

Paraneopláziás hipoglikémiákról egy eset kapcsán

Pokoly Bence,^{1,2} Moldvay Judit,^{3,4} Tóth Erika,⁵ Lengyel Zoltán¹

¹ Szent Margit Kórház, IV. Belgyógyászat, Budapest

² Semmelweis Egyetem, Reumatológiai és Immunológiai Klinika, Budapest

³ Országos Korányi Pulmonológiai Intézet, I. Pulmonológiai Osztály, Budapest

⁴ Tüdőgyógyászati Klinika, Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar, Szegedi Tudományegyetem, Szeged

⁵ Országos Onkológiai Intézet, Sebészeti és Molekuláris Patológiai Osztály, Budapest

Kulcsszavak

- hipoglikémia
- inzulinszerű növekedési faktor 2
- paraneopláziás szindróma

Összefoglalás

Az onkológiai betegségekhez társultan spontán jelentkező kórosan alacsony vércukorszint ritkán észlelhető, ám potenciálisan önmagában is közvetlenül életveszélyes állapot. Okozhatja ortotópiás, illetve ektópiás inzulintermelés, de egyéb biológiai-lag aktív vegyületek (IGF-2 és prekursorai, jóval ritkábban GLP-1 és szomatosztat-in) túlzott termelődése is állhat a háttérben. Részletesen ismertetett esetünkben az idős, hosszú daganatos anamnézissel bíró nőbetegünkönél nagy méretű mellüregi tumora (szoliter fibrózus tumor malignus variánsa) okozott a kórfejlődésben viszonylag kései időpontban megjelenő, visszatérő és súlyos hipoglikémiás epizódokat. A kórelőzményt, a szövettani eredményt és a klinikumot figyelembe véve Doege-Potter-szindróma diagnózisát állítottuk fel. Közleményünkben röviden áttekintjük fókuszáltan a nem szigetsejtes paraneopláziás hipoglikémiák onkológiai hátterét, patomechanizmusát, diagnosztikus megközelítését és kezelési lehetőségeit.

Key words

- hypoglycaemia
- insulin-like growth factor 2
- paraneoplastic syndrome

A case report on paraneoplastic hypoglycemia

Spontaneous abnormally low blood sugar levels associated with oncological diseases are rarely observed, but could be potentially life-threatening. Its cause can be orthotopic or ectopic insulin production, but it can also be caused by excessive

production of other biologically active compounds (IGF-2 and its precursors, much more rarely GLP-1 and somatostatin). In the presented case, the large intrathoracic tumor (malignant variant of solitary fibrous tumor) of the elderly female patient with a long history of the neoplasm caused recurrent and severe hypoglycemic episodes that appeared relatively late in the disease course. Taking into account the history, histological results and clinical presentation, we made a diagnosis of Doege–Potter syndrome. Oncological background, pathomechanism, diagnostic approaches and treatment options of non-islet cell paraneoplastic hypoglycemias are briefly reviewed in the paper.

Esetismertetésünkkel és az azt követő rövid irodalmi összeggel a daganatos betegségekkel időnként társuló súlyos hipoglikémia lehetőségére szeretnénk felhívni a figyelmet. A hipoglikémia lehet akár a daganatos megbetegedés első jele is, illetve fordítva; később, már jelentősen előrehaladott stádiumban is megjelenhet, mint azt alábbi esetünk is mutatja.

ESETISMERTETÉS

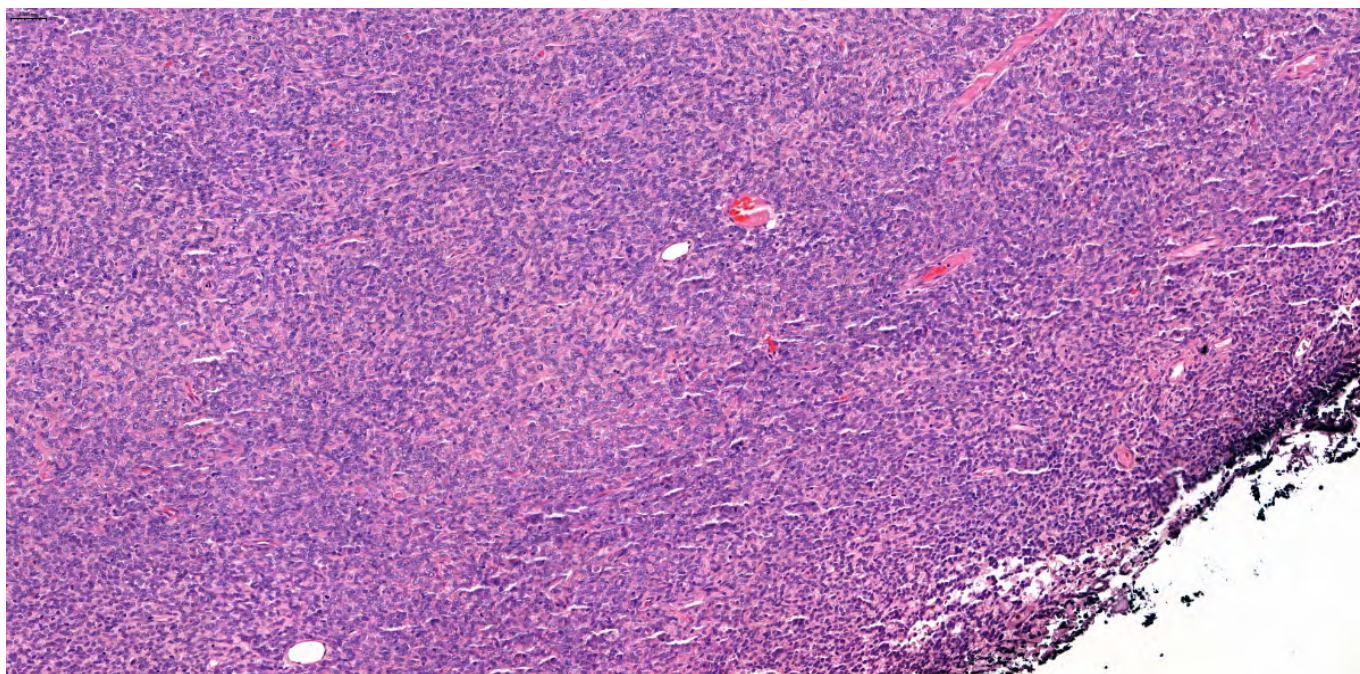
A 89 éves nőbeteg távolabbi kórelőzményében hipertónia és divertikulózis szerepelt. Onkológiai anamnézise 15 évvel ezelőtt kezdődött: jobb oldali pleuradaganat miatt kilenc év alatt összesen öt alkalommal esett át mellkassebészeti beavatkozáson. Először videoasszisztált torakoszkópos sebészeti technikával szegmentális reszekciók történtek, majd lokális, többszörös recidíva miatt végül tüdőeltávolítás történt posztoperatív irradiációval. A reszekátumok hematoxin-eozin festett metszetének elemzése (1. ábra) és STAT-6-immunhisztokémiai pozitivitása (2. ábra) alapján szoliter fibrózus pleuratumor kórisméjét állították fel. A mikroszkóp alatt kerek, illetve orsó alakú, kötőszövet-eredetű daganatsejteket lehetett látni, amelyek véletlenszerűen („mintázat nélküli mintázat”) vagy rövid, egymást metsző csomókban helyezkednek el egy gazdag érhálózat körül. A STAT-6 marker patognomikusan tartható szoliter fibrózus tumorok esetében, szenzitivitása és specifitása is közel 100%-os. Ismételt daganatképződés miatt 2022 augusztusában pazopanib (tirozin-kináz-gátló) kezelést kezdtek, majd három hónappal később recidíva miatt pembrolizumab

(„immuncheckpoint”-gátló) immunterápia került bevezetésre. Tíz ciklus pembrolizumab-kezelés után progresszió volt megfigyelhető, ezért az immunterápiát leállították, és a beteg a továbbiakban csak palliatív kezelésben részesült. Néhány hónappal később a pulmonektómia hegében recidiváló és folyamatosan növekvő daganat csaknem a teljes jobb oldali mellkasfelet kitöltötte (3. ábra).

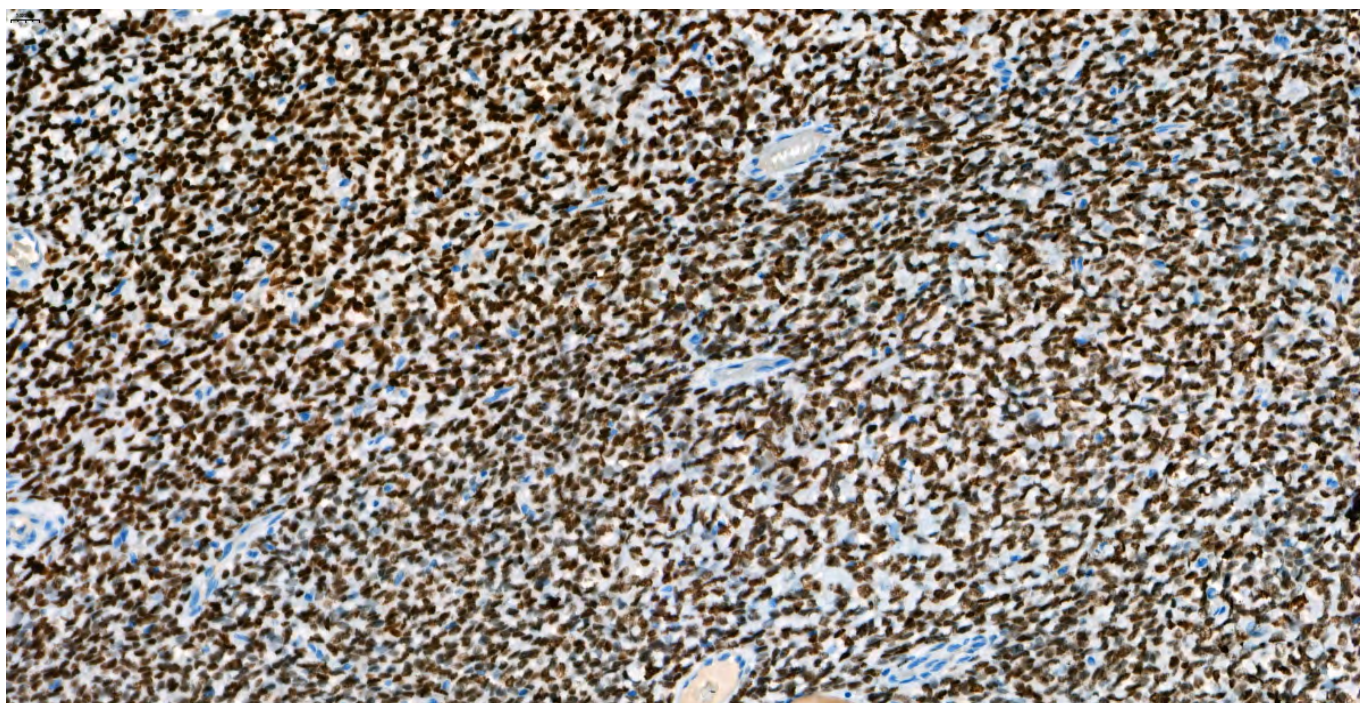
Belgyógyászati osztályos felvételére a fentiek után, döntően az esti-éjszakai órákban jelentkező, visszatérő súlyos hipoglikémiás (korábban 0,6 mmol/l és 0,8 mmol/l értékeket is mértek) epizódok miatt került sor. A vércukor-eséseket tudatzavar kísérte, mely intravénás glükózoldat adása mellett hamar oldódott.

Alacsony (2,5 mmol/l) vércukorszintje mellett szintén alacsony volt az egy időben megmért inzulin- (0,6 uIU/ml) és C-peptid-szint (0,47 ng/ml), a növekedési hormon (GH) szintje sem emelkedett meg (1,45 ng/ml). A beteg HbA_{1c}-értéke 5,0% volt, egyéb laboratóriumi értékeiből a 2,5 mmol/l-es szérumkáliumszint és a normál tartományban található C-reaktív protein szintje érdemel említést. Az idős, ágyhoz kötött, gyenge általános állapotú betegnél külsődleges inzulin- vagy szulfonilureabevitel nem merült fel.

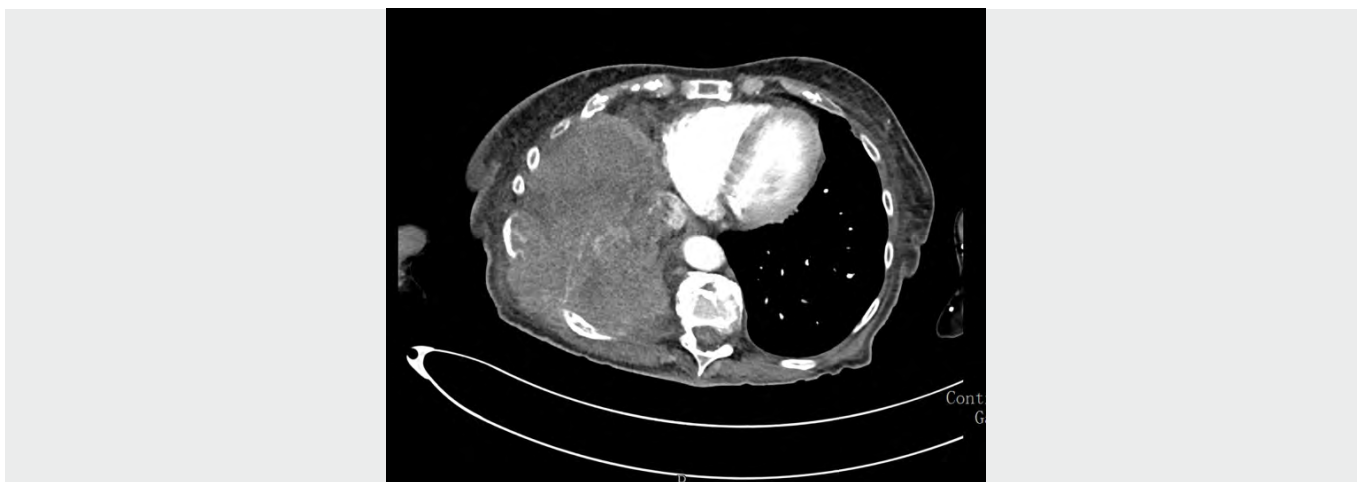
Az anamnézis (előrehaladott mellüregi szoliter fibrózus tumor) és a klinikum (hipoinzulinémiás hipoglikémia) együttesen paraneopláziás etiológia mellett szólt; Doege–Potter-szindróma diagnózisát állítottuk fel. A beteg inoperábilis volt; gyógyszerelését per os metilprednizolon adásával egészítettük ki (reggel 8 mg és este 20 mg elosztásban – az éjszakai dózis nagyobb volt, illetve két részletben kapta a beteg a 24 órás hatás elérésére; kezdetben intravénásan nagyobb adagban), az erre



1. ábra. Szoliter fibrózus tumor, hematoxinil-eozin festés: kerek, illetve orsó alakú daganatsejteket lehet látni, amelyek véletlenszerűen („mintázat nélküli mintázat”) vagy rövid, egymást metsző csomókban helyezkednek el



2. ábra. Szoliter fibrózus tumor, pozitív STAT-6-immunhisztokémia: szoliter fibrózus tumorokra patognomikus marker



3. ábra. Mellkasi CT-felvétel a jobb oldali mellkasfelet csaknem teljesen kitöltő idegenszövettel, szívvel és bal oldali tüdővel

kapott klinikai válasz kiváló volt: hipoglikémiás rosszullétei azonnal és tartósan megszűntek. Élete következő és végsőnek bizonyuló három hónapjában (melyet hospice ellátásban töltött) sem észleltek kórosan alacsony vércukorértéket. Néhány héttel 90. születésnapja előtt csendben exitált.

PARANEOPLÁZIÁS HIPOGLIKÉMIÁK – TÖRTÉNETI ELŐZMÉNYEK

A daganatos betegségekhez társuló, kórosan alacsony vércukorszintről beszámoló legelső leírások majdnem egy évszázaddal ezelőtt születtek. 1929-ben két közlemény tudósított hepatocelluláris karcinóma mellett észlelt hipoglikémiákról.^{1,2}

Egy évvel később, 1930-ban ugyancsak két, egymástól teljesen független közleményben Doege és Potter mellüregi fibroszarkóma (mai nevén szoliter fibrózus tumor) jelentkezésével egyidejűleg súlyos vércukoreséseket figyeltek meg. A daganat sebészi eltávolítását követően a betegek vércukorszintje azonnal és tartósan rendeződött. Ezt a speciális tünetegyüttest azóta Doege–Potter-szindróma néven említik az irodalomban.^{3,4}

A Doege által operált beteg mellüregi daganata bő hat év elteltével kiújult, ezzel együtt hipoglikémiás rosszullétei is visszatértek. Bélelzáródás okozta halálát követően

körboncolásakor a bal oldali mellkasfélben 11 kilogrammos daganatot találtak.⁵

Az első leírók – alapvetően helyesen – egy inzulinszerű anyag jelenlétét feltételezték, melyet akkoriban kimutatni még értelemszerűen nem lehetett. A következő évtizedekben mindazonáltal teljesen más teóriákkal magyarázták a kialakuló anyagcserezavart (a daganat fokozott glükózfelhasználása, illetve a máj nagymértékű tumoros destrukciója).⁶

Megyesi Klára, aki élete legnagyobb részében a Semmelweis Egyetem I. Belgyógyászati Klinikáján dolgozott, külföldi kutatóévei alatt az Egyesült Államokban tevékenyen és eredményesen foglalkozott a nem hasnyálmirigy-eredetű daganatos hipoglikémiákkal. Nevéhez fűződik 1974-ben annak az radio-immunesszének a kidolgozása, mellyel elsőként tudta kimutatni azt a daganatok által termelt, inzulintól egyértelműen különböző anyagot (nem szuppresszálnak inzulinszerű aktivitás – NSILA), melyet néhány évvel később IGF-2-ként azonosítottak.^{6,7}

A felnőttkori spontán hipoglikémiák klinikumával, etiológiájával, patofiziológiájával Halmos Tamás professzor, a Magyar Diabetes Társaság örökös tiszteletbeli elnöke is behatóan foglalkozott évtizedekig. Számos közleményt, illetve kandidátusi értekezését követően 1977-ben egy monográfiát is megjelentetett a témában.⁸

Több ízben, több évtizedben publikáltak hazánkban diagnosztizált és kezelt betegekről szóló beszámolókat

is. 1979-ben szegedi szerzők, Kecskés és mtsai ismertették az első sikerrel operált Doege–Potter-szindrómában szenvedő betegük esetét az Orvosi Hetilap hasábjain. Az eltávolított jóindulatú daganat 1700 grammos volt.⁹ A közelmúltban napvilágot látott (Kas és mtsai, 2018, Orvosi Hetilap), műtétilag hosszabb időre panaszmentesé tett magyar beteg esetében mellüregi daganata 4650 grammos tömegével óriási méretű volt. Kiterjedése miatt a műtét kapcsán a bal oldali tüdőt is teljesen eltávolították. A kiterjedt és rosszindulatú betegség rövidesen recidivált, a beteg legelső operációját három évvel élte túl, ám a hipoglikémiás rosszullétek kiújulásáról közleményük nem tesz említést.¹⁰

I A PARANEOPLÁZIÁS SZINDRÓMÁKRÓL ÁLTALÁBAN

Ismert daganatos betegnél vagy korábban lényegében panaszmentes egyéneknél szokatlan, megmagyarázhatatlannak tűnő tünetek, eltérések jelentkezésekor mindig érdemes esetlegesen paraneopláziás szindróma lehetőségével is számolni.

Az adott eltérések lehetnek látványosak, ám önmagukban kevésbé veszélyesek, például belszeri daganatoknál esetenként észlelt eruptív természetű szeborrheás keratózis (Leser–Trélat-jel).

Ezzel szemben jónéhány eltérés súlyos, olykor életet veszélyeztető tüneteket is provokálhat. Példának hozható a tüdődaganatok által kiváltott hiponatrémia, ám ide sorolható a legkülönbébb elhelyezkedésű és viselkedésű daganatok által okozott ismétlődő hipoglikémia is.¹¹

HIPOGLIKÉMIÁT OKOZÓ DAGANATTÍPUSOK ÉS JELLEMZŐIK

Már a történeti áttekintés elején említett első közleményekben látható volt az a két alapvető sejtípus, melyből a legtöbb ilyen jellegű daganat kiindul: epiteliális eredetű (hepatocelluláris karcinóma) és mezenhimális eredetű (fibroszarkóma – szoliter fibrózis tumor). Az ezt követő évtizedekben több tucat esetet közöltek a legkülönbébb szolid és hematológiai tumorokkal, ám a gyakoriságot tekintve a fentebbi két típus maradt a legelőkelőbb helyen.

Egy 288 beteg adatait feldolgozó áttekintésben az esetek 22%-a szoliter fibrózis tumor volt. A mezenhimális daganatok közül második helyen a hemangiopericitóma állt (amelyet legújabban – a helyzetet tovább bonyolítva – szintén a szoliter fibrózis tumorok közé olvasztottak be). A nem mezenhimális daganatok 17%-a hepatocelluláris karcinóma, 7%-a adenokarcinóma és 4%-a gasztrointesztinális stromális tumor volt. Néhány eset gyermekkorban, illetve várandósság alatt is előfordult. Az életkori szélsőértékek ebben az átfogó összesítésben 2 év és 87 év voltak.¹² A nemzetközi irodalomban leközölt legidősebb beteg 96 éves volt.¹³

Figyelemre méltó ugyanakkor az a tény, hogy a leggyakrabban nem szigetsejtes paraneopláziás hipoglikémiát előidéző szoliter fibrózis tumoroknál (mellüregi megjelenés esetén klasszikus Doege–Potter-szindróma) is mindössze az esetek kevesebb mint 5%-ban találtak egyidejű hipoglikémiát. A szoliter fibrózis tumor önmagában is meglehetősen ritka daganat, becsült incidenciája a nyugati világban 100 000 főre vetítve évente 0,35 eset. Ha ehhez hozzávesszük, hogy a daganatoknak legfeljebb 5%-a okoz kórosan alacsony vércukorszintet, úgy hazánkban évente legfeljebb egy-két Doege–Potter-szindrómában szenvedő páciens előfordulásával számolhatunk.¹⁴

A szoliter fibrózis tumorok dignitása tág határok között változik a teljesen indolens formáktól a rendkívül agresszív változatokig. Egy nemzetközi, multicentrikus, 125 mintát és klinikai kimenetelt elemző összehasonlító tanulmányban az esetek 83%-a jóindulatú volt. Bemutatott esetünkben ugyanakkor a daganat az adekvát és magas szintű sebészeti és onkológiai kezelések ellenére is progresszív, a beteg halálát okozva.¹⁵

I A KIALAKULÓ HIPOGLIKÉMIA PATOMECHANIZMUSA

Daganatos betegeknél változatos mechanizmusokkal alakulhat kis spontán alacsony vércukorszint. Hiperinzulinémiás hipoglikémiák – amennyiben az exogén inzulin- és szulfonilurea-bevitel kizárható – esetében autonóm inzulintermeléssel számolhatunk, amit leggyakrabban inzulinóma okoz. Az inzulinómák ritkán extrapankraterikus elhelyezkedésűek is lehetnek (gyomor, duodenum vagy jejunum), illetve elvétve egy-egy egyéb szolid tumornál is

leírtak már inzulinszekréciót: például GIST, cervixkarcinóma vagy karcinoid tumor esetében is.¹²

Hiperinzulinémiával járnak ezen felül az igen ritka autoimmun etiológiájú szénhidrátanyagcsere-zavarok (inzulin autoimmun szindróma/Hirata-betegség, illetve B típusú inzulinrezisztencia) is, melyek szintén társulhatnak daganatos betegségekhez. Az előbbinél az inzulinmolekula, míg az utóbbinál az inzulinreceptor ellen termelődnek autoantitestek.¹⁶

Az alacsony inzulin- és C-peptid-szint mellett jelentkező alacsony vércukorértékekért a legtöbb daganatos betegnél a daganatsejtek által igen jelentős mennyiségben termelt IGF-2, pontosabban annak nagyobb molekulatömegű prekursora tehető felelőssé („nagy” IGF-2). Szoliter fibrózus tumorok kialakulásánál karakterisztikus és kötelező genetikai eltérés a 12-es kromoszóma hosszú karjának inverziója. Ennek hatására létrejön a idegi növekedési faktor indukálta protein A-t (NGFI-A) kötő NAB-2 fehérje és a STAT-6 fúziós génje, ami az azonos nevű kiméra protein felszaporodásán keresztül az IGF-2-gén fokozott expresszióját vonja maga után.¹⁷

A termelődő pre-pro-IGF-2 a szokásostól eltérő módon kerül feldolgozásra, nagyobb mennyiségben marad meg magasabb molekulatömegű, hibásan elkészült, kötőfehérjéhez kevésbé illeszkedő változata, ezáltal biológiai aktivitása is növekszik. Inzulinreceptorokon kifejezett aktiváló hatása révén gátolja a máj glükózkibocsátását, illetve az adipociták szabadzsírsav-termelését és fokozza a vázizomzat glükózfelvételét. Az IGF-2-többször ezen felül negatív visszacsatolás révén csökkenti a GH- és az IGF-1-szintet. Más esetekben bekövetkező hipoglikémiák esetén a GH-szint ezzel szemben az ellenregulációs mechanizmusok miatt gyakorlatilag mindig emelkedett lesz. Némelyik IGF-2-többszörrel bíró betegnél társuló hipokalémia, illetve akromegáliászerű elváltozások is jelentkezhetnek.^{6,17}

Szélsőséges irodalmi ritkaságként egyéb biológiaiilag aktív anyagok (IGF-1, szomatosztatin vagy GLP-1) túlermelődésének eredményeként kialakuló súlyos hipoglikémiás rosszulletekről szóló beszámolók is napvilágot láttak már néhány alkalommal. A hipoglikémia-szindrómák részben inzulin- vagy inzulinszerű aktivitás eredményei, részben azonban – például a szomatosztatin esetében – a bélből történő felszívódás, a hepatikus glükózkibocsátás csökkenésének eredményei.^{12,18}

Ritkán olykor a daganat növekedésével hozható közvetlen összefüggésbe a kialakuló anyagcserezavar: túlzott glükózfelhasználás vagy a máj masszív tumoros infiltrációja a kereslet-kínálat arányát súlyosan felborítva, míg a hipofízis vagy a mellékvese destrukciója primer vagy szekunder hipadrénián keresztül vezethetnek másodlagos módon hipoglikémiához, ám ez esetben nem beszélhetünk valódi paraneopláziáról.¹⁸

SPONTÁN HIPOGLIKÉMIÁK DIAGNOSZTIKUS MEGKÖZELÍTÉSE

Az igazolt Whipple-triász mellett spontán előálló alacsony vércukorszint további kivizsgálásakor végezhető legfontosabb vizsgálat az alacsony vércukorszint fennállásakor egyidejűleg levett szérumban inzulin- és C-peptid-szintjének meghatározása. Ezek emelkedése (amennyiben a külsőleg inzulin és inzulin-szekretagóg adás biztonsággal kizárható) leggyakrabban inzulinóma mellett szól. Emelkedett inzulinszint az előző részben említett igen ritka autoimmun megbetegedésekben is előfordulhat. Az inzulinómákkal és egyéb jóval ritkább extrapankreatikus inzulintermelő daganatokkal közleményünk nem foglalkozik részletesen.

Alacsony inzulin- és C-peptid-szint mellett bekövetkező hipoglikémia esetén – szepszis, egyéb fertőzések állapotát, illetve hormonális eltérések (primer hipadrénia, illetve szekunder hipadréniát okozó hipopituitarizmus) kizárását követően – paraneopláziás etiológia irányában is érdemes további diagnosztikus lépéseket tenni. Képalakító vizsgálatokkal a sokszor lappangva egészen nagy méretűvé fejlődő szolid terimékre derülhet fény a mellüregben, a hasüregben vagy retroperitoneálisan.¹⁷

Az IGF-2-mediált hipoglikémia laboratóriumi diagnosztikájában több nehézség adódik a mindennapokban. Egyfelől az IGF-2-szint meghatározása Magyarországon jelenleg a rutin klinikai gyakorlatban nem elérhető. Másfelől az esetek jelentős részében az immunesszék által detektált IGF-2-szint ilyen esetekben sem emelkedik meg, a nagy molekulatömegű IGF-2 pontos kimutatására experimentális körülmények között nyílnak csupán módok. A legtöbb közlemény éppen ezért elsődlegesen az IGF-2:IGF-1 arány meghatározását javasolja. Ez

3:1 feletti értéknél felveti a klinikai gyanút, míg a 10:1 feletti IGF-2:IGF-1 arány már diagnosztikusnak tartható a kórképre. Megjegyzendő, hogy mind a GH-, mind az IGF-1-szintek abszolút értékben is rendkívül alacsonyak a negatív visszacsatolás miatt.^{12,18}

KEZELÉSI LEHETŐSÉGEK

Ha erre a daganat elhelyezkedése, mérete és dignitása lehetőséget ad, teljes sebészi eltávolításra kell törekedni, ez az irodalmi adatok alapján mindig magával hozza a vércukorszintek normalizálódását is. Amennyiben valamilyen okból ez a lehetőség nem adott, úgy a tumor méretének, tömegének multimodális csökkentésétől (sebészi, intervenciós radiológiai, irradiációs vagy kemoterápiás) is hipoglikémia-mentesség remélhető a legtöbb esetben.¹⁹

A beavatkozások hatásának kifejlődéséig, illetve rossz állapotú, aktív onkológiai kezelésre valamilyen oknál fogva nem alkalmas betegnél gyógyszeres kezelések indítandók. A hipoglikémia azonnali konvencionális kezelési módzatain és étrendi módosításokon (étkezések gyakoriságának és mennyiségének növelése) túl IGF-2-mediált hipoglikémia esetén kortikoszteroidok, illetve rekombináns

GH alkalmazásával áll rendelkezésünkre viszonylag nagyobb mennyiségű pozitív klinikai tapasztalat. Szomatostatin-analógok közül az oktreotid alkalmazása nem bizonyult sikeresnek, ám a második generációs pazireotiddal egyre több pozitív közlemény lát napvilágot.^{17,19,20}

A glükokortikoidok bizonyítottan csökkentik a tumor-sejtekben a nagy IGF-2 termelődését, növelik a hepatikus glükoneogenezist, a lipolízist, illetve inzulinrezisztenciát okozva a perifériás glükózfelvételt is csökkentik.^{6,21}

ZÁRÓ GONDOLATOK

Paraneopláziás hipoinzulinémiás hipoglikémiát szövettanilag benignus és malignus daganatok egyaránt okozhatnak. A kórosan alacsony vércukorszintért szinte mindig a daganat által termelt IGF-2 (pontosabban annak nagyobb molekulatömegű, elégtelenül processzált prekurzora) felelős. Sikeres és maradéktalan sebészi eltávolítással mind onkológiailag, mind metabolikusan teljes gyógyulás remélhető. Egyéb esetekben (mint bemutatott esetünkben is látható volt) tüneti vércukoremelő terápia mellett kortikoszteroidok, illetve rekombináns GH adása, esetleg pazireotid javasolható jelenlegi ismereteink alapján.

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

GH: növekedési hormon (growth hormone); **IGF:** inzulinszerű növekedési faktor (insulin-like growth factor); **STAT-6:** jelátalakító és transzkripció aktivátor-6 (signal transducer and activator of transcription 6)

IRODALOMJEGYZÉK

- Nadler WH: Hepatogenic hypoglycemia associated with primary liver cell carcinoma. Arch Intern Med 1929; 44(5): 700. doi:10.1001/archinte.1929.00140050077007
- Elliot CA: Hepatic hypoglycemia associated with primary liver cell carcinoma. Trans Assoc Am Physicians. 1929; 44: 121-126.
- Doeg KW: Fibro-sarcoma of the mediastinum. Ann Surg 1930; 92(5): 955-960.
- Potter RP: Intrathoracic tumors. Case report. Radiology 1930; 14(1): 60-61. doi:10.1148/14.1.60
- Baldwin R: Hypoglycemia associated with fibrosarcoma of mediastinum. Review of Doege's patient. Ann Surg 1964; 160(6): 975-977. doi:10.1097/00000658-196412000-00006
- Dynkevich Y, Rother KI, Whitford I, et al.: Tumors, IGF-2, and hypoglycemia: insights from the clinic, the laboratory, and the historical archive. Endocrine Reviews 2013 34 798-826. doi:10.1210/er.2012-1033
- Megyesi K, Kahn CR, Roth J, et al.: Hypoglycemia in association with extrapancreatic tumors: demonstration of elevated plasma NSILA-s by a new radioreceptor assay. J Clin Endocrinol Metab 1974; 38(5): 931-934. doi:10.1210/jcem-38-5-931
- Halmos T: A felnőttkori spontán hypoglykaemiás tünetegyüttes. Medicina, Budapest, 1977.
- Kecskés L, Fazekas T, Száva J, et al.: Műtétrel gyógyított hypoglykaemiát okozó mellkasi mesenchymalis tumor (Doege-Potter syndroma). Orv Hetil 1979; 120(41): 2501-2503.

10. Kas J, Csekeő A, Fehér C, et al.: Doege–Potter-szindróma a mellhártya óriás malignus szoliter fibrosus tumorával. *Orv Hetil* 2018; 159(4): 149–153. doi:10.1556/650.2018.30925
11. Pelosof LC, Gerber DE: Paraneoplastic syndromes: An approach to diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2010; 85(9): 838–854. doi:10.4065/mcp.2010.0099
12. Bodnar TW, Acevedo MJ, Pietropaolo M: Management of non-islet-cell tumor hypoglycemia: a clinical review. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(3): 713–722. doi:10.1210/jc.2013-3382
13. Pincelli AI, Perotti M, Massariello F, et al.: A rare diagnosis after the fall of a 96-year-old woman: Doege-Potter syndrome. *Curr Aging Sci* 2019; 11(3): 195–200. doi:10.2174/1874609812666181205142247
14. de Pinieux G, Pasquali S, Karanian M, et al.: Nationwide incidence of sarcomas and connective tissue tumors of intermediate malignancy over four years using an expert pathology review network. *PLoS One* 2021; 16(2): e0246958. doi:10.1371/journal.pone.0246958
15. Ghanim B, Hess S, Bertoglio P, et al.: Intrathoracic solitary fibrous tumor – an international multicenter study on clinical outcome and novel circulating biomarkers. *Sci Rep* 2017; 7: 12557. doi:10.1038/s41598-017-12914-2
16. Lupsa BC, Chong AY, Cochran EK, et al.: Autoimmune forms of hypoglycemia. *Medicine* 2009; 88(3): 141–153. doi:10.1097/MD.0b013e3181a5b42e
17. Soumerai TE, Cabot RC, Rosenberg ES, et al.: Case 20-2023: A 52-year-old man with a solitary fibrous tumor and hypoglycemia. *N Engl J Med* 2023; 388(26): 2467–2477. doi:10.1056/NEJMcpc2300899
18. Iglesias P, Díez JJ: Management of endocrine disease: A clinical update on tumor-induced hypoglycemia. *Eur J Endocrinol* 2014; 170(4): R147–R157. doi:10.1530/EJE-13-1012
19. Vu A, Chik C, Kwong S: IGF-2-mediated hypoglycemia: a case series and review of the medical therapies for refractory hypoglycemia. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2024; 2024(1): 23-0089. doi:10.1530/EDM-23-0089
20. Siddiqui M, Vora A, Ali S, et al.: Pasireotide: A novel treatment for tumor-induced hypoglycemia due to insulinoma and non-islet cell tumor hypoglycemia. *J Endocr Soc* 2021; 5(1): bvaa171. doi:10.1210/jendso/bvaa171
21. Karamanolis NN, Kounatidis D, Vallianou NG, et al.: Paraneoplastic hypoglycemia: An overview for optimal clinical guidance. *Metabol Open* 2024; 23: 100305. doi:10.1016/j.metop.2024.100305
22. 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): 491–498. doi:10.1046/j.1365-2265.1998.00564.x