

Doege–Potter-szindróma a mellhártya óriás malignus szoliter fibrosus tumorával

Kas József dr.¹ ■ Csekeő Attila dr.¹ ■ Fehér Csaba dr.¹
Vágvölgyi Attila dr.¹ ■ Grmela Gábor dr.⁴ ■ Varga Judit dr.⁴
Rozgonyi Zsolt dr.² ■ Soltész Ibolya dr.³ ■ Fillinger János dr.³
Pápai Zsuzsanna dr.⁵ ■ Lahm Erika dr.⁵ ■ Vadász Pál dr.¹

Országos Korányi Pulmonológiai Intézet, ¹Mellkassebészet, ²AITO, ³Patológia, Budapest

⁴Fejér Megyei Szent György Oktató Kórház, Pulmonológia, Székesfehérvár

⁵Állami Egészségügyi Központ, Onkológia, Budapest

A mellhártya ritkának számító szoliter fibrosus tumora néhány százalékban hypoglykaemiával társul, amit első két leírójukról Doege–Potter-szindrómának neveztek el. Hatvanhárom éves férfi betegünk egy évvel korábban már pulmonológiai kezelés alatt állt bal oldali mellüregi folyadékgyülemmel, bal alsó lebenyi daganat CT-képével. Ismét fokozódó terhelési dyspnoe miatt végzett újabb vizsgálatok során a most már óriásira nőtt tumor vastagtű-biopsziája low grade sarkomát igazolt. Onkológiai konzílium műtéti elbírálás mérlegelését javasolta. A beteg nyugalmi dyspnoe és ismétlődő hypoglykaemiás roszullétek miatt gyorsan romló állapotban az intenzív osztályról került a műtőbe. A tumor eltávolítása és bal oldali pneumonectomia történt szövődménymentes gyógyulással. A szövettan szoliter fibrosus pleuratumort igazolt a Doege–Potter-szindrómának megfelelően. A műtét alatt észlelt pleurális szóródás miatt adjuváns kemoterápiában részesült. Egy évvel a műtét után helyileg kiújult tumort távolítottunk el. A folytatódó kemoterápia ellenére lokális és ellenoldali pulmonalis progressziót észleltünk. A beteg első műtétjétől számított túlélése három év.

Orv Hetil. 2018; 159(4): 149–153.

Kulcsszavak: szoliter fibrosus pleuratumor, hypoglykaemia

Doege–Potter syndrome with giant malignant solitary fibrous tumour of the pleura

Infrequent solitary fibrous tumours of the pleura are associated with hypoglycaemia only in a few percent of the cases; this condition is called Doege–Potter syndrome, named after its first descriptors. Our 63 years old male patient has previously undergone clinical treatment for intrathoracic fluid accumulation on the left side caused by a giant tumour-like mass in the lower left lobe detected by CT scan. In the course of further investigations performed due to increasing load-induced dyspnoea, lung core biopsy verified low grade sarcoma in the tumour. Tumour board suggested surgery. The patient was transferred from the intensive care unit into the operation theater due to increasing dyspnoea and repeated hypoglycaemic periods in rapidly worsening general condition. Pneumonectomy and removal of the tumour was performed on the left side. Histology showed solitary fibrous tumour of the pleura corresponding to Doege–Potter syndrome. The patient was discharged without complications and underwent adjuvant chemotherapy due to pleural dissemination of the tumour observed intraoperatively. One year after surgery the patient underwent surgical removal of a locally recurrent tumour. In spite of repeated chemotherapy local and multiplex contralateral pulmonary progression was observed. Three-year survival was noted from the time of the first surgery.

Keywords: solitary fibrous tumour of the pleura, hypoglycemia

Kas J, Csekeő A, Fehér Cs, Vágvölgyi A, Grmela G, Varga J, Rozgonyi Zs, Soltész I, Fillinger J, Pápai Zs, Lahm E, Vadász P. [Doege-Potter syndrome with giant malignant solitary fibrous tumour of the pleura]. Orv Hetil. 2018; 159(41): 149–153.

(Beérkezett: 2017. szeptember 3.; elfogadva: 2017. október 17.)

Rövidítések

CDDP = cisplatin; DPS = (Doege–Potter syndrome) Doege–Potter-szindróma; FEV₁ = (forced expiratory volume during 1 second) erőltetett kilégzési másodperctérfogat; FVC = (forced vital capacity) erőltetett vitálkapacitás; GIST = (gastrointestinal stromal tumour) gastrointestinalis stromalis tumor; IFO = ifosfamid; IGF = (insulin-like growth factor) inzulinszerű növekedési faktor; MMC = mitomycin C; NICTH = (non-islet cell tumour hypoglycaemia) nem szigetsejtes tumorok által előidézett hypoglykaemia; SFTP = (solitary fibrous tumour of the pleura) a pleura szoliter fibrosus tumora

Irodalmi adatok alapján az alacsony vércukorszinttel járó sokféle betegség egyik ritka oka a mellhártya mesenchymalis eredetű szoliter fibrosus tumora (SFTP) [1–3]. A kórkép az egyidejű és egymástól független első leírások szerzői nyomán Doege–Potter-szindrómaként vált ismertté (DPS) [4, 5].

Patomechanizmusát tekintve először azt feltételezték, hogy a nagy tömegű tumor fokozott cukorfelhasználása csökkenti a vércukrot. A keringő peptidek fölfedezésével és funkciójuk megismerésével azonban kiderült, hogy a tumor fokozottan termeli a vérben egyébként kis mennyiségben jelen lévő, nagy molekulású, inzulinszerű, aberráns működésű („big” IGF-II) anyagot [6, 7], amely bonyolult mechanizmusokon keresztül fejt ki az akár eszméletvesztésig terjedő, vércukorszint-csökkentő hatást [8, 9]. Az IGF-I szintjének csökkentésével növekszik az IGF-II/IGF-I arány, visszajára fordul a normálisan 20/80% arányú kettős/hármas kötődésű IGF-II/fehérje komplexek aránya: a kisebb méretű kettős kötődésű kerin-gő komplex így könnyebben átjut az érfal endothelsejtes gátján és kötődik az inzulin, a növekedési hormon és az IGF-I receptoraihoz, feed-back mechanizmus révén csökkentve azok vérszintjét. A hatás is összetett: csökken a máj glükózképzése és kiáramlása, növekszik a vázizmok cukorfelvétele és -felhasználása.

A mellhártyadaganatok mintegy 5%-át képviselő SFTP-eseteknek csak 2–4%-ában fordul elő DPS. Két tanulmány szerint az angol nyelvű irodalomban 2011-ig legfeljebb 65 eset került közlésre [10, 11]. A DPS-t egy nagyobb paraneoplasias szindrómaegyüttes, a nem szigetsejtes tumorok által előidézett hypoglykaemia (NICTH) részének tekinthetjük, mivel a tünetegyüttes létrejöttének mechanizmusa, biokémiája a kiinduló szervtől és a lokalizációtól független [6, 12–14]. A legnagyobb arányt képviselő mellkasi (nagy részt pleuralis) daganatok mellett fej-nyaki (pajzsmirigy), hasi (hepatocellularis carcinoma, gyomor), retroperitonealis (vese, mellékvese), kismedencei (méh, hólyag), továbbá változatos hám- és kötőszöveti vagy vérképző szervi daganatok (adenocarcinoma, GIST, haemangiopericytoma, lymphoma, plasmocytoma) társulhatnak hypoglykaemiával [12]. Az SFTP mintegy 80%-ban klinikai és szövettani értelemben is benignus jellegű, más esetekben vagy eleve malignus, vagy a lokális kiújulás során válik azzá. Esetün-

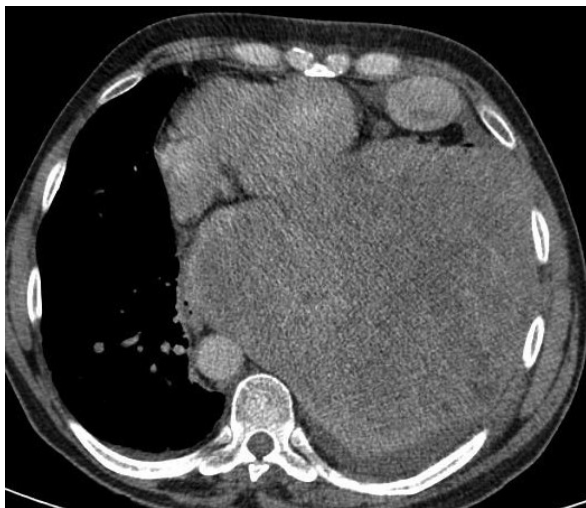
ket extrém ritkasága, a kezelés sajátosságai, a kórlefordulás szoros követése és részletes dokumentálhatósága miatt tartjuk érdemesnek publikálni.

Esetismertetés

A 63 éves férfi 2012-ben fulladást okozó, nagy mennyiségű, bal oldali mellüregi folyadékgyülem miatt pulmonológiai ellátásban részesült. Kórelőzményében betegség nem szerepel, tüdőszűrősen legalább 20 éve nem vett részt. A bronchoszkópia a bal alsó lebeny kompresszióját mutatta endobronchialis eltérés nélkül. A CT 6000 ml tumornegatív citológiájú exsudatum lebocsátása után a bal alsó lebenyben tumorra utaló eltérést mutatott (1. ábra). A beteg – a csapolások révén jelentősen megkönnyebbülve – nem vállalta a további kivizsgálást. 2013-ban a terhelésre fokozódó fulladás vette rá a vizsgálatok folytatására, miután a munkáját sem volt képes ellátni. A mellkas bal felét ekkor már óriási tumor töltötte ki (2. és 3. ábra). A vastagtű-biopszia low grade sarcomát igazolt. Onkológiai bizottság a beteget lágyrész-sarcoma munkacsoporthoz irányította, amely a tervezett kemoterápia előtt mellkassebészeti elbírálást kért. Laborleleteiben mérsékelt fokú anaemia, valamint 2,9 mmol/l vércukorszint említendő. Légzésfunkció: FVC: 1400 ml (36%), FEV₁: 960 ml (27%). A tüdő perfúziós szcintigráfia: jobb/bal arány: 97/3%. Az anamnéziszfelvételkor a beteg és hozzátartozói elmondták, hogy a pulmonológiai kivizsgálást követő hetekben azt vették észre, hogy a beteg egyre gyakrabban éhes, éjjel is már két-három óránként kell ennie. A beteg gyorsan romló állapotban – amit fokozódó, már nyugalomban is fennálló dyspnoe, valamint éhséggel járó rosszulletek jelentettek – került a sebészetre, majd két nap múlva a hajnalban bekövetkező hypoglykaemiás kóma miatt az intenzív osztályra. Vércukorszintje tömény cukorinfúzióval is ne-



1. ábra | CT: a bal alsó lebenyre lokalizált tumor külön góccal a mellhártyán

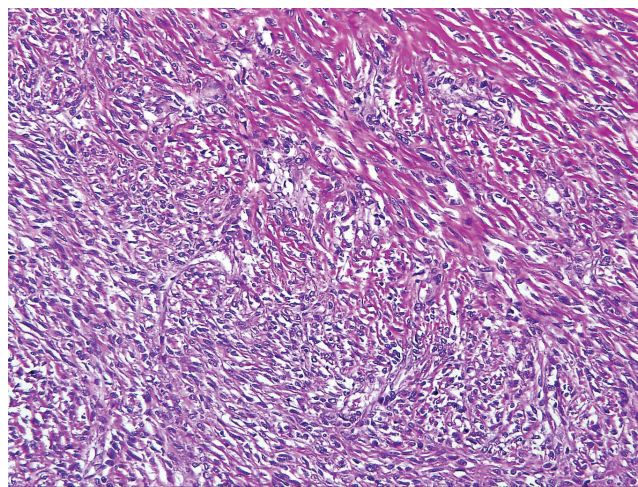


2. és 3. ábra | CT: óriástumor haránt és frontális síkban

hezen volt tartható. A hypoglykaemiás kóma az intenzív osztályon hajnalban lépett fel újra, légzési elégtelenséghez közeli állapotban. Ezek után szinte sürgősséggel döntöttünk műtét mellett az újabb kóma és a respirátorkezelést igénylő légzési elégtelenség bekövetkezése előtt. A szokásosnál jóval hosszabb bal oldali posterolateralis thoracotomia behatolásból (egy borda teljes reszekciójával) nyitottuk meg a mellkast. A több és különálló részletben a pleurán terjedő, összességében 4650 grammos (4. és 5. ábra) tumor kiemelése után a teljesen összelapított, nagy felületen a tumoral összefüggő és ezért folyamatosan vérző tüdőt is eltávolítottuk. A 3,5 órás műtét alatt a beteg 4000 ml-nyi vért vesztett, az aneszteziológusok 6 E vörösvérsejt-transzfúzióval, 3 E friss fagyaszott plazmával és infúzióval ellensúlyozták a hiányt. A beteget intubálva szállítottuk az intenzív osztályra, ahol másnap reggelig respirátorkezelésben részesült, majd extubálható volt. A szövődmény nélküli műtét utáni időszakban a vércukorszint néhány napig a szokottnál kissé magasabb volt, majd normalizálódott. A beteget hatna-

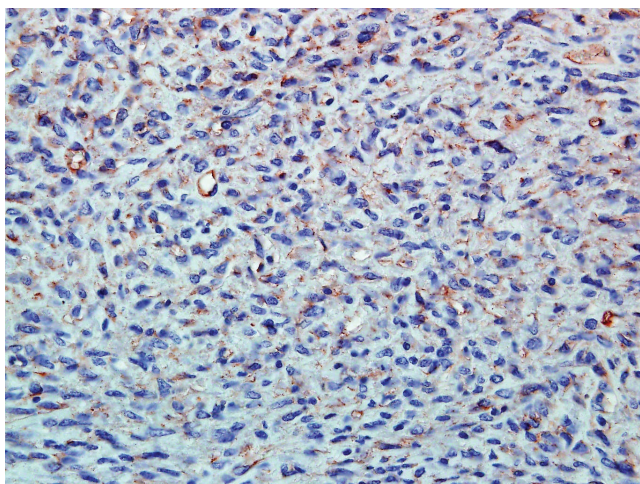


4. és 5. ábra | Specimen több részletben, a legnagyobb tumor metszési lapja

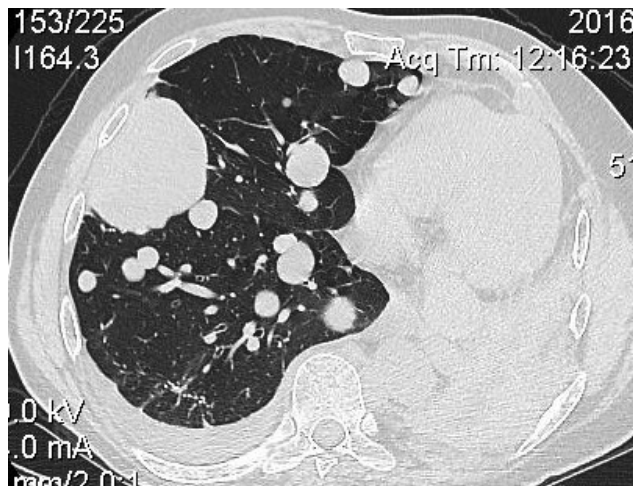


6. ábra | SFTP szövettani képe (HE, 400 ×-os nagyítás). Rendezetlen kötegeket képező orsó alakú daganatsejtek hialin stromafragmentumokkal

pos intenzív és összesen 14 napos ápolás után gyógyult sebbel, rendeződött mellkasi státusszal adtuk át pulmonológiai rehabilitációra. Szövettani lelete (6. és 7. ábra) a Doege–Potter-szindrómának megfelelően szoliter fibrosus pleuratumort igazolt. A szövettani kép jellemző elemei: az orsó alakú sejtekben dús és szegény területek váltakozása, necrosis jelenléte, a gazdag erezettség, nagy látóterenként egy-egy osztódó sejtalak. Immunhisztokémia: a CD34 és a BCL2 diffúzan, a CD99 fokálisan pozitív. Nincs látható expresszió dezmin-, simaizomaktin-, S100- és citokeratinvizsgálatokkal. A tumor mérete, a



7. ábra | A CD34 immunhisztokémiai reakció pozitív (400 x-os nagyítás)



10. ábra | CT: ellenoldali tüdőáttétek



8. és 9. ábra | CT: lokális tumorkiújulás a bal elülső mellkasfal mögött a szívet és a máj bal lebenyét benyomva

benne lévő necrosisok, a sejtdús területeken található osztódó alakok, valamint az operáció pillanatában meg-lévő, szövettanilag igazolt többgócúság a daganat recidí-vahajlamára és malignizálódási képességére utal. Az utó-lag elvégzett STAT6-vizsgálat a sejtdús területeken

pozitív magreakciót mutatott, a sejtzegény részekben fokális pozitívítás látszott. Az eredmény alátámasztja a korábbi diagnózist. A légzésfunkció, a kényszerű pneu-monectomia ellenére, két hónappal a műtét után jelentő-sen javult (FVC: 3050 ml [68%], FEV₁: 2120 ml [60%]), és a beteg munkaképessé vált. A csak inkomplett tumor-reszekcióra lehetőséget adó, pleurális szóródást igazoló intraoperatív lelet, a szövettani kép és a kontroll PET/CT tumormaradványra utaló leírása alapján adjuváns ke-moterápia történt 2 x 4 széria gemzar és cisplatin kom-binációval.

Egy évvel a műtét után a beteg tünet- és panaszmentes volt, de a képalkotó vizsgálatok a szív, a máj és a mellkas-fal között progrediáló kiújulást (8. és 9. ábra) és egy elle-noldali pulmonalis gócot mutattak. A lokális recidívát jelentő 400 gramm tömegű tumort újabb mellkasmeg-nyitással távolítottuk el. A terv az volt, hogy később az ellenoldali áttétnek megfelelő egyetlen gócot is kimetsz-szük a tüdőből, azonban a képalkotók már újabb gócok megjelenését és gyors növekedését jelezték (10. ábra). A további onkológiai kezelések (három széria carbopla-tin-vepesid, majd négy széria CDDP + IFO + MMC) már nem állították meg a betegség további progresszió-ját, illetve a terápiát testileg-lelkileg rosszul viselő beteg nem vállalt több kezelést. A beteg négy évvel élte túl az első tünetek megjelenését, és három évvel az első műtét-t.

Megbeszélés

A hypoglykaemiával társult mellhártyatumor kezelése mindenképp a sebészi eltávolítás, amelytől a hypogly-kaemia azonnali megszűnése várható [15–17]. A daga-nat mellett néha a tüdő kisebb-nagyobb részét is el kell távolítani, kivételesen akár pneumonectomiával [18], mint saját esetünkben is. A hypoglykaemiát okozó anya-got jellemzően a nagyobb tömegű, sőt kifejezetten óriás-daganatok termelik [10, 19–22]. *Keckés és mtsai* [23] által hazánkban elsőként sikeresen operált betegben a

hypoglykaemiával társult daganat 1700 grammos volt. Esetünkben az ismert daganat tervezett műtete előtt váratlanul, megelőző jelek nélkül lépett fel a hypoglykaemiás kóma. Ezt mások is tapasztalták [24], de az is előfordult, hogy a beteg egy éven át fennálló hypoglykaemiás rosszullétekről számolt be, mire kiderült az inoperábilis tumora [25]. Gyűjtött közléseket feldolgozó tanulmány szerint [6] az esetek mintegy felében a hypoglykaemia előbb diagnosztikus problémaként lép fel, a másik felében már ismert mellkasi daganathoz társul. Esetünkben az extrém méretet elérő, a pleurán már különálló góccokban tovább terjedő tumor növekedésének utolsó hónapjaiban lappangva, majd egyre súlyosbodó klinikai tüneteket, végül ismétlődő kómát produkálva alakult ki a hypoglykaemia. A DPS felismerése is csak az utolsó fázisban történt meg, közvetlenül a műtét előtt, de a diagnózis egyben a műtét meghatározó és sürgető indikációja is volt. A beteg hároméves túlélése az első műtétnek köszönhető, tekintettel az igen előrehaladott tumoros állapotra és az életet fenyegető hypoglykaemiára. A túlélés az irodalmi adatok tükrében nehezen értékelhető, mert egy 45 esetet összefoglaló tanulmány [11] adatai szerint a közölt esetek kétharmadában van csak utalás követésre (átlagosan 35 hónapos, 1–288 hónapos szórással).

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: Valamennyi szerző részt vett a beteg multidiszciplináris diagnosztikájában és/vagy kezelésében, a kézirat szövegezésében. A patológiai ábrákat S. I. és F. J., a radiológiai ábrákat F. Cs. és V. A. preparálta. A kézirat végleges formáját és szakmaiságát P. Zs., R. Zs. és V. P. felügyelte. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek a közleménnyel kapcsolatban nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Abonyi J, Juhász E, Szalóky P, et al. Doege–Potter syndrome. Multicentric fibrous mesothelioma associated with hypoglycaemia. [Doege–Potter-syndroma. Multicentrikus lokalizációjú, hypoglykaemiát okozó fibrosus mesothelioma.] *Orv Hetil.* 1992; 133: 1899–1903. [Hungarian]
- [2] Fung EC, Crook MA. Doege–Potter syndrome and ‘big-IGF2’: a rare cause of hypoglycaemia. *Ann Clin Biochem.* 2011; 48: 95–96.
- [3] Halmos T, Gergely A, Ajkay Z, et al. Doege–Potter syndrome. Fibrosarcoma of the pleura causing hypoglycaemic symptoms. [Doege–Potter-syndroma. Hypoglykaemiás tüneteket okozó fibrosarcoma pleurae.] *Orv Hetil.* 1976; 117: 2368–2371. [Hungarian]
- [4] Doege KW. Fibrosarcoma of the mediastinum. *Ann Surg.* 1930; 92: 955–960.
- [5] Potter RP. Intrathoracic tumours. Case report. *Radiology* 1930; 14: 60–61.
- [6] Fukuda I, Hizuka N, Ishikawa Y, et al. Clinical features of insulin-like growth factor-II producing non-islet-cell tumor hypoglycaemia. *Growth Horm IGF Res.* 2006; 16: 211–216.
- [7] Hajdu M, Singer S, Maki RG, et al. IGF2 over-expression in solitary fibrous tumours is independent of anatomical location and is related to loss of imprinting. *J Pathol.* 2010; 221: 300–307.
- [8] Kafih M, Boubia S, Ridai M, et al. Hypoglycemic coma revealing a solitary fibrous tumor of the pleura. *Presse Med.* 2005; 34: 1370.
- [9] Milenkovic BN, Stojic J, Motohiko A, et al. Solitary fibrous pleural tumor associated with loss of consciousness due to hypoglycemia. *Med Oncol.* 2009; 26: 131–135.
- [10] Kalebi AY, Hale MJ, Wong ML, et al. Surgically cured hypoglycaemia secondary to pleural solitary fibrous tumour: case report and update review on the Doege–Potter syndrome. *J Cardiothorac Surg.* 2009; 4: 45.
- [11] Meng W, Zhu HH, Li H, et al. Solitary fibrous tumors of the pleura with Doege–Potter syndrome: a case report and three-decade review of the literature. *BMC Res Notes* 2014; 7: 515.
- [12] Bodnar TW, Acevedo MJ, Pietropaolo M. Management of non-islet-cell tumor hypoglycemia: a clinical review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99: 713–722.
- [13] De Groot JW, Rikhs B, van Doorn J, et al. Non-islet cell tumour-induced hypoglycaemia: a review of the literature including two new cases. *Endocr Relat Cancer* 2007; 14: 979–993.
- [14] Thomas J, Kumar SC. Nonislet cell tumor hypoglycaemia. *Case Rep Endocrinol.* 2013; 2013: 308086.
- [15] Zafar H, Takimoto CH, Weiss G. Doege–Potter syndrome: hypoglycemia associated with malignant solitary fibrous tumor. *Med Oncol.* 2003; 20: 403–408.
- [16] Balduyck B, Lauwers P, Govaert K, et al. Solitary fibrous tumor of the pleura with associated hypoglycemia: Doege–Potter syndrome: a case report. *J Thorac Oncol.* 2006; 1: 588–590.
- [17] Yang CY, Chou CW, Hao LJ. Malignant solitary fibrous tumor with hypoglycemia (Doege–Potter syndrome). *J Postgrad Med.* 2013; 59: 64–66.
- [18] Ahluwalia N, Attia R, Green A, et al. Doege–Potter syndrome. *Ann R Coll Surg Engl.* 2015; 97: e105–e107.
- [19] Campos MR, González LR, Saldías FR, et al. Doege–Potter syndrome: hypoglycemia secondary to solitary fibrous tumor of the pleura. Report of one case. *Rev Med Chil.* 2012; 140: 353–357.
- [20] Chang JC, Su KY, Chao SF, et al. Hypoglycemia in a patient with a huge malignant solitary fibrous tumor of the pleura. *Pathol Int.* 2007; 57: 791–793.
- [21] 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: 640–658.
- [22] Hirai A, Nakanishi R. Solitary fibrous tumor of the pleura with hypoglycemia associated with serum insulin-like growth factor II. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006; 132: 713–714.
- [23] Kecskés L, Fazekas T, Száva J, et al. Thoracic mesenchymal tumor causing hypoglycaemia treated by surgery (Doege–Potter syndrome). [Műtéttel gyógyított hypoglykaemiát okozó mellkasi mesenchymalis tumor (Doege–Potter syndroma).] *Orv Hetil.* 1979; 120: 2501–2503. [Hungarian]
- [24] Maeda S, Sugita M, Sagawa M, et al. Solitary fibrous tumor of the pleura suddenly induced hypoglycemia before surgical treatment. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2011; 17: 293–296.
- [25] Lee CE, Zanariah H, Masni M, et al. Solitary fibrous tumour of the pleura presenting with refractory non-insulin mediated hypoglycaemia (the Doege–Potter syndrome). *Med J Malaysia* 2010; 65: 72–74.

(Kas József dr.
Budapest, Pihenő út 1., 1529
e-mail: kasorvos@freemail.hu)