

Hipoglucemia inducida por un tumor de células no islóticas tratada con glucocorticoide y radioterapia: reporte de caso

Hypoglycemia induced by a non-islet cell tumor treated with glucocorticoid and radiotherapy: a case report

STEPHANIA IBARRA-GARCÍA^{1*}, MARIANA CHÁVEZ-LÓPEZ², FAYSI V. FERNÁNDEZ-OJEDA³ Y JOSÉ A. CETINA-CANTO⁴

¹Facultad de Medicina, Universidad Autónoma De Yucatán; ²Consulta Externa-Endocrinología, Hospital General Regional No.1 Lic. Ignacio García Téllez, IMSS; ³Unidad Médica de Alta Especialidad, Consulta Externa-Endocrinología, Hospital General Regional No.1 Lic. Ignacio García Téllez, IMSS; ⁴Consulta Externa, STAR Médica. Mérida, Yuc., México

RESUMEN

La hipoglucemia inducida por tumores de células no islóticas es un síndrome paraneoplásico raro. Estos tumores secretan el precursor del factor de crecimiento similar a la insulina 2, que se une a los receptores de insulina generando su efecto metabólico. A continuación, describimos un caso de hipoglucemia inducida por un tumor de células no insulares (NICTH): hombre de 70 años con un tumor de pleura irresecable, hipoglucemia bioquímicamente relacionada con la supresión de insulina y péptido C. El paciente fue tratado con glucocorticoides orales y radioterapia, sin recurrencia de los eventos de hipoglucemia. En este caso mostramos la eficacia de los glucocorticoides y la radioterapia para prevenir hipoglucemia a largo plazo en pacientes con NICTH irresecable.

Palabras clave: Hipoglucemia. Síndrome de Doege-Potter. Tumor fibroso solitario. Factor de crecimiento similar a la insulina II. Tumor fibroso pleural.

ABSTRACT

Hypoglycemia induced by non-islet cell tumors is a rare paraneoplastic syndrome. These tumors secrete the precursor of insulin like growth factor 2, which binds to insulin receptors, generating its metabolic effect. Herein, we describe a case of non-islet cell tumour hypoglycaemia (NICTH): a 70-year-old male with an unresectable pleural tumor biochemically linked to hypoglycemia through insulin and C-peptide suppression. The patient was treated with oral glucocorticoids and radiotherapy without recurrence of hypoglycemic events. In this case, we demonstrate the effectiveness of glucocorticoids and radiotherapy in preventing long-term hypoglycemia in patients with unresectable NICTH.

Keywords: Hypoglycemia. Doege Potter syndrome. Solitary fibrous tumor. Insulin-like growth factor II. Pleural fibrous tumor.

***Correspondencia:**
Stephanía Ibarra-García
E-mail: stephaniaibarra@gmail.com

Fecha de recepción: 13-08-2023
Fecha de aceptación: 13-03-2024
DOI: 10.24875/RME.23000032

Disponible en internet: 21-08-2024
Rev Mex Endocrinol Metab Nutr. 2024;11:112-116

2462-4144 / © 2024 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 inducida por un tumor de células no insulares (NICTH) es conocida como síndrome de Doege-Potter cuando el tumor fibroso solitario e indolente (SFT) está localizado en el tórax¹. El diagnóstico se caracteriza por hipoglucemia constante, supresión de insulina sérica, péptido C y hormona del crecimiento (GH) y un nivel bajo de factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-1) pero aparentemente normal, o elevado, el nivel sérico de IGF-2². Entre la década de 1980 y 1990, se describió un IGF-2 anormal (procesado de forma incompleta) caracterizado por su alto peso molecular o *big* IGF-2 con potente actividad similar a la insulina, responsable de los eventos de hipoglucemia. Dependiendo del ensayo específico usado para IGF-2, los valores pueden estar o no elevados en la NICTH. Los niveles de IGF-1 son suprimidos < 100 ng/ml y habitualmente la relación IGF-2:IGF-1 es elevada, arriba de 3:1 y a menudo cerca o mayor de 10:1¹.

En la tomografía de tórax generalmente aparece como una masa redonda y bien definida. Es un tumor grande, que puede alcanzar más de 20 cm de diámetro; el 90% de ellos no tienen características malignas³.

El tratamiento de los SFT es quirúrgico, con resección libre en los márgenes. El pronóstico depende principalmente de la posibilidad de escisión, el tamaño, número de divisiones mitóticas, diversidad celular y la presencia de necrosis⁴. Cuando el tumor es inoperable, las opciones terapéuticas incluyen radioterapia y quimioterapia. Los glucocorticoides son el tratamiento médico efectivo para la hipoglucemia a largo plazo⁵. A continuación se expone el tratamiento conservador de un paciente con síndrome de Doege-Potter con esteroide y radioterapia.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Describimos el caso de un hombre de 70 años que acude a consulta de endocrinología en octubre de 2020 por eventos de hipoglucemia sintomática que condicionó traumatismo craneoencefálico y pérdida de 25 kg de peso en un año. El paciente con

Tabla 1. Resultados iniciales de laboratorio

Nombre de la variable	Resultado	Rangos normales
Glucosa	32 mg/dl	74-106 mg/dl
Péptido C	0.08 ng/ml	0.73-3.68 ng/ml
Insulina	0.20 uU/ml	6-26 uU/ml
Proinsulina	< 0.4 ng/ml	0.5 a 2.0 ng/ml
IGF-1	30 µg/ml	69-200 µg/ml
IGF-2	124 µg/ml	267-616 µg/ml
Cortisol	15 µg/ml	Matutino: 3.7-19.4 µg/ml Vespertino: 2.9-17.3 µg/ml

Tabla 2. Inmunofenotipo de biopsia de pleura

Nombre de la variable	Resultado	Testigo
CD34	Positivo	Positivo
Bcl2	Positivo	Positivo
Vimentina	Positivo	Positivo
Desmina	Negativo	Positivo
Calretinina	Negativo	Positivo

enfermedad pulmonar obstructiva crónica estadio GOLD 1 (fumador con índice tabáquico de 75 paquetes/año), diagnóstico de diabetes tipo 2 desde el 2011, estaba en tratamiento con hipoglucemiantes orales suspendidos por padecimiento actual. En 2019 presentó infarto agudo de miocardio tratado con cateterismo cardiaco sin colocación de *stent*, se mantiene con una fracción de eyección de ventrículo izquierdo en 49% y desde entonces consume atorvastatina.

Se documentó hipoglucemia hipoinsulinémica, niveles normales de cortisol, determinaciones de IGF-1, IGF-2 y proinsulina como parte del abordaje diagnóstico (Tabla 1). En su abordaje se solicitó tomografía axial computarizada toracoabdominal que reportó una lesión sólida en espacio pleural izquierdo de morfología irregular, heterogénea, con calcificaciones en su interior, de 16.5 x 12 x 13.7 cm (octubre del 2020), y la biopsia de pleura izquierda con tumor fibroso solitario; inmunofenotipo CD34+, Bcl2+, vimentina+ (Tabla 2). No fue candidato a resección quirúrgica por alto riesgo relacionado con sus comorbilidades.

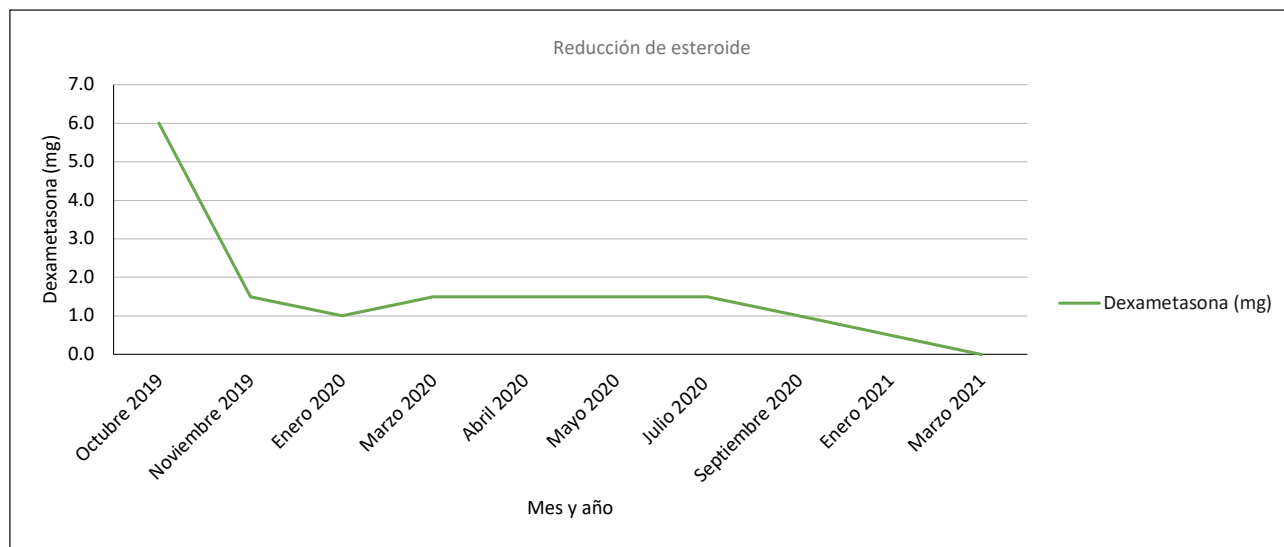


Figura 1. Reducción paulatina de dosis de dexametasona.

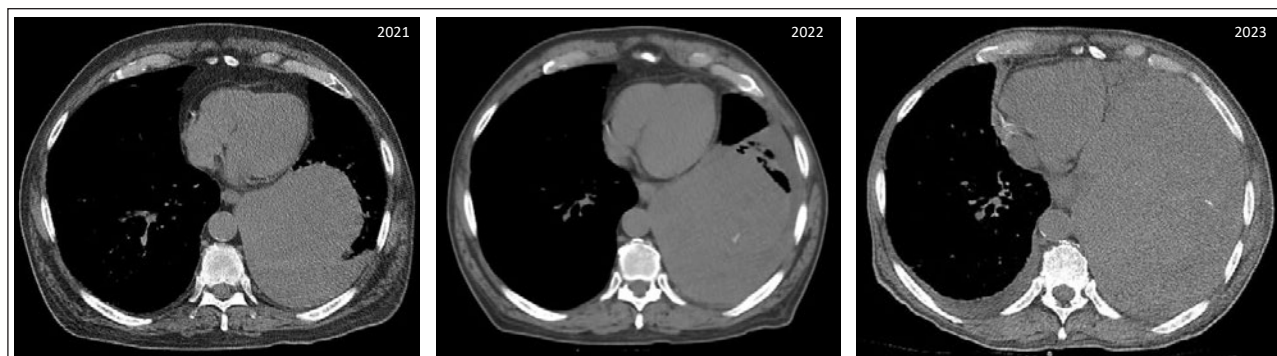


Figura 2. Tomografía copmputarizada correspondiente al paciente durante tres años de seguimiento. Se observa lesión en parénquima pulmonar izquierdo con algunas calcificaciones en su interior. 2021: 12.8 x 9.5 x 12 cm. 2022: 11 x 12 x 11 cm asociada a derrame ipsilateral y mediastino con múltiples ganglios. 2023: 11.8 x 12.1 x 15 cm, ocupación cerca del 80% de dicho hemitórax, asociado a derrame pleural ipsilateral.

En octubre del 2020, inició manejo con dexametasona a 6 mg al día con reducción paulatina de esta hasta marzo del 2022, presentando mejoría de las glucemias (promedio de 100 mg/dl) (Fig. 1), por lo que recibió radioterapia (5,400 cGy en 30 fracciones) durante tres meses. En junio del 2022 se documentó tumoración de 11 x 12 x 11 cm asociada a derrame ipsilateral y mediastino con múltiples ganglios (Fig. 2). Mientras la tomografía axial computarizada de control en julio del 2023 mostró nódulos sólidos y subsólidos pulmonares derechos sugestivos de actividad tumoral a este nivel, ganglios mediastínicos sospechosos, aparentemente dependiente de pleura visceral de hemitórax izquierdo, una lesión nodular

bilobulada de gran tamaño, hipodensa con calcificaciones internas sin realce tras la administración de medio de contraste, de aproximadamente 11.8 x 12.1 x 15 cm, con ocupación cerca del 80% de dicho hemitórax y volumen aproximado de 1,695 cc asociado a derrame pleural ipsilateral.

Actualmente el paciente se encuentra en espera de iniciar quimioterapia paliativa. Continúa fumando (3-5 cigarrillos al día), con tos productiva, dolor torácico y disnea que requiere uso de oxígeno suplementario. A pesar del retiro del glucocorticoide no tuvo nuevos eventos de hipoglucemia, tampoco datos clínicos de insuficiencia suprarrenal.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Presentamos un caso interesante y poco frecuente de un hombre con hipoglucemia secundaria a un tumor fibroso solitario pleural que fue tratado con glucocorticoide y radioterapia, con excelente respuesta a los eventos de hipoglucemia. Incluso después de retirar los glucocorticoides, el paciente mantiene niveles normales de glucosa con una progresión lenta de la actividad tumoral.

La NICHT es un fenómeno paraneoplásico poco común, inicialmente documentado en la década de 1980, que se asocia con mayor frecuencia a tumores de células epiteliales o de origen mesenquimatoso. Estos tumores suelen ser grandes y, en muchas ocasiones, difíciles de operar. En algunos casos, la hipoglucemia precede al diagnóstico del tumor.

La NICHT es causada por una secreción tumoral excesiva de moléculas precursoras de IGF-2 (polipéptido de cadena sencilla similar en estructura a IGF-1 y proinsulina). En circunstancias normales, hasta el 80% del IGF-2 está unido a la proteína 3 grande del IGF (IGF-BP3) y a la subunidad lábil al ácido (ALS), formando un gran complejo ternario, que debido a su gran tamaño, de 150 kDa, no atraviesa las membranas capilares y, por tanto, tiene una actividad biológica limitada. Una pequeña proporción de IGF-2 se une solo a IGF-BP3 formando un complejo binario que cruza la membrana capilar y, por ende, está biológicamente activo. En la NICHT, el procesamiento anormal de los precursores de IGF-2 provoca altas concentraciones de IGF-2 grande en el plasma. Debido a su mayor peso molecular, no puede unirse a ALS y está unido únicamente a IGFBP3. Esta estructura cruza la membrana capilar, lo que da como resultado una mayor concentración de IGF-2 biológicamente activo. El complejo satura los receptores de insulina y de IGF, ejerce efectos metabólicos posteriores similares a los de la insulina, lo que da como resultado una mayor captación de glucosa en los músculos, disminución de la secreción de glucagón, glucogenólisis y gluconeogénesis. Por medio de mecanismos de retroalimentación negativa, los niveles de IGF-1, hormona del crecimiento e insulina disminuyen. Cabe mencionar que el diagnóstico

de NICHT se puede realizar cuando se demuestra, como en este caso, hipoglucemia hipoinsulinémica, además de un nivel bajo concomitante de péptido C en presencia de un tumor grande.

Teale y Marks² en 1998 estudiaron ocho pacientes con NICHT: cuatro de ellos recibieron hormona del crecimiento y los otros cuatro glucocorticoides orales para el manejo de hipoglucemia. Las altas dosis de hormona de crecimiento producen incremento en las formas maduras de IGF-2 e IGFBP-3 sin generar complejos de alto peso molecular, mientras que el uso de glucocorticoides (30 mg de prednisolona o 4 mg de dexametasona vía oral en 6 a 16 semanas) en cuatro pacientes suprimió IGF-2 y permitió reestablecer IGF/IGFBP normal. De esta manera, los glucocorticoides demostraron revertir las anomalías bioquímicas causadas por el *big* IGF-2 derivado del tumor, a diferencia del efecto de la hormona de crecimiento que causó incremento en los niveles de *big* IGF-2.

Aunque el uso de radioterapia en el tratamiento de SFT es limitado debido a la rareza de este tipo de tumor, se han documentado beneficios marginales en casos intracraneales. El papel de la radioterapia en tumores no intracraneales sigue siendo incierto, pero algunas series de casos sugieren resultados alentadores. Kawamura et al. demostraron una adecuada respuesta a la radioterapia en una mujer de 74 años con SFT metastásica de la pelvis.

En 2022, Toshiki Ishida et al. publicaron el caso de un hombre de 85 años, con un tumor fibroso solitario que inicialmente fue tratado con cirugía y 2 años 8 meses más tarde presentó recidiva del tumor con hipoglucemia como síndrome paraneoplásico; le indicaron una dosis baja de radioterapia (15 Gy en 5 fracciones) aunado a dexametasona (2.5 mg diario, que se suspendió dos meses después de la segunda dosis de radioterapia sin presentar efectos adversos). Obtuvo una reducción del tamaño tumoral, así como remisión de los eventos de hipoglucemia con una sobrevida de cinco años.

Por otro lado, Saynak et al.⁷ han publicado su experiencia en el tratamiento en otra persona de 66 años con SFT pleural con radiación, logrando una respuesta significativa. Casos como los presentados apoyan el potencial de la radioterapia para SFT.

El comportamiento biológico de los SFT es difícil de predecir, incluso los tumores considerados histológicamente benignos pueden reaparecer agresivamente⁶.

Es difícil establecer un tratamiento no quirúrgico para este tipo de pacientes debido a la complejidad del tumor y a la inusualidad de este; los pocos reportes de casos, como el nuestro, muestran que el uso de esteroides, aunado a radioterapia, podría considerarse una terapia efectiva para reducir los eventos de hipoglucemia, limitar el crecimiento tumoral y mejorar la calidad de vida de las personas. El abordaje terapéutico siempre deberá ser indicado por un equipo multidisciplinario que permita la mejor toma de decisiones.

FINANCIAMIENTO

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

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto 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. Bodnar TW, Acevedo MJ, Pietropaolo M. Management of non-islet-cell tumor hypoglycemia: a clinical review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(3):713-22.
2. Teale JD, Marks V. Glucocorticoid therapy suppresses abnormal secretion of big IGF-II by non-islet cell tumours inducing hypoglycaemia (NICTH). *Clin Endocrinol (Oxf).* 1998;49(4):491-8.
3. Lopez-Hinostroza M, Moya-Salazar J, Dávila J, Absencio AY, Contreras-Pulache H. Doege-Potter syndrome due to endothoracic solitary hypoglycemic fibrous tumor. *Clin Case Rep.* 2022;10(4):e05611.
4. Kim DW, Na KJ, Yun JS, Song SY. Doege-potter syndrome: a report of a histologically benign but clinically malignant case. *J Cardiothorac Surg.* 2017;12(1):64.
5. Dutta P, Aggarwal A, Gogate Y, Nahar U, Shah VN, Singla M, et al. Non-islet cell tumor-induced hypoglycemia: a report of five cases and brief review of the literature. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2013;2013:130046.
6. Davanzo B, Emerson RE, Lisy M, Koniaris LG, Kays JK. Solitary fibrous tumor. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2018;3:94.
7. Sakamoto R, Hamahiro T, Maeda R, Ayabe T, Tomita M, Tanaka H. Recurrent solitary fibrous tumor of the pleura with malignant transformation: a case report. *J Surg Case Rep.* 2021;7:1-3.