

БЕНИГНИ СОЛИТАРНИ ФИБРОЗНИ ТУМОР ПЛЕУРЕ И ХИПОГЛИКЕМИЈА

Бранислава МИЛЕНКОВИЋ, Јелена СТОЈШИЋ, Александра ДУДВАРСКИ,
Весна БОШЊАК-ПЕТРОВИЋ, Маја ЕРЦЕГОВАЦ

Институт за плућне болести и туберкулозу, Клинички центар Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Солитарни фиброзни тумори плеуре су ретки. Откривају се случајно или болесници имају неспецифичне респираторне симптоме. Истовремено постојање солитарног фиброзног тумора плеуре и хипогликемије назива се Деге–Потеров (*Doege–Potter*) синдром.

Приказ болесника Болесница стара 68 година примљена је у Институт за плућне болести и туберкулозу Клиничког центра Србије у Београду ради испитивања етиологије великог тумора плеуре. Неколико година се жалила на главобољу и слабу концентрацију, а последњих годину дана на прогресивну диспноју и бол у грудима десно. На радиограму грудног коша уочено је огромно засенчење које је захватило скоро цео десни хемиторакс. Ендокринолошким испитивањима је откривен изузетно низак ниво гликемије у серуму, док су концентрације инсулина, С-пептида, глукагона, хормона раста и катехоламина биле нормалне. Хистолошка и имунохистохемијска анализа материјала добијеног биопсијом иглом потврдила је дијагнозу бенигног солитарног фиброзног тумора плеуре. Иако је хируршко лечење био метод избора за ову болесницу с огромним тумором и хипогликемијом, она је одбила операцију и одлучила се за конзервативно лечење интравенском применом глукозе.

Закључак Лекари треба да искључе фиброзне туморе плеуре у току испитивања болесника са хипогликемијом, иако су ове неоплазме редак, али значајан, узрок хипогликемија.

Кључне речи: солитарни фиброзни тумор плеуре; хипогликемија; Деге–Потеров синдром

УВОД

Солитарни фиброзни тумори су ретке неоплазме вретенастих ћелија. Деге–Потеров (*Doege–Potter*) синдром подразумева унутаргрудни фиброзни тумор са хипогликемијом [2]. Приказујемо болесницу код које су дијагностиковани солитарни фиброзни тумор плућне марамице и хипогликемија.

ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Болесница стара 68 година примљена је у Институт за плућне болести Клиничког центра Србије у Београду ради испитивања етиологије инфилтрације уочене на радиограму плућа. Болест се испојила неколико година раније са све чешћим главобољама и слабљењем концентрације, а девет месеци пре пријема у болницу сувим кашљем, боловима у грудима и прогресивном диспнојом. Болесница је негирала узимање лекова, раније теже болести, пушење и излагање азбесту. Током болничког лечења у регионалној медицинској установи плеуралном пункцијом је добијен серозни садржај. Лечење антитуберкулотикама је примењено због сумње на специфично запаљење плућне марамице, али оно није имало ефекта.

Приликом пријема у Институт била је свесна, еупноична, ацијанотична, са дифузно увећаном еутиреоидном жлездом, кардијално компензована, са перкуторном тмулошћу и изразито ослабљеним дисајним шумом над десним плућем. На радиограму грудног коша уочена је хомогена засенченост скоро целог десног хемиторакса која средишњу сенку потискује улево. Параметри спирометрије су указали на тешку рестрикцијску инсуфицијенцију ($VC=35\%$; $FEV_1=30\%$; $FEV_1/FVC=66\%$), а анализе артеријске крви на нор-

моксемију и нормокапнију. У лабораторијским анализама доминирала је хипогликемија ($1,4 \text{ mmol/l}$).

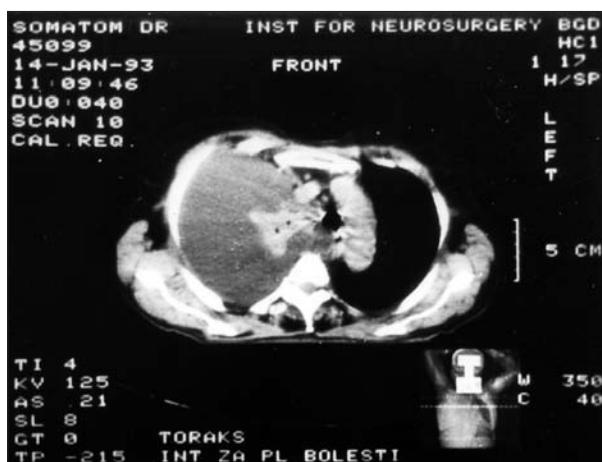
Истовремено је урађено испитивање етиологије хипогликемија и инфилтративне сенке уочене на радиограму. Ендокринолошки тестови су показали да су ниво инсулина (46 pmol/l) и С-пептида ($0,23 \text{ nm}$) у серуму били на доњој граници референтних вредности, док су концентрације хормона раста, глукагона, кортизола, катехоламина и тиреоидних хормона биле нормалне. Ови резултати су искључили најчешће узроке хипогликемије (инсулином, егзогена примена инсулина, инсуфицијенција надбубрежне жлезде, хипопитуитаризам), а указали на тумор који узрокује хипогликемију, а не потиче од бета ћелија панкреаса.

Ултразвучним прегледом постављена је сумња на тумор десног плућа с пратећим плеуралним изливом (Слика 1). Много прецизнију слику пружила је ком-



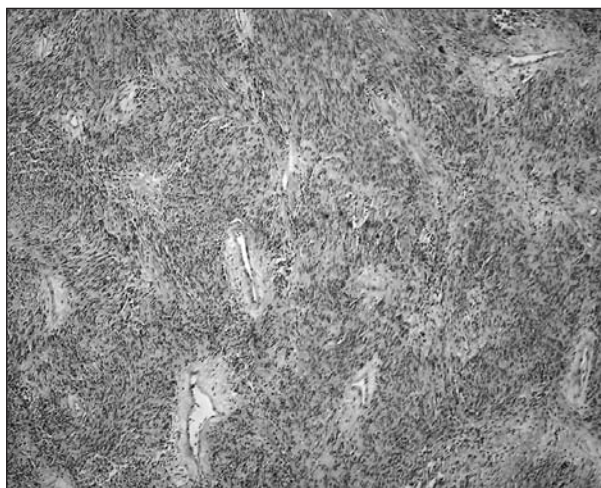
СЛИКА 1. Ултрасонограм упућује на тумор десног плућа са пратећим изливом плеуре.

FIGURE 1. Ultrasonography shows lung tumour with pleural effusion.



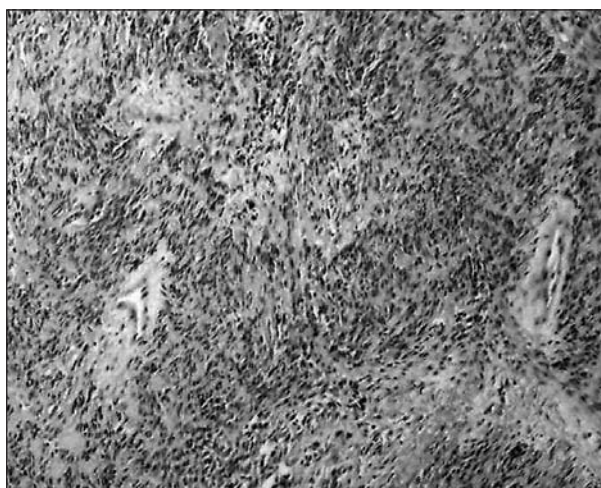
СЛИКА 2. Налаз компјутеризоване томографије приказује проширење десног хемиторакса, велику мекоткивну масу која га скоро у потпуности испуњава, као и већу количину плеуралног излива, са последичним компресивним колапсом десног плућа.

FIGURE 2. Chest CT scan shows the right hemithorax enlargement with the large solid mass and the pleural fluid, causing compressive collapse of the right lung.



СЛИКА 3а. Хистолошка слика тумора: хипоцелуларне и хиперцелуларне зоне добро васкуларизованог фиброзног тумора плуре (H&E; увећање $\times 4$).

FIGURE 3a. Histological features of the tumour: hypocellular and hypercellular zones of well vascularized fibrous tumour of pleura (H&E; magnification $\times 4$).



СЛИКА 3б. Деталј са слике 3а.
FIGURE 3b. Detail from Figure 3a.

пјутеризована томографија, којом се приказала нехомогена мекоткивна маса која је скоро у потпуности испуњавала десни хемиторакс, као и већа количина плеуралног излива (Слика 2). Деформитет торакса је упутио на то да је патолошки процес постепено ширио десни хемиторакс. Хистопатолошким анализом материјала добијеног перкутаном аспирационим биопсијом дијагностикована је неоплазма вретенастих ћелија (Слике 3а и 3б). Позитивна имунореактивност ћелија тумора за *CD34* доказана је имунохистохемијском анализом. Предложено хируршко лечење болесница није прихватила, већ се определила за конзервативно лечење инфузијама глукозе.

ДИСКУСИЈА

Солитарни фиброзни тумори су ретке неоплазме вретенастих ћелија за које већина аутора сматра да потичу од субмезотелних фибробласта [1]. Уколико су локализовани у грудном кошу, могу да захватају плућну марамицу, медијастинум или су интрапулмонални. Први опис солитарних фиброзних тумора плуре дали су Клемперер и Рабин 1931. године. Макроскопски су ови тумори обично велики и добро ограничени, са глатком беличастом површином, често и петљом. Некроза, крварење или миксоидне промене у тумору обично указују на малигну алтерацију. Дијагноза се поставља на основу хистолошке анализе и имунохистохемијске позитивности *CD34* [1]. Хипоцелуларне и хиперцелуларне зоне су одвојене фиброзном стромом са крвним судовима који се гранају слично хемангиоперицитому. Хиперцелуларне зоне се састоје од вретенастих ћелија распоређених у кратке укрштене снопове, стварајући зоне у облику рибе кости или вртложастог изгледа. Хипоцелуларне зоне су најчешће богате колагеном, а ређе су миксоидно промењене. Малигни солитарни фиброзни тумор плуре има одлике малигне неоплазме [1]. У диференцијалној дијагностици солитарног фиброзног тумора треба искључити саркоматоидни мезотелијом и различите малигне туморе меких ткива (хемангиоперицитом, малигни фиброзни хистиоцитом, монофазни сарком, тимом, туморе омотача периферних нерава). Имунохистохемијске анализе помажу у дијагностиковању ових тумора јер су вретенасте ћелије при бојењу позитивне на виментин, *CD34* и *bcl-2*, а увек су негативне на цитокератин. Ниједан етиолошки агенс није откривен, али има аутора који претпостављају да је излагање азбесту фактор ризика. Мало је истраживања цитогенетске анализе ових тумора, а објављени су следећи поремећаји: $t(4;15)$, $(q13;q26)$, $46XY$, $t(6;17)$, $(p11.2;q23)$ [1].

Већина солитарних фиброзних тумора плуре изазива минималне симптоме због свог постепеног раста. Тумори великих димензија изазивају: кашаљ, бол у грудима, диспноју и остеоартропатију плућа. Хипогликемија је ретка [2-4], а хипогликемијска кома још ређа [5]. Већина неоплазма које доводе до хипогликемије су тумори бета ћелија панкреасних острваца. Деге је 1930. године први описао тумор не-бета ћелија повезаног са хипогликемијом, приказујући болесника са фиброзним тумором медијастинума. Брисели (*Bri-*

selli) и сарадници [4] су 1981. године објавили истраживање са 360 болесника са солитарним фиброзним тумором, међу којима је код 4% забележена хипогликемија. Мало је радова у којима се описују случајеви са Деге–Потеровим синдромом [5-10].

Различити су механизми којима велики фиброзни тумори изазивају хипогликемију, а обухватају: лучење фактора раста II сличног инсулину (*insulin growth factor II – IGF-II*), повећано коришћење глукозе у огромном тумору, пролиферацију рецептора за инсулин на ћелијама тумора, смањену глуконеогенезу и смањено ефективно лучење глукагона. Лучење *IGF-II* је најприхватљивији механизам настанка хипогликемије код болесника са солитарним фиброзним тумором [11, 12]. У нормалном стању се 70-80% циркулишућег *IGF-II* веже за протеин (*insulin like growth factor binding protein 3 – IGFBP-3*), стварајући неактивни комплекс који спречава хипогликемију. Већи молекуларни облик *IGF-II*, који код здравих особа чини 10-15% укупног циркулишућег *IGF* у серуму, назива се „велики” *IGF-II* [11]. Он се не везује добро за *IGFBP-3*. Неки солитарни фиброзни тумори стварају превише „великог” *IGF-II* због изненадног испољавања *prepro-IGF-II* гена у ћелијама тумора. Тако настали *pro-IGF-II* не пролази кроз процес гликозилације и само се делимично обради, а настаје „велики” *IGF-II*. С обзиром на то да „велики” *IGF-II* код болесника са солитарним фиброзним тумором чини око 77% укупног *IGF*, ствара се мање комплекса између овог фактора и протеина *IGFBP-3*, па више *IGF-II* остаје слободно. Ниво глукозе се смањује због његовог везивања за рецепторе и повећаног преузимања глукозе у мишићне ћелије и масно ткиво, али и смањеног стварања глукозе у јетри. Иако није било техничких могућности да се одреди ниво *IGF-II* у серуму наше болеснице, претпоставља се да су код ње хипогликемију изазвала најмање два патолошко механизма: повећано стварање „великог” *IGF-II* и повећано коришћење глукозе у овако великом тумору.

Одстрањивање тумора или бар његова делимична ресекција представљају метод избора за лечење болесника са Деге–Потеровим синдромом. Једино хируршко лечење отклања хипогликемију и њене штетне последице. Конзервативно лечење обухвата примену дуготрајне континуиране интравенске инфузије глукозе, глукагона, хормона раста, аналога соматостатина, гликокортикоида [13]. Краткотрајна примена глукагона повећава стварање глукозе у јетри. Хормон раста повећава стварање комплекса *IGF-II* и *IGFBP-3*, али захтева примену супрафизиолошких доза с могућим последицима оптерећењем волуменом. Гликокортикоиди могу да супримирају ћелије тумора да луче „велики” *IGF-II* и тако повећају ниво гликемије. Примена

соматостатина се заснива на потврди постојања соматостатинских рецептора на туморским ћелијама. Тако аналози соматостатина – на пример, октреотид – могу да смање лучење тумора. Нажалост, наша болесница је од свих предложених метода лечења прихватила само интравенску примену глукозе.

ЗАКЉУЧАК

Код болесника са хипогликемијом треба размотрити све узроке овог метаболичког поремећаја, па и могуће постојање солитарног фиброзног тумора плућне марамице, који различитим механизмима смањује ниво глукозе у серуму.

ЛИТЕРАТУРА

1. Trevis WD, Brambilla B, Muller-Hermelink K, Harris CC. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. Lyon: IARC Press; 2004.
2. Roy TM, Burns MV, Overly DJ, Curd BT. Solitary fibrous tumor of the pleura with hypoglycemia: The Doege-Potter syndrome. J Ky Med Assoc 1992; 90(11):557-60.
3. Chamberlain MH, Taggart DP. Solitary fibrous tumor associated with hypoglycemia: an example of the Doege-Potter syndrome. J Thorac Cardiovasc Surg 2000; 119:185-7.
4. Briselli M, Mark EJ, Dickersin GR. Solitary fibrous tumours of the pleura: eight new cases and review of 360 cases in literature. Cancer 1981; 47:2678-89.
5. Kafih M, Boubia S, Ridai M, et al. Hypoglycemic coma revealing a solitary fibrous tumor of the pleura. Presse Med 2005; 34(19):1370.
6. Masson EA, MacFarlane IA, Graham D, Foy P. Spontaneous hypoglycaemia due to pleural fibroma: role of insulin like growth factors. Thorax 2001; 46(12):930-1.
7. Kim JH, Kim JO, Kim SY, Na MH, Lim SP, Kim JM. Two cases of large solitary fibrous tumors of the pleura associated with fasting hypoglycemia. Eur Radiol 2001; 11(5):819-24.
8. Magdeleinat P, Alifano M, Petino, et al. Solitary fibrous tumors of the pleura: clinical characteristics, surgical treatment and outcome. Eur J Cardiothorac Surg 2002; 21:1087-93.
9. Caravajal GJM, Badia SJG, Hervás MN, Madueño JJM, Rodriguez PC, Rodriguez PJM. Localized fibrous tumors of the pleura: clinical and surgical evaluation. Arch Bronchopneumol 2004; 40(9):419-21.
10. Ng CS, Wong CY, Lee TW, Yim AP. Hypoglycaemia and pleural tumours. Eur Respir J 2006; 27(3):655.
11. Daughaday WH, Emanuele MA, Brooks MH, Barbato AL, Kapadia M, Rotwein P. Synthesis and secretion of insulin-like growth factor II by a leiomyosarcoma with associated hypoglycemia. N Engl J Med 1988; 319:1424-40.
12. Kishi K, Homma S, Tanimura S, Matsushita H, Nakata K. Hypoglycemia induced by secretion of high molecular weight insulin-like growth factor-II from a malignant solitary fibrous tumor of the pleura. Intern Med 2001; 40(4):341-4.
13. Perros P, Simpson J, Innes JA, Teale JD, McKnight JA. Non-islet cell tumour-associated hypoglycaemia: 111 In-octreotide imaging and efficacy of octreotide, growth hormone and glucocorticosteroids. Clin Endocrinol 1996; 44:727-31.

BENIGN SOLITARY FIBROUS PLEURAL TUMOUR AND HYPOGLYCAEMIA

Branislava MILENKOVIĆ, Jelena STOJŠIĆ, Aleksandra DUDVARSKI, Vesna BOŠNJAK-PETROVIĆ, Maja ERCEGOVAC
Institute for Pulmonary Diseases and Tuberculosis, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

Introduction Solitary fibrous tumours of the pleura are uncommon and discovered fortuitously or in patients with non-specific respiratory symptoms. When associated with hypoglycaemia, they are commonly referred to as Doege-Potter syndrome.

Case outline A 68-year old woman presented with a large pleural mass. She had a long history of headache and decreased consciousness with one-year worsening dyspnoea and right-sided chest pain. The chest X-ray revealed an enormous opacity occupying almost the entire right hemithorax. Endocrine tests showed an extremely reduced glucose level and blood concentration of insulin, C-peptide, glucagon, growth hormone and catecholamines within normal range. After fine-needle aspiration, by histological and immunohistochemical analysis, a benign solitary fibrous pleural tumour was diagnosed. Although surgical

resection of such a huge tumour with hypoglycaemia is usually curative, our patient declined surgery and opted for conservative treatment with intravenous glucose.

Conclusion Clinicians should be aware of this rare, but important cause of hypoglycaemia and exclude a fibrous pleural tumour in the assessment of their patients.

Key words: solitary fibrous pleural tumours; hypoglycaemia; Doege–Potter Syndrome

Branislava MILENKOVIĆ
Golsvordijeva 30, 11000 Beograd
E-mail: milenbra@eunet.yu