

Síndrome Doege-Potter secundario a tumor fibroso solitario pulmonar. A propósito de un caso

Amelia Muñoz-Lerma¹, Kevin Doello-González^{1,2*}, Rosa Ma. Ríos-Pelegrina^{2,3} y Juan R. Delgado-Pérez¹

¹Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario Virgen de las Nieves; ²Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada; ³Servicio de Anatomía Patológica, Hospital San Cecilio. Granada, España

Resumen

El tumor fibroso solitario es una neoplasia poco frecuente. La asociación de hipoglucemia como manifestación paraneoplásica se conoce como síndrome de Doege-Potter. Es una entidad clínica muy poco frecuente y de difícil diagnóstico. Se trata de un síndrome paraneoplásico causado por la activación por IGF-2 del receptor de insulina. El objetivo del presente artículo es exponer un caso de síndrome de Doege-Potter en una paciente de 75 años. Además, hemos realizado una búsqueda bibliográfica para contrastar con otros casos similares.

Palabras clave: Tumor fibroso solitario. Síndrome de Doege-Potter. Hipoglucemia.

Doege-Potter syndrome secondary to a pulmonary solitary fibrous tumor. A purpose of a case

Abstract

The solitary fibrous tumor is a rare neoplasm. The association of hypoglycemia as a paraneoplastic manifestation is known as Doege-Potter Syndrome. It is a very rare clinical entity and difficult to diagnose. It is a paraneoplastic syndrome caused by IGF-2 activation of the insulin receptor. The objective of this article is to expose a case of Doege-Potter Syndrome in a 75-year-old patient. In addition, we have carried out a bibliographic search to contrast with other similar cases.

Keywords: Solitary fibrous tumor. Doege-Potter syndrome. Hypoglycemia.

*Correspondencia:

Kevin Doello-González
E-mail: kevindello@gmail.com

Fecha de recepción: 09-02-2023
Fecha de aceptación: 07-03-2023
DOI: 10.24875/j.gamo.23000014

Disponible en internet: 19-07-2023
Gac Mex Oncol. 2023;22(Supl):138-142
www.gamo-smeo.com

2565-005X/© 2023 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El tumor fibroso solitario (TFS) es un tumor raro, de origen mesenquimal. Aunque frecuentemente se piensa en ellos como tumores intratorácicos, más del 50% surgen fuera del tórax, siendo la localización más frecuente la pleura. Rara vez hace metástasis e incluye tumores anteriormente clasificados como hemangiopericitoma.

Los datos sobre la presentación, las características clínicas y la historia natural del TFS proceden casi exclusivamente de series retrospectivas y de informes de casos.

Se han descrito casos en los que los pacientes consultan por primera vez debido a la aparición de hipoglucemia refractaria¹. Este síndrome paraneoplásico ocurre en menos del 5% de los casos y se observa principalmente en tumores peritoneales/pleurales grandes. Está causado por la gran secreción tumoral no suprimida de un factor de crecimiento similar a la insulina 2 (IGF-2)².

Esta hipoglucemia sintomática está asociada generalmente a un TFS originado en la pleura, aunque se ha asociado a otros tumores intratorácicos y a tumores fibrosos en otras localizaciones.

Caso clínico

Paciente mujer de 74 años con antecedentes clínicos de hipotiroidismo en tratamiento con levotiroxina y de cistitis intersticial en seguimiento por el servicio de urología. Exfumadora, con un consumo acumulado de tabaco de 30 paquetes-año.

Consulta por presentar disnea de dos meses de evolución hasta hacerse de pequeños esfuerzos, asociando dolor en hemitórax izquierdo de características mecánicas y pérdida de peso, sin clara hiporexia asociada.

Al examen físico se constata hipoventilación hasta campo pulmonar medio izquierdo. Mantiene saturaciones de oxígeno del 93% sin necesidad de oxigenoterapia.

Mediante ecografía torácica se visualiza atelectasia pulmonar y engrosamiento pleural, sin evidenciar suficiente cantidad de líquido libre como para realizar toracocentesis.

En la tomografía computarizada (TC) con contraste endovenoso se observa una gran masa que parece tener origen extrapulmonar (pleural), ocupando la totalidad del hemitórax inferior y parcialmente el superior, de captación heterogénea con áreas hipercaptantes e importante vascularización en su interior, con dimensiones aproximadas de 16 x 13 x 14 cm (Fig. 1).



Figura 1. Tomografía computarizada con contraste IV de tórax, abdomen y pelvis en la cual se observa gran tumoración en hemitórax izquierdo.

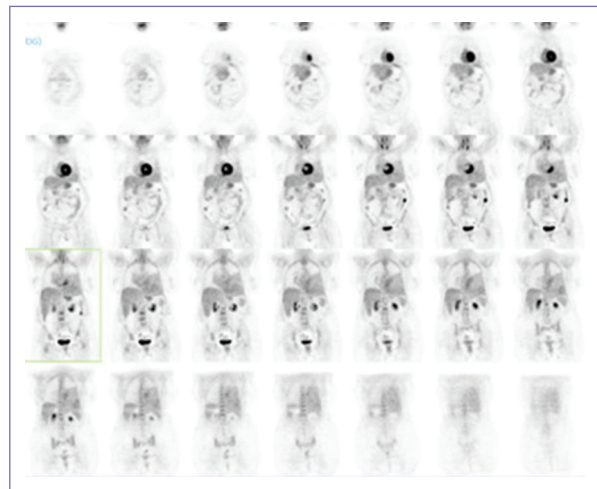


Figura 2. Tomografía computarizada por emisión de positrones de cuerpo entero (18 F-fluorodesoxiglucosa) donde puede verse gran masa en hemitórax izquierdo.

Se realiza tomografía por emisión de positrones (PET-TC), objetivándose una gran masa en hemitórax izquierdo con densidad heterogénea, que ocupa la práctica totalidad del lóbulo inferior izquierdo y parte del lóbulo superior izquierdo, sin afección por la fluorodesoxiglucosa (FDG), así como derrame pleural izquierdo (Fig. 2). Se realiza una biopsia incisional guiada por TC con resultado anatomopatológico de TFS pleural (Fig. 3). En cuanto a las pruebas de

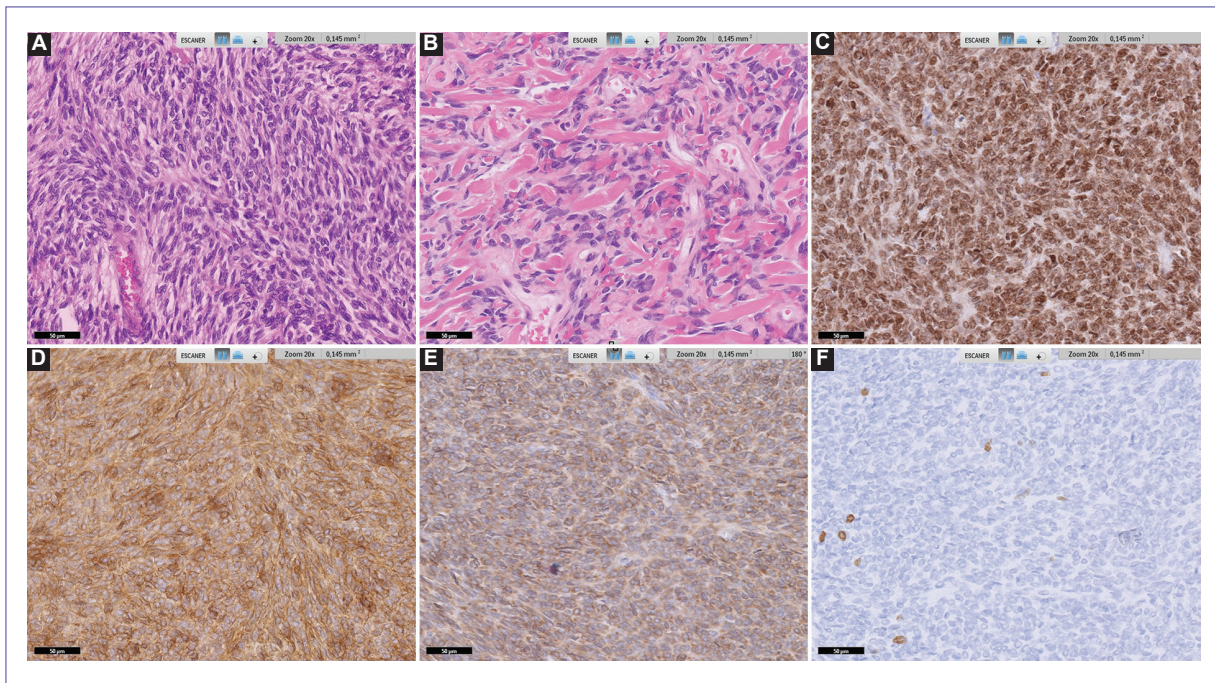


Figura 3. Resultados anatomopatológicos de tumor fibroso solitario pulmonar o hemangiopericitoma. **A:** hematoxilina-eosina, neoplasia mesenquimal con celularidad fusiforme de núcleos elongado, con cromatina moderadamente desespiralizada sin evidencia de nucléolo y con discreta atipia dispuestas predominante en patrón en espina de pescado y áreas hipocelulares. **B:** hematoxilina-eosina con celularidad fusiforme entremezclada con estroma hialinizado. **C:** inmunohistoquímica con tinción nuclear para STAT6. **D:** inmunohistoquímica con tinción para CD34. **E:** inmunohistoquímica con tinción para Bcl-2. **F:** inmunohistoquímica con tinción para Ki67 < 2%.

laboratorio destaca una glucemia de 47 mg/dl. Se realiza estudio hormonal en el que destaca; tirotrópina (TSH) de 17.62 μ UI/ml, tiroxina libre 0.87ng/dl, proinsulina < 0.6 pmol/l, insulina 0.16 μ UI/ml, factor de crecimiento insulinoide I 57.9 μ g/ml, corticotropina 23.8 pg/ml, cortisol 6.8 μ g/dl.

El diagnóstico de TFS pleural fue confirmado histológicamente tras la exéresis total del tumor. Tras la intervención quirúrgica la paciente continúa en seguimiento por el servicio de oncología médica y no ha vuelto a presentar episodios de hipoglucemia.

Discusión

En 1930, Doege y Potter comunicaron el primer caso de un fibrosarcoma intratorácico asociado a una hipoglucemia. La hipoglucemia refractaria se da aproximadamente en un 4% de los pacientes con tumores fibrosos solitarios de la pleura, lo que se denomina hipoglucemia de los tumores de células no insulares (NICTH). Esta es la principal característica clínica del síndrome de Doege-Potter, y se debe a la sobreproducción tumoral de una forma de IGF-2 de

mayor peso molecular, denominada *big* IGF-2. Este se une a la isoforma A de la insulina y al IGF-1R, lo que provoca hipoglucemia y promueve la mitosis y la transformación maligna del tumor. Una insulina sérica baja, un IGF-2 alta y una relación IGF-2/IGF-1 superior a 10 podrían ser útiles para apoyar el diagnóstico del síndrome de Doege-Potter.

La epidemiología de este síndrome es variada, con una media de edad al diagnóstico de 64 años y una ligera preponderancia en el sexo masculino. El tamaño promedio de los tumores extirpados según la bibliografía fue de 20 cm, y peso promedio de 2,071 g. Se desconocen los factores que pudieran causar predisposición a presentar este síndrome.

A menudo es imposible diferenciar entre las formas benignas y malignas de los tumores fibrosos solitarios mediante imágenes radiológicas. La tasa de malignidad del síndrome de Doege-Potter fue del 60.3%, significativamente superior a la de la ausencia de NICTH (5-14.6%).

Realizamos búsqueda bibliográfica en PubMed sobre el TFS bajo el término de búsqueda "SFT", con un total de 2,327 resultados. Al limitar la búsqueda a

artículos de tumores fibrosos solitarios que asociaran hipoglucemia, los resultados se limitaron a 55.

A propósito de nuestro caso revisamos otros similares, como el diagnosticado en La Paz, Bolivia, en el Centro de Especialidades Clínico-Quirúrgicas Jesús Obrero en 2018³. Se trata de un paciente de 54 años que consulta por cefalea y náuseas, así como diaforesis nocturna, malestar general y disminución del nivel de consciencia. No presentaba antecedentes personales de importancia ni historia de consumo de tóxicos. A su valoración en urgencias se objetivó mediante control analítico urgente una glucemia de 35 mg/dl, iniciándose tratamiento con suero glucosado al 10% e ingresándose posteriormente en el servicio de medicina interna para completar estudio, con la sospecha inicial de insulinoma. Se realiza radiografía de tórax que evidencia una imagen condensante en pulmón izquierdo, de gran tamaño. Se completa con TC de tórax que informa de extensa lesión expansiva «de origen muy probable pleural», ocupando gran parte del hemitórax izquierdo, de naturaleza indeterminada.

Tras discutirse el caso en comité multidisciplinario se decide cirugía del tumor y la anatomía patológica concluye con «TFS de pleura, compatible con Síndrome de Doege-Potter». Se obtiene pieza quirúrgica de 30 x 20 x 10 cm y un peso de 2,480 gramos. Presenta evolución favorable durante el ingreso con normalización de la glucemia y es dado de alta al octavo día tras la intervención.

En 2020 se publica en Acta Médica Colombiana otro caso⁴ de una paciente de 67 años que consulta por presentar disminución del nivel de consciencia, así como alucinaciones visuales, desorientación temporoespacial y episodios de desconexión del medio con amnesia posterior. Seis meses antes, la paciente había consultado por tos con esputo hemoptoico, visualizándose mediante TC de tórax una masa pleural de 17 x 12 x 9 cm sugestiva de TFS. Se realiza biopsia de la lesión, con resultado de «tumor fibroso con inmunorreactividad difusa en las células tumorales con vimentina, CD99, BCL2 y CD34 con un índice de proliferación celular del 5% medido con Ki67. Los marcadores P53, NSE, S100, AML y desmina son negativos». Dos meses más tarde se repitió la biopsia, la cual confirmaba «tumor fibroso de pleura con tumor fusocelular sin atipia, sin necrosis ni actividad mitótica», considerándose como un tumor benigno. Dado el cuadro clínico inicial, se realizan múltiples pruebas complementarias que descartan eventos agudos vasculares a nivel cerebral, así como patología a nivel cardiaco. Fue valorada a su vez por el servicio de salud mental, que descartó cuadro de origen psicossomático.

En contexto de un ayuno prolongado (unas 6 horas) la paciente sufre un episodio de alteración del nivel de consciencia y diaforesis realizándose glucometría con resultado de 41 mg/dl. Se pautan bolos de suero glucosado con refractariedad del cuadro y persistencia de la hipoglucemia, por lo que se inicia perfusión continua con dextrosa al 10%, con mejoría del cuadro. Se amplía estudio y se descartan otras alteraciones endocrinas como diabetes *mellitus* (hemoglobina glucosilada en 5.2%), enfermedad tiroidea (TSH 1.8 IU/l) e insuficiencia adrenal (cortisol basal de las 8 de la mañana en 221 nmol/l), estableciéndose como sospecha principal un síndrome paraneoplásico. Se practicó test de ayuno de 72 horas, con hipoglucemia confirmada en las primeras horas de la prueba, con reporte de péptido C menor a 33.1 pmol/l e insulina menor a 4.2 pmol/l, teniendo así una paciente con un tumor fibroso de pleura con hipoglucemia no hiperinsulinémica severa sintomática, concluyéndose como primera posibilidad un diagnóstico de síndrome de Doege-Potter. La paciente fue derivada a cirugía torácica, presentando mejoría clínica importante, sin nuevos episodios de hipoglucemia ni alteración del estado de consciencia. La pieza quirúrgica enviada a anatomía patológica fue de 17 x 15 x 9 cm, siendo compatible con tumor fibroso de pleura. Evolución favorable en el postoperatorio, sin nuevos episodios de hipoglucemia.

Revisando bibliografía más antigua encontramos reportes de casos como el publicado en 2009 en la revista *Journal of Cardiothoracic Surgery* sobre una paciente de 57 años que consulta por episodios recurrentes de síncope en contexto de hipoglucemias⁵. Fumadora de 20 años de evolución. Es ingresada en planta de hospitalización, realizándose un registro de glucemias durante 72 horas, sin conseguir normalizarla pese a infusión intravenosa continua de dextrosa al 10%. Se realiza medición sérica de insulina y péptido C, a su vez bajos. Mediante radiografía de tórax y TC se evidencia una masa lobulada en tórax derecho sugerente de tumor pleural benigno. Se biopsia con resultado anatomopatológico de TFS benigno. La paciente fue sometida a una toracotomía con escisión de la mayor parte de la masa, sin poder extirparse por completo. La pieza quirúrgica pesó 1,744 g y medía 20 x 15 x 10 cm. Los episodios de hipoglucemia desaparecieron en el postoperatorio.

En 2022 se publica en la revista *BMC Endocrine Disorders* el caso de una paciente de 80 años², con buen estado general, que consulta por cuadro de 10 días de confusión. Su marido los describía como episodios transitorios que ocurrían con más frecuencia al despertarse

y, en general, desaparecían tras el desayuno. Dos episodios se asociaron a hipoglucemias detectadas en urgencias (ambas de 2.4 mmol/l). Un ayuno prolongado de 24 horas precipitó hipoglucemia precoz con una glucosa plasmática de 2.7 mmol/l y una supresión concurrente de insulina sérica, péptido C, proinsulina y 3-hidroxibutirato. La prueba de detección de sulfonilureas en suero fue negativa y no se detectaron anticuerpos contra la insulina. Se procedió a un ayuno de 72 horas con mediciones repetidas que confirmaron una supresión adecuada de la insulina sérica y el péptido C en el contexto de una hipoglucemia sintomática de 1.9 mmol/l. Tras ello, se calculó la relación IGF-2:IGF-1, siendo de 22.3, lo que concuerda con una hipoglucemia mediada por IGF-2. Se realizó TC en busca de neoplasias, objetivándose una masa pélvica de 13 mm, ampliándose el estudio con PET-TC, que captaba a su vez en esta localización. Se requirió pauta de prednisolona 20 mg una vez al día para prevenir la hipoglucemia nocturna mientras esperaba la intervención quirúrgica. Posteriormente, se remitió al servicio de oncología ginecológica, que realizó histerectomía abdominal total e histerectomía bilateral. La masa era de 15 cm. La inmunohistoquímica presentó positividad difusa para STAT6, consistente con el diagnóstico de un TFS. Las células tumorales eran además positivas para IGF-2. Incidentalmente la trompa de Falopio derecha contenía un carcinoma seroso de alto grado con estadaje pT1a pNx, clasificación FIGO estadio 1. En la revisión a los tres meses del postoperatorio la paciente no había vuelto a presentar hipoglucemias ni incidencias. En un estudio de control, se normalizó la relación IGF-2:I-IGF-1 en suero.

Tras realizar una revisión amplia de casos clínicos de TFS, sabemos que es un tumor que no solo se ha descrito en relación con la pleura, sino que también encontramos casos, aunque muy infrecuentes, en órbita, nasofaringe, peritoneo, retroperitoneo, mama, mediastino y otras localizaciones.

En el caso de TFS torácicos, el diagnóstico diferencial debe incluir sarcomas sinoviales, mesoteliomas fusocelulares y tumores neurales como el schwannoma. En este escenario es fundamental el papel de la inmunohistoquímica, ya que el TFS es típicamente positivo para CD34 y vimentina.

A modo de conclusiones podemos señalar que es imprescindible sospechar un síndrome paraneoplásico

de Doege-Potter ante un cuadro de hipoglucemia sintomática repetida (habiéndose descartado causas más frecuentes como la diabetes *mellitus*, el uso de hipoglucemiantes u otras endocrinopatías) y que el tratamiento quirúrgico estaría indicado en estos pacientes.

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 que no existen 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. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Bibliografía

1. Santos-Seoane SM, Fernández-Madera-Martínez R, Canto-Argiz H. Doege-Potter syndrome: What hypoglycemia hid. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2019;219(6):346-7.
2. Crowley MT, Lonergan E, O'Callaghan P, Joyce CM, Morita M, Conlon N, et al. IGF-2 mediated hypoglycemia and the paradox of an apparently benign lesion: a case report & review of the literature. *BMC Endocr Disord*. 2022;22(1):262.
3. Flores Cruz G, Aguila Gómez MV, Lazo Vargas A, Alarcón Delgado MM, et al. Síndrome de Doege-Potter, tumor fibroso solitario endotorácico hipoglicemiante, ¿cuándo y cómo lo diagnóstico? Y ¿cual es mi conducta final?: presentación de un caso y revisión de la literatura. *Rev Med La Paz*. 2019;25(1):48-57.
4. Sandoval-Alzate HF, Parra-Gamboa JM, Angulo-Casalis A. Síndrome de Doege Potter. Presentación de casos. *Acta Médica Colombiana*. 2020; 45(3):1-4.
5. Kalebi AY, Hale MJ, Wong ML, Hoffman T, Murray J. Surgically cured hypoglycemia secondary to pleural solitary fibrous tumour: case report and update on the Doege-Potter syndrome. *J Cardiothorac Surg*. 2009;4:45.