/dl	0.7-1.7
CA 125	121.6 U/ml	0-35

Gasometría arterial: Potencial de hidrógeno 7.5, presión de dióxido de carbono 50 mmHg, presión de oxígeno 136 mmHg, bicarbonato 39.9 mEq/l, déficit de base 16.9 mEq/l, saturación de oxígeno al 99%, Fracción inspiratoria de oxígeno de 36%.

por diseminación tumoral, metástasis hipofisarias o suprarrenales que produzcan deficiencia de hormonas contrarreguladoras, tumores pancreáticos productores de insulina o proinsulina y, finalmente, la

Tabla 3. Día de hospitalización, tratamiento y glucosas capilares (mg/dl)

Día de hospitalización	Tratamiento	Hora del día							
		6 h	10 h	12 h	16 h	18 h	22 h	0 h	2 h
4	Epirubicina Solución glucosada al 30%: 83 ml/h Metoprolol	60	39	34		50		140	34
5	Solución glucosada al 30%: 83 ml/h	50		40		140		130	
6	Hidrocortisona 100 mg intravenosa cada 8 h Metoprolol	66	72	143		140		130	
7	Prednisona 25 mg/12 h	96		110		120	135	140	135
8	Hidroclorotiazida 25 mg/24 h Verapamilo 80 mg/8 h	100		90		90		35	
9	Octreótido LAR 20 mg	120		160		102		108	
10	Prednisona 25 mg/12 h	63		120		181			
11	Hidroclorotiazida 25 mg/24 h		120	188		180			137
12	Verapamilo 80 mg/8 h			206		120			
13				160	167	160			168
14		86		180					

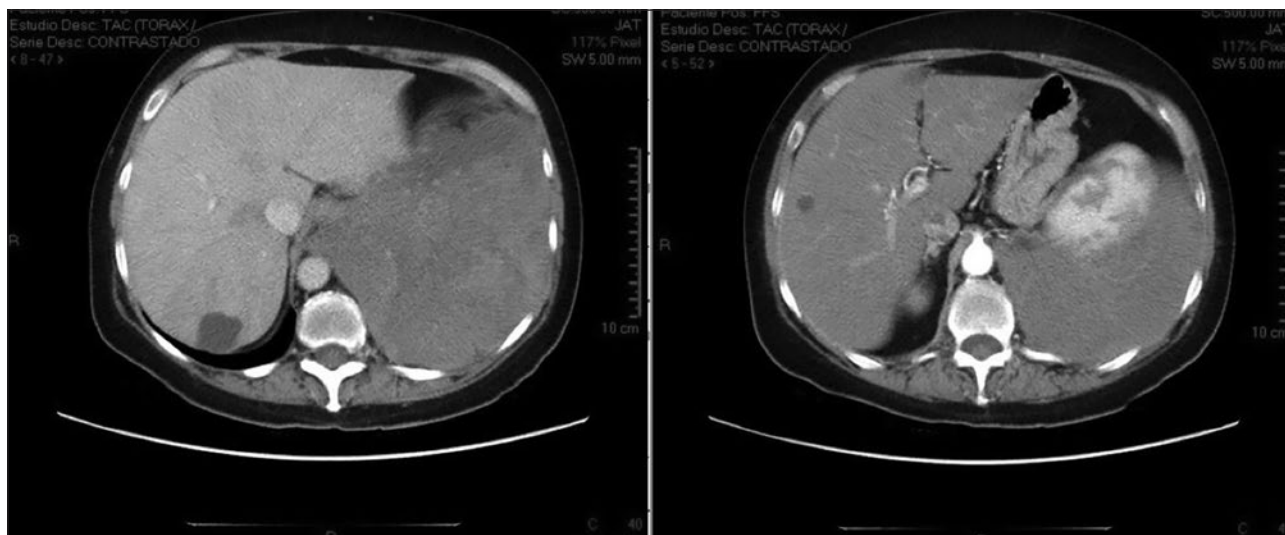


Figura 4. Tomografía simple y contrastada que evidencian la presencia de dos metástasis hepáticas.

producción de sustancias inductoras de hipoglucemia por el propio tumor: citocinas (factor de necrosis tumoral α , interleucina 1), catecolaminas (en feocromocitomas), secreción del IGF-1 y tumores que secretan precursores de IGF-2¹, como fue el caso de la paciente que reportamos. Se deben indagar las características (en ayuno o posprandial) y la severidad, además de valorar las condiciones clínicas generales del paciente (estadificación TNM

(tamaño tumoral, ganglios, metástasis), caquexia, escala de calidad de vida *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG). En el caso particular que se describe, la hipoglucemia era severa, sostenida y refractaria a los tratamientos convencionales, por lo que se tenía que descartar un hiperinsulinismo endógeno o por secreción de IGF-1 o IGF-2, el cual generalmente es un diagnóstico de descarte¹¹. Los resultados de los análisis hormonales, tomados con glucosa sérica

< 30 mg/dl, reportaron cifras bajas de hormona del crecimiento y del factor similar a la insulina tipo normal, lo cual se explica por el principio en endocrinología de retroalimentación negativa, en el cual los metabolitos o productos finales inducen un descenso de las hormonas estimulantes y las precursoras, ya que la molécula IGF-2 que se produce en este tipo de tumores no es la molécula intacta, sino la pro-IGF (*big* IGF-2), que normalmente constituye el 10-20% del péptido circulante, pero que se sobreproduce en este tipo de tumores. El diagnóstico se establece con una relación molar IGF-2:IGF-1 $\geq$ 3-10; sin embargo, la molécula *big* IGF-2 pocas veces puede medirse. El IGF-2 es una molécula de 7.5 kDa expresada por el hígado y muchos otros tejidos. Es tres veces más abundante en el suero que el IGF-1. La expresión del gen *IGF-2* está estrictamente regulada. La sobreexpresión ocurre en muchos cánceres y se asocia a un mal pronóstico. La concentración elevada de IGF-2 también se asocia con mayor riesgo de desarrollar diversos tipos de cáncer (colorrectal, de mama, de próstata y de pulmón). Se está evaluando la utilidad de la medición rutinaria del IGF-2 en sangre y pruebas genéticas y epigenéticas en pacientes con cáncer¹⁹. En muchos casos, la resección del tumor es curativa; sin embargo, en el caso reportado, debido al estadio avanzado de la neoplasia maligna la cirugía no era una opción y el tratamiento farmacológico pudo remitir la hipoglucemia y fue útil como parte del manejo paliativo, lo cual permitió a la paciente abandonar el hospital. Los tratamientos convencionales se basan en los efectos de las hormonas contrarreguladoras (glucagón, hormona del crecimiento, glucocorticoides). El tratamiento con análogo de somatostatina ha sido poco utilizado en estos tumores y en la mayoría de los reportes no ha resultado eficaz (incluso con octreoscan positivo); sin embargo, en un caso reportado sí hubo estabilización de los niveles de glucosa en manejo conjunto con dexametasona, similar al caso de nuestra paciente¹⁸. Nosotros lo utilizamos como prueba terapéutica por la premura de revertir la hipoglucemia, egresar a la paciente y por falta de otras opciones farmacológicas (hormona del

crecimiento, glucagón), con una respuesta favorable, lo que podría sugerir la presencia de receptores somatostatinérgicos en el tumor.

BIBLIOGRAFÍA

- De Groot BJ, Rikhsaf B, Van Doorn J, Bilo J, Alleman A, Honkoop H, et al. Non islet cell tumour-induced hypoglycaemia: a review of the literature including two new cases. *Endocrinol Relat Cancer*. 2007;14:979-93.
- Nauck M, Reinecke Ma, Perren A, Frystyk J, Berishvili G, Zwimpfer C, et al. Hypoglycemia due to paraneoplastic secretion of insulin-like growth factor-I in a patient with metastasizing large-cell carcinoma of the lung. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(5):1600-5.
- Renard E, Langbour-Remy C, Klein M, Le Bouc Y, Weryha G, Cuny T. Severe hypoglycemia with "Big"-IGF2 oversecretion by a giant phyllode tumor of the breast: a rare case of non-islet cell tumor-induced hypoglycemia (NICTH). *Ann Endocrinol (Paris)*. 2012;73:488-91.
- Escobar G, Robinson W, Nydam T, Heiple D, Weiss G, Buckle L, et al. Severe paraneoplastic hypoglycemia in a patient with a gastrointestinal stromal tumor with an exon 9 mutation; a case report. *BMC Cancer*. 2007;7:13.
- Scott K. Non-islet cell tumor hypoglycemia. *J Pain Symptom Manage*. 2009;37:e1-3.
- Dutta P, Aggarwal A, Gogate Y, Nahar U, Shah V, Singla M. Non-islet cell tumor-induced hypoglycemia: a report of five cases and brief review of the literature. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2013;13:1-7.
- Khowaja A, Johnson-Rabbett B, Bantle J, Moheet A. Hypoglycemia mediated by paraneoplastic production of insulin like growth factor-2 from a malignant renal solitary fibrous tumor-clinical case and literature review. *BMC Endocr Disord*. 2014;14:49.
- Dynkevich Y, Rother K, Whitford I, Qureshi S, Galiveeti S, Szulc A, et al. Tumors, IGF2 and Hypoglycemia: insights from the clinic, the laboratory and the historical archive. *Endocr Rev*. 2013;10(1210):1-30.
- Palafox C, Palafox J, Tello B, Reig M. Síndrome de Doege-Potter: reporte de un caso. *Neumol Cir Torax*. 2009;68(1):31-4.
- Luján M, Mejía S, Rojas S, Mira S. Doege Potter syndrome. An inoperable fibrous tumor of the pleura associated with hypoglycemia. *Acta Med Colomb*. 2009;34:185-8.
- Bodnar Timothy W, Acevedo M, Pietropado M. Management of non-islet-cell-tumor hypoglycemia: a clinical review. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(3):713-22.
- Daughaday W, Kapadia M. Significance of abnormal serum binding of insulin-like growth factor II in the development of hypoglycemia in patients with non-islet-cell tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1989;86:6778-82.
- Fukuda I, Hizuda N, Ishikawa Y, Yasumoto K, Okubo Y, Takano K. Clinical features of insuline-like growth factor II producing non-islet-cell tumor hypoglycemia. *Growth Horm IGF Res*. 2006;16:211-6.
- Ron D, Powers A, Pandian M, Godine J, Axelro L. Increased insulin-like growth factor II production and consequent suppression of growth hormone secretion: a dual mechanism for tumor-induced hypoglycemia. *J Clinical Endocrinol Metab*. 1989;68:701-6.
- Hizuka N, Kukuda I, Takano K, Okubo I, Asakawa-Yasumoto K, Demura H. Serum insuline-like growth factor II in 44 patients with non-islet cell tumor hypoglycemia. *Endocr J*. 1998;45:561-5.
- Van der Berg SAA, Krol CG. Pro-IGF2-induced hypoglycaemia associated with hepatocellular carcinoma. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2017;16: 1-3.
- Perros P, Simpson J, Innes JA, Teale JD, McKnight JA. Non-islet cell tumour-associated hypoglycaemia: 111In-octreotide imaging and efficacy of octreotide, growth hormone and glucocorticosteroids. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1996;44:727-731.
- 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.
- Livingstone Callum. IGF2 and cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2013;20:321-39.