

Síndrome de Doege-Potter asociado a sarcoma pleural e hipoglucemia refractaria. Reporte de un caso

Doege-Potter syndrome associated with pleural sarcoma and refractory hypoglycemia. A case report

GUSTAVO A. LÓPEZ-PAREDES^{1*}, WILFREDO A. RIVERA-MARTÍNEZ¹, DIEGO F. SALAMANCA-MORA² y JOSÉ M. OCAMPO-CHAPARRO^{3,4}

¹Departamento de Medicina Interna, Universidad Libre Seccional Cali, Valle del Cauca; ²Departamento de Medicina Interna, Clínica DESA, Valle del Cauca; ³Grupo Interinstitucional de Medicina Interna, Universidad Libre; ⁴Facultad de Salud, Departamento de Medicina Familiar, Universidad del Valle, Cali. Colombia

RESUMEN

El síndrome de Doege-Potter es una entidad clínica con baja incidencia y elevada dificultad diagnóstica. Conocido desde 1930, su presentación consiste en un tumor intratorácico asociado a hipoglucemia sintomática sin hiperinsulinismo. Se presenta un hombre de 64 años con hipoglucemia severa sintomática, refractaria al manejo con líquidos endovenosos con dextrosa y glucagón. Después de una revisión exhaustiva de la semiología, laboratorios y las imágenes diagnósticas, se identificó una masa intratorácica izquierda, dependiente de pleura, que generaba atelectasia del lóbulo inferior y la lingula. Se le realizó resección quirúrgica de la lesión, obteniendo una recuperación completa de su hipoglucemia. La histología reportó un tumor sarcomatoso fusocelular, configurando así el diagnóstico de síndrome de Doege-Potter.

Palabras clave: Hipoglucemia. Tumor fibroso solitario de la pleura. Síndromes paraneoplásicos endocrinológicos.

ABSTRACT

The Doege-Potter syndrome is a clinical entity with low incidence and high diagnostic difficulty. Known since 1930, its presentation consists of an intrathoracic tumor associated with symptomatic hypoglycemia without hyperinsulinism. A 64-year-old man with severe symptomatic hypoglycemia, refractory to management with intravenous fluids with dextrose and glucagon, is presented. After an exhaustive review of the semiology, laboratory test and diagnostic radiological imaging, a left intrathoracic mass was identified, dependent on the pleura, that generated atelectasis of the lower lobe and the lingula. Surgical resection of the lesion was performed, obtaining a complete recovery from his hypoglycemia. Histology reported a spindle cell sarcomatous tumor, thus configuring the diagnosis of Doege-Potter syndrome.

Keywords: Hypoglycemia. Solitary fibrous tumor of the pleura. Endocrine paraneoplastic syndromes.

***Correspondencia:**
Gustavo A. López-Paredes
E-mail: galp26@gmail.com

Fecha de recepción: 23-01-2022
Fecha de aceptación: 01-07-2022
DOI: 10.24875/RME.22000007

Disponible en internet: 23-02-2023
Rev Mex Endocrinol Metab Nutr. 2023;10:36-41

2462-4144 / © 2022 Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, AC. Publicado por Permalyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUCCIÓN

La hipoglucemia relacionada con tumores que no correspondan a islotes pancreáticos es una entidad rara, sin embargo ocurre con varios tipos de lesiones neoplásicas; los primeros autores en describir tumores intratorácicos asociados con hipoglucemia sintomática fueron Doege y Potter en el año 1930 y de ahí proviene el nombre de síndrome de Doege-Potter^{1,2}.

La glucemia inferior a 55 mg/dl, síntomas autonómicos o neuroglucopénicos, que revierten con una carga oral (tríada de Whipple) definen la hipoglucemia, que constituye una emergencia médica endocrina³. Puede ser producida por lesiones neoplásicas que generan hipersecreción de insulina o péptidos similares a la insulina, lo cual incrementa la utilización de glucosa periférica o la alteración de las hormonas contrarreguladoras, como parte de un síndrome paraneoplásico⁴.

El tumor fibroso solitario (TFS) es una neoplasia poco común, que representa el 8% de las neoplasias benignas del tórax y el 10% de los tumores pleurales⁵. A pesar de que la mayoría de los casos se presentan en la pleura visceral o parietal, se han descrito casos a nivel de peritoneo, pericardio, mediastino, meninges, pulmón, tiroides, parótida, órbita, nariz, fosas nasales⁵, hígado⁶ y retroperitoneo⁷. Esta correlación hace que se plantee que el tumor comienza a partir de una célula madre común, presente en varios órganos y tejidos, con un origen probablemente miofibroblástico⁵.

Los tumores primarios de pleura han sido descritos como una causa importante de hipoglucemia, relacionada con la producción anormal de péptidos similares a la insulina, tales como el factor de crecimiento similar a la insulina tipo 2 de alto peso molecular (HMW IGF-2) y defectos en enzimas como la prohormona convertasa 4 (PC4) que intervienen en el metabolismo de estas moléculas^{2,8}.

Al ser infrecuente, a menudo no es reconocida adecuadamente por el personal de salud como una causa de hipoglucemia, por tanto su diagnóstico y tratamiento son muy relevantes.

REPORTE DE CASO

Hombre de 64 años, con un único antecedente de vitíligo, venía en seguimiento por endocrinología de manera ambulatoria para el estudio de hipoglucemia, sospecha de insulinoma, con cuadro de dos años de mareos, astenia, adinamia, diaforesis.

Consultó al servicio de urgencias por exacerbación de los síntomas. Se encontró una glucemia periférica 23 mg/dl, asociado a alteración transitoria del estado de consciencia, con somnolencia, la cual revirtió tras el manejo inicial con líquidos endovenosos dextrosados. Él se presentó con tensión arterial de 142/74 mmHg, frecuencia cardíaca 83 latidos/min, frecuencia respiratoria 17 respiraciones/min, índice de masa corporal 25.9 kg/m²; con disminución de los ruidos respiratorios en la base pulmonar izquierda. Se inició corrección con dextrosa endovenosa, siendo refractario al manejo, por lo que fue necesario iniciar infusión continua de líquidos con dextrosa al 50% y glucagón en la unidad de cuidados intensivos. Los estudios de laboratorio documentaron insulina basal 3.35 UI/ml (2.6-24.9 UI/ml), IGF-1 47 ng/ml (51-187 ng/ml), péptido C 0.08 ng/ml (1.1-4.4 ng/ml), hidroxibutirato 0.01 mmol/l (< 0.04 mmol/l), cortisol tomado a las 8 am y el resto de los estudios iniciales, entre ellos hemograma, función renal, electrolitos y función tiroidea fueron normales.

La radiografía de tórax mostró un aumento de la densidad a nivel del hemitórax izquierdo con ligero desplazamiento del mediastino hacia la derecha (Fig. 1). La tomografía computarizada de tórax mostró una masa intratorácica izquierda, heterogénea, con atelectasia prácticamente completa del lóbulo inferior y parcial de la lingula, con desviación del cardiomediatino a la derecha (Fig. 2). La resonancia magnética nuclear de abdomen solo identificó un quiste simple en la cola del páncreas, sin lesiones que sugirieran un tumor endocrino y alcanzó a evidenciar la gran masa en la cavidad pleural izquierda, ya descrita en la tomografía.

Fue llevado a manejo quirúrgico, encontrando una masa de aspecto cerebroide dependiente de la pleura visceral en la lingula, con adherencias vascularizadas en la pleura diafragmática. Se realizó lobectomía

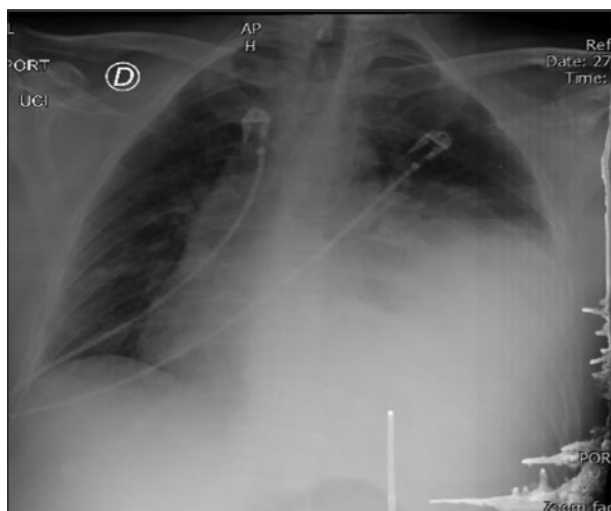


Figura 1. Radiografía de tórax anteroposterior. Opacidad con contorno de masa que compromete los 2/3 inferiores del hemitórax izquierdo.

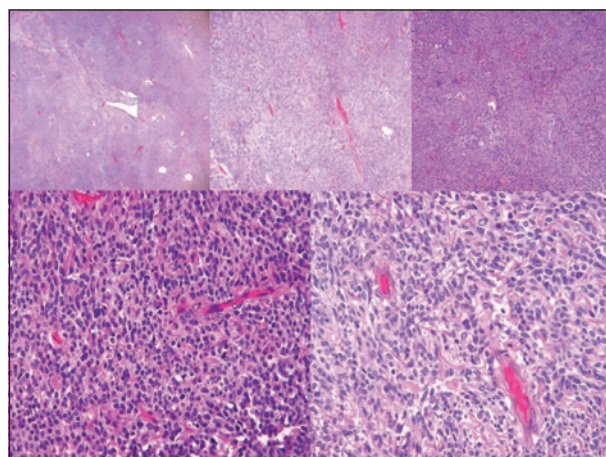


Figura 3. Los cortes histológicos muestran un tumor fusocelular formado por células con núcleos vesiculosos, escaso citoplasma, mitosis frecuentes, las cuales muestran grupos en empalizada, con aplanamiento de las luces vasculares y escaso estroma adyacente fibrótico.

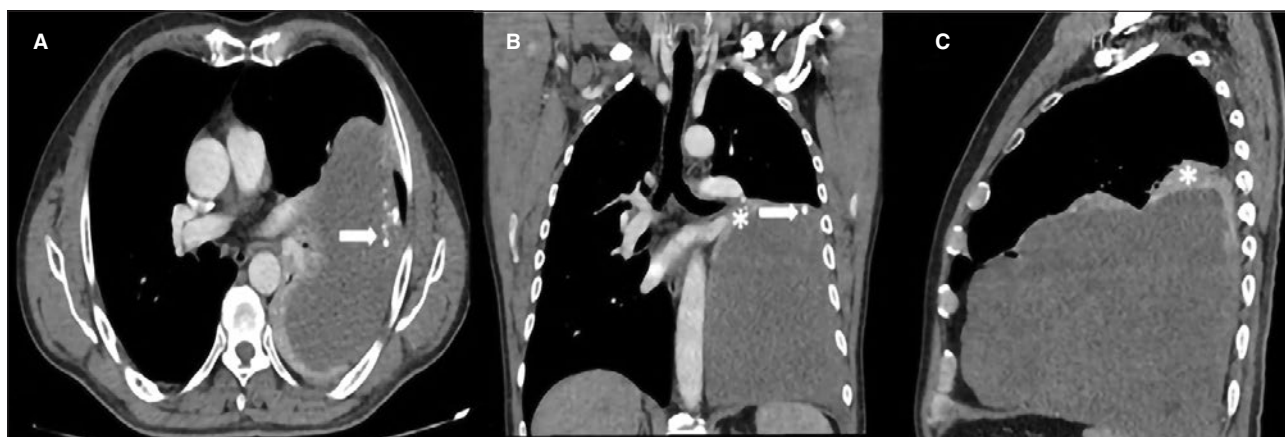


Figura 2. Tomografía de tórax contrastada en ventana de tejidos blandos. Plano axial (A), plano coronal (B) y plano sagital (C). Gran masa isodensa, homogénea, asociada a calcificaciones (flecha), la cual compromete los 2/3 inferiores del hemitórax izquierdo y condiciona atelectasia de la lóbulos y lóbulo inferior (*).

pulmonar total izquierda con pleurectomía parietal por toracotomía, con adecuada evolución postoperatoria. Tras la cirugía el paciente presentó normalización progresiva de los valores de glucemia, logrando la retirada de los líquidos endovenosos con dextrosa y la infusión de glucagón. Se obtuvo un adecuado control metabólico con estabilidad de los valores de glucemia.

La biopsia de la lesión tumoral pleural reportó un tumor de 24 x 10 x 19 cm, constituido por células con núcleos vesiculosos, mitosis frecuentes y escaso citoplasma eosinofílico, que conforman palisadas y áreas

de fibrosis, bordes de resección negativos para malignidad y un índice mitótico de hasta siete mitosis en 10 campos de gran aumento, características compatibles con tumor sarcomatoso fusocelular (Fig. 3).

DISCUSIÓN

Cuando se presenta un caso de hipoglucemia, el análisis de los valores de insulina y de péptido C es una herramienta fundamental como estudio inicial

ante la sospecha de una hipoglucemia secundaria a hiperinsulinismo endógeno, siendo positivo para esta entidad cuando obtenemos valores de insulina y péptido C elevados. La proinsulina y el péptido C son los más precisos, con una sensibilidad y especificidad cercanas al 100%³. El cuadro del paciente inició dos años antes del diagnóstico. Dentro del abordaje diagnóstico se obtuvieron valores de insulina en rangos de normalidad y de péptido C bajos, descartando la posibilidad de hipoglucemia hiperinsulinémica. De igual manera, los estudios imagenológicos descartaron la presencia de lesiones tumorales pancreáticas.

A su ingreso al servicio de urgencias, el paciente presentó hipoglucemia severa con requerimiento de soporte prolongado con líquidos endovenosos con dextrosa y glucagón, con difícil control metabólico. Los signos clínicos, estudios radiológicos y tomográficos evidenciaron un gran tumor de posible origen pleural, resecado en cirugía, confirmando en el reporte histopatológico de tumor sarcomatoso fusocelular o TFS.

Los TFS por lo general tienen un curso benigno, no obstante, algunas series de casos con seguimiento prolongado han evidenciado que también pueden tener un comportamiento agresivo, relacionado con sus características histológicas⁵. Existen varias características tumorales que plantean un incremento del riesgo de comportamiento maligno del TFS: celularidad aumentada, atipia y pleomorfismo nuclear, índice de mitosis mayor a 4 en 10 campos de gran aumento, áreas de grandes hemorragias y necrosis, derrame pleural, localización atípica e invasión de estructuras adyacentes⁹. Sánchez et al., en una serie de casos y revisión de la literatura, encontraron el índice de mitosis como único factor asociado a un peor comportamiento biológico⁵. En el caso que se aporta, si bien no encontramos necrosis o hemorragias en la muestra analizada ni invasión de estructuras vecinas, la muestra de patología reportó un índice mitótico de 7 en 10 campos de gran aumento, lo cual acrecenta significativamente el riesgo de malignidad.

El paciente presentó mejoría tras la resección quirúrgica del tumor, con control metabólico adecuado, lo cual está a favor de un síndrome de Doege-Potter.

La hipoglucemia es rara en los tumores fibrosos solitarios de la pleura, ocurriendo en aproximadamente el 5% de los casos², siendo mayor dicha frecuencia en aquellos tumores que superan los 10 cm de tamaño, como el del paciente que reportamos, y en mujeres, comprometiendo principalmente el hemitórax derecho¹. Este caso es llamativo, ya que no es lo más usual encontrar tumores de este tipo, generando hipoglucemia, cuando se compromete el lado izquierdo del tórax y en hombres.

La fisiopatología de la hipoglucemia en estos tumores no está completamente entendida, se han postulado varias hipótesis como el incremento en la utilización de glucosa por el tumor, proliferación de receptores de insulina y producción aumentada de insulina¹; sin embargo, la mayoría de las teorías apuntan a que es causada por la producción tumoral de IGF-2 de alto peso molecular (HMW IGF-2), el cual activa al receptor de insulina, inhibiendo de esta forma la gluconeogénesis hepática y aumentando la captación periférica de glucosa, llevando al paciente a desarrollar una hipoglucemia refractaria⁸. También se ha encontrado una PC4 defectuosa, la cual es una endoproteasa involucrada en el procesamiento del precursor HMW IGF-2, que escinde la promolécula de IGF-2 para generar el IGF-2 activo, acumulándose así la molécula HMW IGF-2, que a diferencia de su contraparte madura (IGF-2), tiene una mayor biodisponibilidad y una vida media mucho más larga^{2,8,10} (Fig. 4).

El IGF-2 inhibe la secreción de hormona de crecimiento y disminuye las concentraciones de IGF-1¹¹. En el presente caso no se midieron niveles de IGF-2, dada la no disponibilidad de dicho estudio de laboratorio, sin embargo, como medida indirecta tenemos unos niveles de IGF-1 que se encuentran por debajo del rango de normalidad, correlacionándose con lo expuesto anteriormente acerca de la inhibición de la secreción tanto de hormona de crecimiento como de IGF-1 por parte de IGF-2.

Tenemos un paciente con comportamiento clínico de hipoglucemia refractaria, hallazgos de imagen con evidencia de lesión tumoral en hemitórax izquierdo dependiente de pleura, soporte de laboratorio que descarta hiperinsulinismo endógeno y

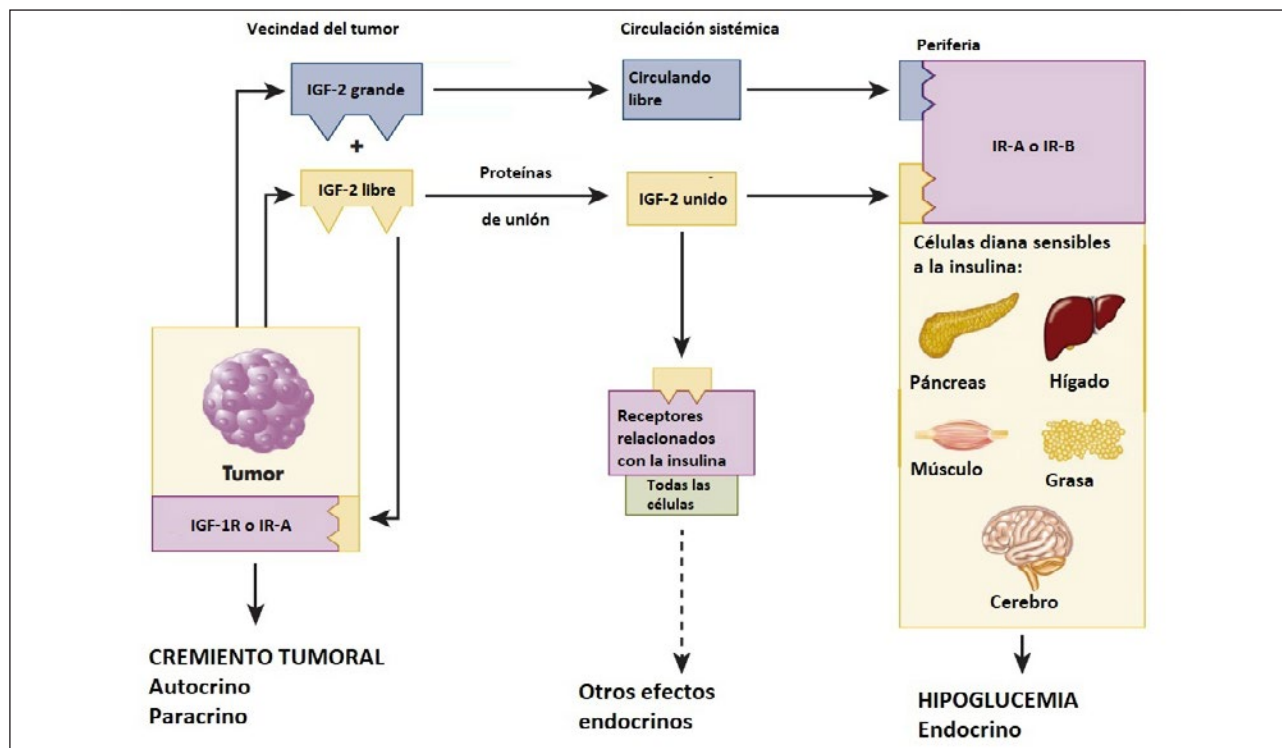


Figura 4. Fisiopatología. El factor de crecimiento similar a la insulina (IGF) tipo 2 y el IGF-2 grande liberados por los tumores tienen efectos autocrinos, paracrinos y endocrinos, mediados por la familia de receptores de insulina IGF-1, IGF-1R y las isoformas A y B del receptor de insulina (IR-A e IR-B). La prohormona convertasa 4 (PC4) escinde la IGF-2 grande, la cual al no unirse a proteínas cuenta con mayor biodisponibilidad para unirse al receptor de insulina en células diana típicas (hígado, músculo, grasa, cerebro, células), lo que puede provocar hipoglucemia en ayunas (*adaptada de Dynkevich et al.¹⁰*).

hallazgos en histología de lesión tumoral compatible con TFS pleural, con mejoría de la hipoglucemia tras su resección quirúrgica, lo cual nos lleva a concluir que el paciente cursó con un diagnóstico de síndrome de Doege-Potter.

CONCLUSIÓN

El síndrome de Doege-Potter es una entidad para-neoplásica inusual asociada con tumores fibrosos de la pleura, que se manifiesta como una hipoglucemia de difícil manejo que solo se resuelve tras la resección quirúrgica de la lesión neoplásica. En la actualidad no existe un estudio diagnóstico específico para la enfermedad y por tanto el abordaje inicial debe estar dirigido a descartar otras causas de hipoglucemia, entre ellas hiperinsulinismo endógeno.

FINANCIAMIENTO

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o con ánimo de lucro.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han

realizado experimentos en seres humanos ni en animales

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lujan M, Mejía S, Rojas S, Mira S. Síndrome de Doege-Potter Tumor fibroso de pleura irresecable asociado a hipoglucemia Doege. *Acta Med Colomb.* 2009;34:185-8.
2. Kalebi AY, Hale MJ, Wong ML, Hoffman T, Murray J. Surgically cured hypoglycemia secondary to pleural solitary fibrous tumour: Case report and update review on the Doege-Potter syndrome. *J Cardiothorac Surg.* 2009;4:1-8.
3. Diéguez M, Riestra M, Menéndez E. Insulinoma. Criterios diagnósticos y tratamiento. *Av Diabetol.* 2009;25:293-9.
4. Han G, Zhang Z, Shen X, Wang K, Zhao Y, He J, et al. Doege-Potter syndrome: A review of the literature including a new case report. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(27):e7417.
5. Sánchez-Mora N, Cebollero-Presmanes M, Monroy V, Carretero-Albiñana L, Herranz-Aladro M, et al. Tumor fibroso solitario pleural: Características clinicopatológicas de una serie de casos y revisión de la bibliografía. *Arch Bronconeumol.* 2006;42(2):96-9.
6. Perini MV, Herman P, Albuquerque L, Saad W. Solitary fibrous tumor of the liver: Report of a rare case and review of the literature. *Int J Surg.* 2008;6(5):396-9.
7. Navarro García M, Torregrosa Pérez N, Romera Barba E, González-Costea Martínez R, Gálvez Pastor S, Rodríguez García O, et al. Síndrome de Doege-Potter: hipoglucemia secundaria a tumor fibroso solitario retroperitoneal. *Cir Esp.* 2017;95:8-9.
8. Pinto M, Morello E, Ramírez RM, Ramírez J, Cáceres J. Síndrome Doege-Potter. Reporte de caso. *Rev Med Hered.* 2013;24:136-40.
9. England DM, Hochholzer L, McCarthy MJ. Localized benign and malignant fibrous tumors of the pleura. A clinicopathologic review of 223 cases. *Am J Surg Pathol.* 1989;13(8):640-58.
10. Dynkevich Y, Rother K, Whitford I, Qureshi S, Galiveeti S et al. Tumors, IGF-2, and hypoglycemia: insights from the clinic, the laboratory, and the historical archive. *Endocrine Reviews.* 2013;34(6):798-826.
11. Granada Ybern ML. Factor de crecimiento similar a la insulina y sus proteínas de transporte. *Endocrinol Nutr.* 2006;53(7):467-75.