




Hipoglucemia en un paciente con tumor fibroso solitario pleural y respuesta a pasireotide

Hypoglycemia in a patient with pleural solitary fibrous tumor and response to pasireotide

Hipoglicemia em paciente com tumor fibroso solitário pleural e resposta ao pasireotida

Elizabeth Videla^{1,2}, Pablo Ferrada¹, Jorge Miller¹,
 Eduardo Torres¹, Analía Alvarez¹, Javier Herrera¹, Bertha de la Torre¹

DATOS DE AUTORES

1. Hospital Central de Mendoza. Mendoza, Argentina.
2. Mail de contacto: elizabeth.videla92@gmail.com

Recibido: 2024-02-29 Aceptado: 2024-09-09

 DOI: <http://dx.doi.org/10.31053/1853.0605.v82.n1.44424>



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

©Universidad Nacional de Córdoba



Hipoglucemia en un paciente con tumor fibroso solitario pleural y respuesta a pasireotide

CONCEPTOS CLAVE.

¿Qué se sabe sobre el tema?

La hipoglucemia es un cuadro clínico potencialmente grave, multifactorial. Dentro de las causas menos frecuentes se encuentra aquella secundaria a tumores de células no islote.

¿Qué aporta este trabajo?

La hipoglucemia secundaria a tumor de células no islote es un cuadro clínico de baja prevalencia y de tratamiento limitado según los reportes bibliográficos. Presentamos este caso por su baja frecuencia y por haber recibido tratamiento con pasireotide.

Divulgación

La hipoglucemia es un cuadro clínico potencialmente grave que obliga a estudiar la etiología de forma multidisciplinaria, aquella asociada a tumores de células no islote (NICTH de sus siglas en inglés “Non - islet cell tumor hypoglycemia”) es una entidad poco frecuente que suele mejorar o remitir con tratamiento quirúrgico. En casos que esto no es posible el tratamiento con análogos de somatostatina es una opción a considerar.



Hipoglucemia en un paciente con tumor fibroso solitario pleural y respuesta a pasireotide

Resumen

Palabras clave:

hipoglucemia; pleura;
neoplasia

Introducción: la hipoglucemia es una condición clínica usual y multifactorial. Una causa poco frecuente es la asociada a tumores de célula no islote. **Objetivo:** comunicar nuestra experiencia sobre manejo de hipoglucemias severas en un paciente con tumor fibroso solitario pleural y su respuesta a pasireotide. **Caso clínico:** paciente de 63 años de edad con antecedentes de glomerulonefritis, hipotiroidismo, hipertensión arterial y diagnóstico de un año de evolución de tumor fibroso solitario pleural. Derivado a endocrinología por hipoglucemias desde hace 6 meses. Se constataron rasgos acromegaloides. **Laboratorio:** Hto 36%, Hb 11.9 g/dl, GB 3570/mm³ (Eo 2%, Ba2%, Bac 4%, NS 36%, Li 30%, Mo 14% metamielocitos 1%, mielocitos 11%), plaquetas 120000/mm³, VSG 10 mm, PCR 9 mg/L, TP 114%, TTPK 25 seg, glucemia 57 mg/dL, función renal, hepatograma y perfil lipídico sin particularidades. IGF-1 84 ng/ml (VR 57 - 188), péptido C 0.10 ng/ml (VR 1.10 - 4.40), somatotrofina 0.98 ng/ml (VR hasta 2.5) e insulina basal 0.4 uU/ml (VR 2.6 - 24). No se dispone de medición de IFG-2 en Argentina. En TC de tórax presentaba tumor pleural de 13 cm de extensión. Sin posibilidades de resección quirúrgica y sin respuesta a quimioterapia. Se inicia tratamiento con infusión de dextrosa 25%, dexametasona, pasireotide con buena respuesta. El paciente falleció por complicación infecciosa. **Conclusión:** el pasireotide podría ser una alternativa terapéutica ante casos no candidatos a cirugía o refractarios a otro tratamiento médico.



Hypoglycemia in a patient with pleural solitary fibrous tumor and response to pasireotide

Abstract

Keywords:

hypoglycemia;
pleural cavity;
neoplasm

Introduction: hypoglycemia is a common and multifactorial clinical condition. A rare cause is that associated with non-islet cell tumors. **Objective:** to report our experience on the management of severe hypoglycemia in a patient with solitary pleural fibrous tumor and his response to pasireotide. **Clinical case:** 63-year-old patient with a history of glomerulonephritis, hypothyroidism, arterial hypertension and a one-year diagnosis of solitary pleural fibrous tumor. Referred to endocrinology due to hypoglycemia for 6 months. Acromegaloïd features were confirmed. **Laboratory:** Hct 36%, Hb 11.9 g/dl, GB 3570/mm³ (Eo 2%, Ba2%, Bac 4%, NS 36%, Li 30%, Mo 14% metamyelocytes 1%, myelocytes 11%), platelets 120,000 /mm³, ESR 10 mm, CRP 9 mg/L, TP 114%, TTPK 25 sec, blood glucose 57 mg/dL, renal function, hepatogram and lipid profile without particularities. IGF-1 84 ng/ml (VR 57 - 188), C-peptide 0.10 ng/ml (VR 1.10 - 4.40), somatotropin 0.98 ng/ml (VR up to 2.5) and basal insulin 0.4 uU/ml (VR 2.6 - 24) . IFG-2 measurement is not available in Argentina. A chest CT showed a pleural tumor measuring 13 cm. Without possibilities of surgical resection and without response to chemotherapy. Treatment was started with infusion of 25% dextrose, dexamethasone, pasireotide with good response. The patient died due to an infectious complication. **Conclusion:** pasireotide could be a therapeutic alternative in cases that are not candidates for surgery or refractory to other medical treatment..



Hipoglicemia em paciente com tumor fibroso solitário pleural e resposta ao pasireotida

Resumo

Palavras-chave:

hypoglycemia;
pleural cavity;
neoplasm

Introdução: a hipoglicemia é uma condição clínica comum e multifatorial. Uma causa rara é aquela associada a tumores de células não-ilhotas. **Objetivo:** relatar nossa experiência no manejo da hipoglicemia grave em paciente com tumor fibroso pleural solitário e sua resposta ao pasireotida. **Caso clínico:** Paciente de 63 anos com história de glomerulonefrite, hipotireoidismo, hipertensão arterial e diagnóstico de tumor fibroso pleural solitário há um ano. Encaminhada à endocrinologia por hipoglicemia há 6 meses. Características acromegalóides foram confirmadas. **Laboratório:** Hct 36%, Hb 11,9 g/dl, GB 3570/mm³ (Eo 2%, Ba2%, Bac 4%, NS 36%, Li 30%, Mo 14% metamielócitos 1%, mielócitos 11%), plaquetas 120.000 /mm³, VHS 10 mm, PCR 9 mg/L, TP 114%, TTPK 25 seg, glicemia 57 mg/dL, função renal, hepatograma e perfil lipídico sem particularidades. IGF-1 84 ng/ml (VR 57 - 188), peptídeo C 0,10 ng/ml (VR 1,10 - 4,40), somatotropina 0,98 ng/ml (VR até 2,5) e insulina basal 0,4 uU/ml (VR 2,6 - 24). A medição do IFG-2 não está disponível na Argentina. A tomografia computadorizada de tórax mostrou tumor pleural medindo 13 cm. Sem possibilidades de ressecção cirúrgica e sem resposta à quimioterapia. O tratamento foi iniciado com infusão de dextrose 25%, dexametasona, pasireotida com boa resposta. O paciente faleceu devido a uma complicação infecciosa. **Conclusão:** o pasireotida pode ser uma alternativa terapêutica em casos não candidatos à cirurgia ou refratários a outro tratamento médico.



Introducción

La hipoglucemia es una condición clínica usual observada durante el tratamiento de diabetes mellitus o secundaria a desórdenes endocrinológicos. Una causa poco frecuente es la hipoglucemia asociada a tumores de células no islote (NICTH de sus siglas en inglés non - islet cell tumor

hypoglycemia), con escasos reportes en la literatura, de diagnóstico dificultoso y tratamiento de alta complejidad.

A continuación, presentamos un paciente con diagnóstico de síndrome NICTH y la respuesta a tratamiento con pasireotida.

Materiales y métodos

Paciente masculino de 63 años con antecedentes de glomerulonefritis (de etiología desconocida diagnosticada a los 40 años), hipotiroidismo primario (tratado con levotiroxina 175 µg/día), hipertensión arterial (tratado con valsartán 80 mg/día), tabaquismo (carga tabáquica de 42 paquetes/año) y alergia al iodo. Además, presenta un diagnóstico de tumor fibroso solitario de pleura con aproximadamente un año de evolución, con dimensiones de aproximadamente 13 cm de diámetro anteroposterior, 11 cm de diámetro transversal y una longitud craneocaudal cercana a los 13 cm. Realizó tratamiento con pazopanib con respuesta incompleta, por lo que se rotó a tratamiento de segunda línea con gemcitabina y docetaxel.

El paciente fue remitido al servicio de Endocrinología debido a hipoglucemias severas de 6 meses de evolución. Estas hipoglucemias no seguían un patrón horario definido ni estaban asociadas con los períodos pre ni posprandiales. Durante el examen físico, se observaron discretos rasgos faciales acromegaloides (Foto 1) y múltiples hematomas causados por caídas secundarias a episodios de hipoglucemia.



Foto 1: imagen comparativa de foto actual (derecha) con respecto a cuatro años previos (izquierda).

Tabla 1

Hematocrito	36%	(VN 40-54%)
Hemoglobina	11,9 g/dL	(VN 13,0 – 18,0 g/dl)
Glóbulos blancos	3750/mm ³	(VN 5000 – 10000/mm ³)
Plaquetas	120000/mm ³	(VN 150.000 - 400.000/mm ³)
VSG	10 mm	(VN hasta 10 mm)
PCR	9 mg/L	(VN 0,0 – 5,0 mg/L)
TP	114%	(VN 70 – 120%)
TTPK	25 seg	(VN 24 – 36 seg)
Glucemia	0,57 g/L	(VN 0,7 – 1,1 g/L)
Uremia	0,15 g/L	(VN 0,17 - 0,48 g/L)
Creatinina	5,28 mg/L	(VN 7,00 – 12,00 mg/L)
Natremia	139 mEq/L	(VN 135 – 145 mEq/L)
Kalemia	2,7 mEq/L	(VN 3,5 - 5,1 mEq/L)

En la Tabla 1 se presentan los resultados de laboratorio observados al momento de evaluación. (Tabla 1).



Se realizó una tomografía computarizada (TC) de tórax que evidenció un derrame pleural leve a moderado en el lado izquierdo. En la base pulmonar izquierda, en la región paracardíaca, se observó

material heterogéneo sólido sin un plano de separación definido con el pericardio ni la pleura, lo cual es compatible con el tumor fibroso solitario descrito (Figura 1).

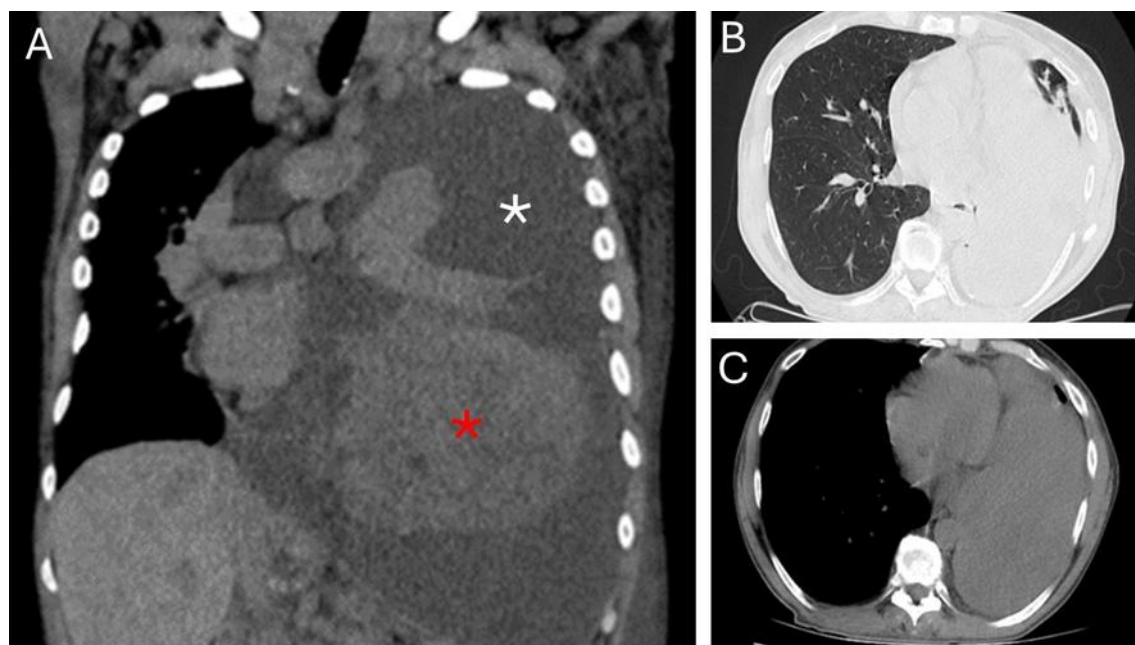


Figura 1. Tomografía axial computarizada de tórax: derrame pleural (asterisco blanco) y tumor fibroso solitario pleural (asterisco rojo). No se pudieron obtener imágenes contrastadas debido al antecedente de alergia al yodo. A. Corte coronal. B. Corte axial ventana pulmonar. C. Corte axial ventana abdomen.

Se solicitaron estudios adicionales, obteniendo los siguientes resultados: IGF-1: 84 ng/ml (rango normal: 57 - 188), péptido C: 0.10 ng/ml (rango normal: 1.10 - 4.40), somatotrofina (GH): 0.98 ng/ml (rango normal: hasta 2.5), insulina basal: 0.4 μ UI/ml (rango normal: 2.6 - 24), cortisol sérico: 17 μ g/dl (rango normal 6-10hs: 6.24 - 18), con cuerpos cetónicos negativos. No se dispone de medición de IFG-2 en Argentina. Se completa laboratorio específico obteniendo IGF-1: 84 ng/ml (VN 57 - 188), péptido C: 0.10 ng/ml (VN 1.10 - 4.40), somatotrofina (GH): 0.98 ng/ml (VN hasta 2.5), insulina basal: 0.4 uU/ml (VN 2.6 - 24), cortisol sérico: 17 μ g/dl (VN 6-10hs 6.24 - 18), cuerpos cetónicos negativos. No se dispone de medición de IFG-2 en Argentina.

Se decidió la internación para estudio y tratamiento. Fue evaluado por un equipo multidisciplinario, que incluyó especialistas en clínica Médica, Neumonología, Cirugía De Tórax, Oncología, Nutrición y Endocrinología. Se determinó que no era

candidato para resolución quirúrgica de la lesión pleural, por lo que se continuó con tratamiento médico. Se observó una leve mejoría en el control glucémico con la administración endovenosa de dextrosa (infusión continua de dextrosa al 25%) y una dieta rica en carbohidratos, complementada con suplementos dietarios (aporte de 46.8 gramos de carbohidratos por día vía oral). Por tal motivo, decidió iniciar dexametasona con una dosis en aumento gradual hasta alcanzar los 12 mg por día, además de utilizar pasireotide a una dosis mensual de 60 mg por vía intramuscular profunda. Se explicó tanto al paciente como a su familia la escasa evidencia reportada en estos casos, obteniendo su consentimiento informado. El paciente presentó una franca mejoría en el control glucémico (Figura 2). Se llevó a cabo un seguimiento durante 3 meses, durante los cuales se administró pasireotide cada 28 días, sin que se presentaran complicaciones.

Resultados

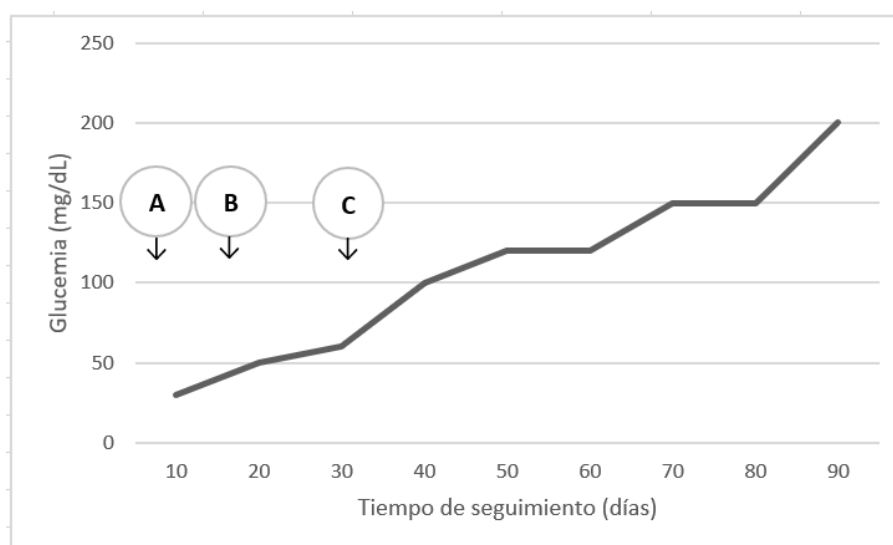


Figura 2. Curva Evolución de la glucemia en el tiempo según tratamientos administrados. de glucemia. (A) Inicio de tratamiento con dextrosa al 25% (regular respuesta). (B) Tratamiento con dextrosa 25% asociado a dexametasona 8 12 mg/día. (C) Inicio de pasireotide.

Durante el seguimiento, el paciente fue ingresado por shock séptico secundario a neumonía adquirida en la comunidad. Lamentablemente, su estado de salud empeora y fallece por complicaciones asociadas.



Discusión

Presentamos el caso de un hombre de 63 años con diagnóstico de tumor fibroso pleural sin evidencia de compromiso a distancia, quien presentaba hipoglucemias severas. Se observó una disminución en los niveles de hormona de crecimiento (GH), mientras que los niveles de IGF-1 estaban dentro del rango normal y el péptido C estaba disminuido. Debido a la sospecha de secreción de IGF-2, se inició tratamiento con pasireotide, el cual mostró una buena respuesta en el paciente.

La hipoglucemia en pacientes no diabéticos es poco frecuente, y las manifestaciones clínicas, tanto autonómicas como neuroglucopénicas, suelen aparecer con valores de glucemia generalmente menores a 55 mg/dl. Para confirmar el diagnóstico, es importante seguir la triada de Whipple, que incluye signos y síntomas de hipoglucemia, una concentración reducida de glucosa en sangre y la resolución de los síntomas después de restablecer los niveles de glucemia. La evaluación inicial debe incluir una historia clínica detallada que abarque antecedentes personales, el uso de medicación habitual (incluyendo hipoglucemiantes orales e insulina) y cualquier pérdida de peso reciente. Además, se deben realizar pruebas para medir la glucemia plasmática, insulinemia, péptido C, 3 β -hidroxibutirato o cuerpos cetónicos, y se debe evaluar la presencia de sulfonilureas. También es importante descartar insuficiencia suprarrenal, hepática y renal utilizando los métodos disponibles en cada centro de atención (Tabla 2).

Tabla 2. Causas de hipoglucemia.

Paciente con diabetes mellitus u otra comórbida
1. Drogas: insulina, secretagogos de insulina, alcohol, otras (fenitoína, litio).
2. Enfermedades sistémicas: fallo hepático, renal o cardíaco, sepsis, desnutrición.
3. Deficiencia hormonal: cortisol, glucagón y epinefrina.
4. Tumores de células no islote.
Paciente aparentemente sano
1. Hiperinsulinismo endógeno: insulinoma, nesidioblastosis, bypass gástrico, anticuerpos anti insulina o receptor de insulina).
2. Administración accidental de insulina.
3. Hipoglucemia maligna.

La NICTH es un síndrome paraneoplásico que se encuentra en el contexto de una amplia variedad de tumores, tanto benignos como malignos. Constituye una causa poco frecuente de hipoglucemia que requiere una evaluación exhaustiva de este síntoma (Tabla 2). Cuando el tumor se localiza en el tórax, se conoce como síndrome de Doege-Potter. Este síndrome fue descrito por separado por Karl Doege y Roy Potter en 1930, en un paciente con un tumor fibroso en el mediastino que presentaba hipoglucemia ^(1,8,9). Dado que en Argentina no se dispone de dosaje de IGF-2, decidimos no utilizar este término como diagnóstico principal para nuestro paciente. Según informes de Bodnar TW y col., e Igarashi y col., se han identificado alrededor de 290 casos en la literatura ^(2,11).

Dentro de los mecanismos fisiopatológicos implicados en el desarrollo de hipoglucemias, a lo largo de la historia se ha considerado la presencia de masas tumorales de gran tamaño que consumen grandes cantidades de glucosa, así como la destrucción adrenal, hepática o hipofisaria causada



por tumores. Además, se han observado alteraciones en las vías metabólicas de la gluconeogénesis, o en este caso, la sobreproducción de factores similares a la insulina, como el IGF-2, el pro-IGF-2, o en menor medida el IGF-1. Estos péptidos se unen al receptor de insulina tipo A o B, lo que desencadena la señalización de crecimiento tumoral e hipoglucemia a través de distintas vías ^(1,4,12,13), así como la unión a sus respectivos receptores. Asimismo, este aumento en los niveles de IGF-1, IGF-2 y pro-IGF-2 provoca una disminución en la secreción de GH e insulina endógena debido a la retroalimentación negativa ^(5,10,13). Por otra parte, se ha reportado una asociación con rasgos acromegaloides debido al efecto somático de estas moléculas ^(3,4). El diagnóstico se establece mediante la medición de los niveles de IGF-1 e IGF-2, descartando otras causas de hipoglucemia previamente mencionadas. Por lo general, se observa una disminución en los niveles de IGF-1, mientras que los niveles de IGF-2 pueden encontrarse dentro del rango normal o ligeramente elevados ^(6, 7). La relación IGF-1/IGF-2 se encuentra aumentada (un valor normal hasta 3) ⁽¹⁴⁾. Finalmente, se deben realizar estudios de imágenes necesarios para localizar la neoplasia.

El tratamiento definitivo implica la extirpación del tumor productor de IGF-2, lo que generalmente conlleva a una alta tasa de curación en relación con las hipoglucemias ^(2, 4, 10, 11).

Sin embargo, si la extirpación del tumor no es factible, existen otras alternativas como el citorreducción, embolización, radioterapia y tratamiento médico.

Para el manejo de la NICTH en la actualidad, se utilizan varias opciones terapéuticas. Estas incluyen una dieta rica en carbohidratos, glucocorticoides, administración de hormona de crecimiento recombinante (GH), diazóxido y análogos de somatostatina ^(1, 4, 11, 13). Se han reportado casos de tratamiento con octreotide. Este medicamento se utiliza debido a su efecto hiperglucemiante, que se deriva de la inhibición de la insulina, la retardación de la absorción intestinal de glucosa y el aumento de la producción de la proteína de unión a la IGF-1 (IGFBP-1) ⁽¹⁰⁾. Sin embargo, la respuesta puede

variar dependiendo de la presencia de receptores de somatostatina en el tumor ⁽¹⁾. En el caso del paciente presentado, no se utilizó GH recombinante debido a la extensión tumoral al momento del diagnóstico, y el diazóxido no fue una opción terapéutica considerada debido a su falta de disponibilidad. El pasireotide, un ligando de los receptores de somatostatina dirigido a múltiples receptores se caracteriza por una mayor afinidad hacia el receptor de somatostatina tipo 5 que hacia el tipo 2, a diferencia de los análogos de somatostatina de primera generación. Debido al perfil de unión más amplio, una de las consecuencias de este mayor perfil es el aumento de los niveles de glucosa en sangre en algunos pacientes. Siddiqui y col. ⁽⁶⁾ describieron, por primera vez en 2021, un caso de NICTH tratado con pasireotide. Se trató de un paciente de 72 años con carcinoma hepatocelular, quien recibió pasireotide (40 mg/mes intramuscular) con una notable mejoría en las hipoglucemias, que fueron monitorizadas con un sensor glucémico continuo. Sin embargo, se necesita mayor evidencia para determinar su efectividad ⁽¹⁵⁾.

Conclusión

La NICTH es una entidad poco frecuente que requiere una alta sospecha clínica y un enfoque de manejo multidisciplinario. Aunque se considera necesario un mayor número de casos reportados para establecer la eficacia del tratamiento, el pasireotide podría ser considerado como una alternativa terapéutica en casos en los que la cirugía no sea una opción viable o en pacientes refractarios a otros tratamientos médicos.



Bibliografía

1. Bodnar TW, Acevedo MJ, Pietropaolo M. Management of non-islet-cell tumor hypoglycemia: A clinical review. *J Clin Endocrinol Metab*. March 2014, 99(3):713-722. doi:10.1210/jc.2013-3382.
2. Campos M R, González L R, Saldías F R, Klaassen P R, Alarcón C E. Síndrome de Doege-Potter: hipoglicemia secundaria a tumor fibroso solitario de la pleura [Doege-Potter syndrome: hypoglycemia secondary to solitary fibrous tumor of the pleura. Report of one case]. *Rev Med Chil*. 2012 Mar;140(3):353-7. Spanish. doi: 10.4067/S0034-98872012000300011-
3. De Los Santos-Aguilar RG, Chávez-Villa M, Contreras AG, García-Herrera JS, Gamboa-Domínguez A, Vargas-Sánchez J, Almeda-Valdes P, Reza-Albarrán AA, Iñiguez-Ariza NM. Successful multimodal treatment of an IGF2-producing solitary fibrous tumor with acromegaloid changes and hypoglycemia. *J Endocr Soc*. 2019 Jan 8;3(3):537-543. doi: 10.1210/js.2018-00281
4. Dynkevich Y, Rother KI, Whitford I, Qureshi S, Galiveeti S, Szulc AL, Danoff A, Breen TL, Kaviani N, Shanik MH, Leroith D, Vigneri R, Koch CA, Roth J. Tumors, IGF-2, and hypoglycemia: insights from the clinic, the laboratory, and the historical archive. *Endocr Rev*. 2013 Dec;34(6):798-826. doi: 10.1210/er.2012-1033-
5. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, Heller SR, Montori VM, Seaquist ER, Service FJ. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. March 2009, 94(3):709-728. doi: 10.1210/jc.2008-1410
6. Vora A, Ali S, Abramowitz J, Mirfakhraee S. Pasireotide: A Novel Treatment for Tumor-Induced Hypoglycemia Due to Insulinoma and Non-Islet Cell Tumor Hypoglycemia. *J Endocr Soc*. 2020 Nov 5;5(1):bvaa171. doi: 10.1210/jendso/bvaa171.
7. Ma RC, Tong PC, Chan JC, Cockram CS, Chan MH. A 67-year-old woman with recurrent hypoglycemia: non-islet cell tumour hypoglycemia. *CMAJ*. 2005 Aug 16; 173(4): 359-361. doi: 10.1503/cmaj.050422
8. Doege KW. Fibro – sarcoma of the mediastinum. *Ann Surg*. 1930 Nov;92(5):955-60. PMID: 17866430
9. Potter RP. Intrathoracic tumors case report. *Radiology*. 1930. Jan 14, (1). doi:10.1148/14.1.60
10. Matsumoto S, Yamada E, Nakajima Y, Yamaguchi N, Okamura T, Yajima T, Yoshino S, Horiguchi K, Ishida E, Yoshikawa M, Nagaoka J, Sekiguchi S, Sue M, Okada S, Fukuda I, Shirabe K, Yamada M. Late-onset non-islet cell tumor hypoglycemia: A case report. *World J Clin Cases* 2021 Jan 6; 9(1): 163-169 doi: 10.12998/wjcc.v9.i1.163
11. Igarashi Y, Hirukawa H, Nakano T, Morimoto Y, Fukuda S, Tada T. Well-differentiated liposarcoma causing non-islet cell tumor hypoglycemia. *Int Cancer Conf J*. 2022 Apr 20;11(3):210-214. doi: 10.1007/s13691-022-00550-1.
12. Zhou Z, Wei W, Tu J, Jiang Q. Non-islet cell tumor hypoglycemia caused by breast tumor: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Dec 3;100(48):e27889. doi: 10.1097/MD.00000000000027889.
13. Abdulhadi B, Anastasopoulou C, Lekprasert P. Tumor-Induced Hypoglycemia: An Unusual Case Report and Review of Literature. *AACE Clin Case*



Rep. 2020 Dec 28;7(1):80-83. doi: 10.1016/j.aace.2020.11.002.

14. 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 Mar 1;2024(1):23-0089. doi: 10.1530/EDM-23-0089
15. Mohamed F, Raal FJ. Unraveling the Whipple Triad: Non-Islet Cell Tumor-Induced Hypoglycemia. *JCEM Case Rep.* 2024 Jan 27;2(2):luae006. doi: 10.1210/jcemcr/luae006.

**Conflicto de interés:**

Ninguno.

Limitaciones de responsabilidad

La responsabilidad de esta publicación es de los autores.

Fuentes de apoyo

No posee.

Originalidad

Este artículo es original y no ha sido enviado para su publicación a otro medio de difusión científica en forma completa ni parcialmente.

Cesión de derechos

Quienes participaron en la elaboración de este artículo, ceden los derechos de autor a la Universidad Nacional de Córdoba para publicar en la Revista de la Facultad de Ciencias Médicas de Córdoba y realizar las traducciones necesarias al idioma inglés.

Contribución de los autores

Quienes participaron en la elaboración de este artículo, han trabajado en la concepción del diseño, recolección de la información y elaboración del manuscrito, haciéndose públicamente responsables de su contenido y aprobando su versión final.