

### MESOTELIOMA FIBROSO LOCALIZADO DE LA PLEURA E HIPOGLICEMIA

Se presenta el caso de una mujer de 67 años con historia de hipoglicemia de ayuno, cuya causa fue un mesotelioma fibroso localizado en la pleura. Se realiza una revisión bibliográfica, describiendo la fisiopatología, incidencia, diagnóstico y tratamiento de ambas entidades. Hasta el momento no hemos encontrado otro caso publicado en la literatura colombiana.

Se trata de una mujer de 67 años, procedente de San Martín (Meta), panadera, quien consultó al hospital rural de la localidad por cuadro clínico consistente en aparición súbita de confusión mental, diaforesis e hipotermia de 9 días de evolución, se le practica glicemia en ayunas cuyo resultado fue 20 mg/dl motivo por el que es manejada con dextrosa hipertónica, mejorando la sintomatología. Dos días más tarde repite el episodio de hipoglicemia siendo remitida para estudio y tratamiento.

Entre los antecedentes patológicos refería diagnóstico de diabetes mellitus tipo II hecho dos años antes, tratada con dieta hipoglúcida. Neumonía basal derecha tratada con penicilina procaínica dos meses antes de su ingreso. Infección urinaria al inicio de la enfermedad actual manejada con trimetropin sulfa durante siete días.

La paciente al ingreso se encuentra con TA: 120/70, FC: 120/min, FR: 18/min, y los principales hallazgos al examen fueron: hipoventilación en dos tercios inferiores del hemitórax derecho con matidez y ausencia del murmullo vesicular, severo hipocratismo digital. Hígado descendido dos centímetros por debajo del reborde costal derecho.

Se le practicaron los siguientes exámenes de laboratorio: Cuadro hemático normal, Glicemia: 116 mg/dl, nitrogenados, electrolitos, bilirrubinas, fosfatasa alcalina y proteínas normales. El electrocardiograma mostró taquicardia sinusál. En la radiografía de tórax (Figura 1) se encontró opacidad homogénea sin broncograma aéreo en dos tercios inferiores del hemitórax derecho. Se practica toracentesis y se obtiene líquido amarillento, pH: 7,44, glucosa: 61,6 mg/dl, proteínas: 6,3 mg/dl, células: 296/mm<sup>3</sup>, neutrófilos 10%, linfocitos 90%, LDH: 91,3. El cultivo de este líquido fue negativo y la citología PAP II. Para el estudio de la hipoglicemia se practicó prueba de tolerancia de la glucosa con medición simultánea de la insulinemia:

	Glicemia	Insulinemia
Basal	20 mg/dl	7,5
Media hora	79,3	9,5
Una hora	147,9	26,5
Dos horas	185	25,5
Tres horas	176,1	33

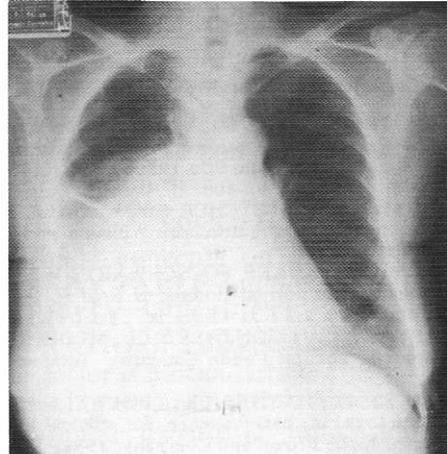


Figura 1. Radiografía de tórax: Opacidad homogénea, sin broncograma, de los dos tercios inferiores del hemitórax derecho.

Se realiza prueba de Tolbutamida, respondiendo con cifras de glicemia entre 19 y 23 mg/dl y niveles de insulinemia entre 4,6 y 12.

Una escanografía de tórax (Figura 2) mostró una masa sólida en el pulmón derecho, con calcificaciones en su interior y extensión al hilio pulmonar del mismo lado que comprometía el bronquio intermediario y rechazaba en sentido anterior el bronquio fuente derecho y una pequeña cantidad de líquido libre en cavidad pleural. Ante la sospecha de neoplasia con metástasis hepáticas por un control de fosfatasa alcalina de 80 UI/l se practica gammagrafía, ecografía y biopsia hepática que fueron normales. Se realiza entonces biopsia percutánea de la masa intratorácica cuyo informe anatomopatológico fue compatible con mesotelioma fibroso localizado de la pleura.



Figura 2. Escanografía de tórax: Masa sólida, calcificada. Derivame pleural.

Durante la hospitalización la paciente en algunas ocasiones presentó confusión mental, diaforesis,

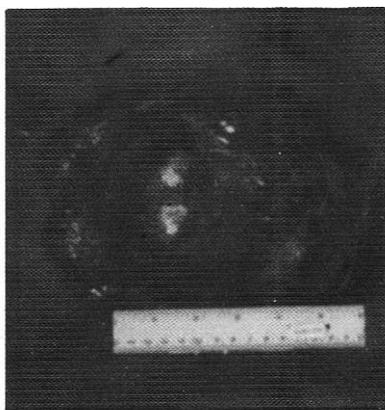
hipotermia y taquicardia; durante estos episodios las glicemias oscilaron entre 20 y 30 mg/dl, respondiendo adecuadamente a la administración de dextrosa hipertónica.

Ante la posibilidad de tratamiento quirúrgico se realizó gamagrafía de perfusión pulmonar para valorar capacidad funcional diferencial (Figura 3) encontrándose: pulmón derecho 15,8% y pulmón izquierdo 84,2%. Es llevada a cirugía practicándose



**Figura 3.** Gamagrafía de perfusión pulmonar. Capacidad funcional derecha del 15,8 por ciento, izquierda 84,2 por ciento.

resección de la masa sin compromiso de tejido pulmonar. La masa extraída era lobulada y encapsulada con diámetro de 25 cm x 25 cm (Figura 4) y microscópicamente mostraba células fusiformes, con núcleos homogéneos alargados, sin mitosis, hallazgos compatibles con mesotelioma fibroso localizado de la pleura.



**Figura 4.** Pieza quirúrgica: Masa encapsulada de 25x25 cms.

Durante el posoperatorio las cifras de glicemia oscilaron entre 150 y 200 mg/dl, normalizándose

cuatro días después con reexpansión total del pulmón derecho y notable disminución del hipocratismo digital (Figura 5).



**Figura 5.** Hipocratismo digital.

#### DISCUSION

Son bien conocidas las diferentes formas de hipoglicemia, entidad que no solo se caracteriza por cifras bajas de glucosa sanguínea sino por producción de síntomas (1). Ha sido clasificada (1, 2) en reactiva alimentaria como la observada en pacientes gastrectomizados y diabéticos tipo II e idiopática o funcional y en hipoglicemia de ayuno en la que se han descrito diferentes etiologías (3): drogas (Sulfonilureas, insulina y alcohol), insuficiencia pituitaria, falla hepática (Cirrosis o hepatitis), insuficiencia adrenal, tumor o hiperplasia de las células de los islotes del páncreas y neoplasias no pancreáticas.

La hipoglicemia produce síntomas adrenérgicos tales como taquicardia, palpitaciones, ansiedad, diaforesis y síntomas neuroglicopénicos, como trastornos mentales, cefalea, letargia, hambre, alteraciones visuales, sensitivas, motoras, convulsiones, coma y muerte (4).

Lietaud en 1767 describió los tumores primarios de la pleura; en 1870, el primero en detallar la descripción microscópica de tales neoplasias fue Wagner que a su vez descubrió el mesotelioma localizado de la pleura. Doege (7) en 1930 describió la asociación entre los tumores mesenquimatosos intratorácicos localizados e hipoglicemia. En 1931, Klemperer y Rabin (8) clasifican las neoplasias pleurales en difusas y localizadas y por último Arkless (9) en 1942 fue el primero en reconocer la asociación entre las hipoglicemias y los tumores pancreáticos; después de esto son muchas las neoplasias que han sido asociadas a hipoglicemia (3):

1. Tumores de origen mesenquimatoso (42%)
  - Mesotelioma
  - Fibrosarcoma
  - Leiomiosarcomas
  - Rabdomyosarcomas
  - Liposarcomas
  - Hemangiopericitomas

- |                                  |       |
|----------------------------------|-------|
| 2. Carcinoma Hepatocelular       | (22%) |
| 3. Carcinomas Gastrointestinales | (10%) |
| 4. Carcinomas Adrenocorticales   | (9%)  |
| 5. Linfomas y Leucemias          | (8%)  |

El mecanismo fisiopatológico por el cual estos tumores producen hipoglicemia no ha sido aclarado, pero se han llegado a plantear varias hipótesis. La primera de ellas es la producción de factores proinsulínicos (10); una segunda puede ser la excesiva utilización de glucosa por el tumor (13, 14) debido al gran tamaño y rápido crecimiento; se ha calculado que el consumo oscila entre 50 y 200 mg de glucosa por gramo de tumor por día; además cuando hay metástasis hepáticas se limita el potencial de producción de glucosa por el hígado; por último la destrucción glandular adreno-pituitaria o de tejido hepático lleva a una inadecuada producción de hormona del crecimiento, ACTH, glucocorticoides o glucagón.

Son muchos los métodos utilizados para aclarar el diagnóstico y nos referimos inicialmente al estudio de la hipoglicemia:

1. La prueba de ayuno, la cual logra su clasificación;
2. Curva de glicemia versus insulinemia; si el nivel de insulina es elevado y al mismo tiempo el paciente presenta hipoglicemia de ayuno la posibilidad de tumor de células pancreáticas o inyección de insulina debe ser considerado;
3. Prueba de Tolbutamina: es específica para el diagnóstico de insulinoma ya que estimula la producción de insulina por el páncreas.

De hecho los mesoteliomas llamados así por originarse en elementos mesenquimatosos, y en especial aquellos de localización pleural se han asociado a hipoglicemia por los mecanismos expuestos y se han clasificado (15, 16) en dos grandes categorías: difuso y solitario o localizado. El mesotelioma difuso siendo de crecimiento maligno, histológicamente puede asumir características de carcinoma y/o sarcoma; comportamiento semejante ha sido encontrado en peritoneo y ocasionalmente en pericardio y túnica vaginal. En estos pacientes es un antecedente de importancia la exposición a asbesto (17); en un informe de la Mayo Clinic, Oels y cols (18) de 37 pacientes con mesotelioma difuso, diez tenían una probable exposición a asbesto y en once se encontraron cuerpos de asbestos.

Los mesoteliomas fibrosos localizados (19-21) en un 80% se originan en la pleura visceral y 20% en la pleura parietal; se presentan como masas circunscritas, generalmente pedunculadas, frecuentemente siguen un curso benigno siendo rara su incidencia y sin evidencia de exposición a asbesto. Histológicamente se han clasificado en dos variantes (21): la benigna donde se encuentran tumores firmes, encapsulados, lobulados, que al corte presentan apariencia fibrosa con calcificaciones ocasionales, hemorragia y necrosis central; hay tres patrones histológicos: acelular o fibroso, celular y mixto donde pueden verse ocasionales mitosis pero sin anaplasia. La variante

maligna son tumores encapsulados, homogéneos con ocasionales áreas de necrosis y hemorragias, con tres patrones histológicos: túbulo-papilar, fibroso y bimórfico, con mitosis y anaplasia.

Estos tumores se presentan entre los 40 y 70 años sin predominio de sexo, su peso varía entre 4000 y 5000 g y en un alto porcentaje son asintomáticos; siendo los síntomas en orden de frecuencia: tos, dolor pleurítico, disnea, ortopnea, fiebre, hemoptisis, pérdida de peso, síndrome de vena cava, galactorrea, osteoartropatía pulmonar e hipoglicemia.

Se han encontrado metástasis (21-23) en pleura contralateral, hígado, adrenal, intestino delgado, costillas, miocardio, piel y estómago.

Para el diagnóstico se realiza radiografía de tórax donde generalmente se observa opacidad de un hemitórax; el ultrasonido y/o la escanografía que nos ayudan a diferenciar entre masa sólida o líquida. La aortografía y arteriografía de la frénica inferior, intercostal y mamaria interna (24) localizan la masa por determinación del flujo sanguíneo suplente. El diagnóstico anatomopatológico se hace por biopsia de la lesión.

Realizando el diagnóstico el tratamiento es quirúrgico, ya que extirpándose la masa se cura la hipoglicemia. Es de anotar que los mesoteliomas fibrosos no son radiosensibles, pero la radioterapia se indica en caso de metástasis. En resumen la hipoglicemia con síntomas clínicos ha sido informada en aproximadamente el 4% de los mesoteliomas fibrosos (19) y su patogénesis no es clara.

#### SUMMARY

The case of a 67 year-old woman who presented with fasting hypoglycemia which proved to be secondary to a pleural fibrous mesothelioma is reported. The incidence, pathophysiology, diagnosis and treatment of fibrous mesothelioma and of tumor hypoglycemia are reviewed. Although mesothelioma induced hypoglycemia is a well known disease, this is the first case in the Colombian literature.

J. M. GUTIERREZ  
J. ALVARADO  
A. C. HANNI

#### BIBLIOGRAFIA

- 1.- STEIN JH. Medicina Interna. En: CLUTTER WE., CRYER PE. Hipoglicemia. Barcelona: Salvat 1983; 2: 1909-1915.
- 2.- HARRISON TR. Principles of Internal Medicine. In: FOSTER DW, RUBENSTEIN AH. Hypoglycemia, insulinoma and other hormone-secreting tumors of the pancreas. U.S.A. McGraw Hill; 1983; 1: 682-689.
- 3.- Case Records of the Massachusetts General Hospital (Case 9-1984). N Engl J Med 1984; 310: 580-587.
- 4.- Case Records of the Massachusetts General Hospital (Case 1-1983). N Engl J Med 1983; 308: 30-37.
- 5.- KUCUKSU N, THOMAS W, EZDINLIEZ, Chemotherapy of malignant diffuse Mesothelioma. Cancer 1976; 37: 1265-1274.
- 6.- PORTER JM, CHEEK JM. Pleural Mesothelioma. J Thorac Cardiovasc Surg 1968; 55: 882-890.

- 7.- DOEGE KW. Fibrosarcoma of the mediastinum. *Ann Surg* 1930; 92: 955-960.
- 8.- KLEMPERER P, RABIN CB. Primary neoplasm of the pleura. A report of five cases. *Arch Pathol* 1931; 11: 385-412.
- 9.- ARKLESS HA. Coincidence of rhabdomyosarcoma of the diaphragm, idiopathic hypoglycemia and retroperitoneal sarcoma *Med Bull Vet Admin* 1942; 19: 225.
- 10.- KAHN- CR. The riddle of tumour hypoglycemia revisited. *Clin Endocrinol Metab* 1980; 9: 335-360.
- 11.- MEGYESI K, KAHN CR, ROTH J, GORDEN P. Hypoglycemia in association with extrapancreatic tumors: demonstration of elevated plasma NSILA-s by a new radioreceptor assay. *J Clin Endocrinol Metab* 1974; 38: 931-934.
- 12.- DAUGHADAY WH, TRIVEDI B, KAPADIA M. Measurement of Insuline-Like Growth Factor II by Specific Radioreceptor Assay in Serum of Normal Individuals, Patients with Abnormal Growth Hormone Secretion, and Patients with Tumor-Associated Hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 53: 289-294.
- 13.- SHETTY MR, BOGHOSSIAN M, DUFFEL D, FREEL R, GONZALEZ JC. Tumor induced Hypoglycemia: a result of ectopic Insulin production. *Cancer* 1982; 49: 1920-1923.
- 14.- CAREY RW, PRETLOW TG, et al. Studies on the mechanism of Hypoglycemia in a patient with massive intraperitoneal leiomyosarcoma. *Am J Med* 1966; 40: 458-469.
- 15.- MAIER HC, BARR D. Intrathoracic tumors associated with Hypoglycemia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1962; 44: 321-329.
- 16.- ALVAREZ-FERNANDEZ E, DIEZ-NAU MD. Malignant fibrosarcomatous mesothelioma and benign pleural fibroma (localized fibrous mesothelioma) in tissue culture: a comparison of the in vitro pattern of growth in relation to cell of origin. *Cancer* 1979; 43 :16 58-1663.
- 17.- BOROW M, CONSTON A, LIVORNESE L, SCHALET N. Mesothelioma following exposure asbestos: a review of 72 cases. *Chest* 1973; 64: 641-646.
- 18.- OELS HC, HARRISON EG, CARR DT, et al. Diffuse malignant Mesothelioma of the pleura. A review of 32 cases. *Chest* 1971; 60: 564-570.
- 19.- BRISELLI MB, MARK EJ, DICKERSIN GR. Solitary fibrous tumors of the pleura: eight new cases and review of 360 cases in the literature. *Cáncer* 1981; 47: 2678-2689.
- 20.- DALTON WT, ZOLLIKER AS, McCAUGHEY WTE, JACQUES J. Kannerstein M. Localized primary tumors of the pleura: an analysis of 40 cases. *Cancer* 1979; 44: 1465-1675.
- 21.- OKIKE N, BERNATZ PE, WOOLNER LB. Localized Mesothelioma of the pleura: benign and malign variants. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978; 75: 363-372.
- 22.- Case Records of the Massachusetts General Hospital (Case 47-1980). *N Engl J Med* 1980; 303: 1283-1291.
- 23.- SHABANAH FH, SAYEGH SE. Solitary (localized) pleural Mesothelioma. Report of two cases and review of the literature. *Chest* 1971;60: 558-563.
- 24.- HAHN PF, NOVELLINE RA, MARK EJ. Arteriography in the localization of massive pleural tumors. *AJR* 1982; 139: 814-817.
- 25.- CHOWDHURY F, BLEICHER SJ. Studies of tumor Hypoglycemia, *Metabolism* 1973; 22: 663-674.

---

Dr. Juan Martín Gutiérrez, Profesor Asistente, Departamento de Medicina Interna; Dr. Jaime Alvarado, Profesor Asistente, Jefe Unidad de Gastroenterología; Dra. Albis Cecilia Hanni, Residente III, Departamento de Medicina Interna; Hospital San Ignacio, Facultad de Medicina, Universidad Javeriana, Bogotá.

Solicitud de separatas al Dr. Gutiérrez.