

Glükózszenzitív insulinoma mérsékelten emelkedett széruminzulinszinttel, eltávolítása után is fennmaradó epilepsziás rohamokkal

Soós Zsuzsanna dr.¹ ■ Czégeni Anna dr.¹ ■ Salamon Ferenc dr.¹
Salamon Mónika dr.¹ ■ Kenessey István dr.³
Folyovich András dr.² ■ Tihanyi Tibor dr.⁴ ■ Winkler Gábor dr.^{1, 5}

Szent János Kórház, ¹II. Belgyógyászat-Diabetológia,

²Neurológiai Osztály, Budapest

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, ³II. Patológiai Intézet, ⁴I. Sebészeti Klinika, Budapest

⁵Miskolci Egyetem, Egészségügyi Kar, Elméleti Egészségtudományi Tanszék, Miskolc

Az insul(in)oma a pancreas béta-sejtjeitől kiinduló, túlnyomórészt szoliter, máskor többgócú vagy más endokrin daganatokkal együtt előforduló, rendszerint kisméretű tumor. Bár felismerése típusos esetben, a Whipple-triász révén, nem különösebben nehéz feladat, mérsékelten emelkedett vagy a normális tartományba eső széruminzulinszint esetén, illetve konvulzív anamnézisű betegen diagnosztikus gondot okozhat. Nyolcvanegy éves nőbetegünk esetének bemutatásával a kórismezés buktatóira kívánjuk felhívni a figyelmet. Az eset érdekessége, hogy a beteg epilepsziás roszullétei a képkötő és funkcionális diagnosztikai módszerekkel felismert daganat eltávolítását követően is fennmaradtak, noha sem tumorrecidíva vagy residuum, sem az epilepszia hátterében álló morfológiai eltérés nem volt igazolható. A konvulziók perzisztálása hátterében vascularis tényezők mellett felvethető a hypoglykaemiás epizódok során termelődött excesszív glutamát citotoxikus, az idegsejtek apoptózisát okozó hatása is.

Orv. Hetil., 2013, 154, 69–73.

Kulcsszavak: insulinoma, éhezési teszt, képkötő vizsgálatok, elkülönítő diagnosztika

A case of glucose-sensitive insulinoma accompanied by slightly elevated serum insulin levels and persisting convulsions after the surgically removed neuroendocrine tumor

Insul(in)oma is a usually solitary or, in some cases, multifocal tumor of pancreatic beta cells. It may be a component of multiple endocrine neoplasia type 1. or von Hippel-Lindau syndrome. In typical forms the diagnosis – based on the Whipple triad – is simple, however, it may be difficult to recognize in cases with near normal or only slightly elevated serum insulin levels, as well as in patients with known convulsive episodes. With the case presentation of an 81-year-old woman the authors draw attention to the pitfalls of the correct diagnosis. A special feature of the presented case is that convulsions persisted after surgical removal of the pancreatic neuroendocrine tumor verified with functional and imaging methods. Recurrent or residual tumor was not found, and morphological damage of the brain was absent. In the background of the continuing convulsions cerebrovascular alterations as well as the cytotoxic effect of the hypoglycemia-induced excessive glutamate production can be postulated.

Orv. Hetil., 2013, 154, 69–73.

Keywords: insulinoma, fasting test, imaging methods, differential diagnosis

(Beérkezett: 2012. november 1.; elfogadva: 2012. november 23.)

Rövidítések

CT = komputertomográfia, EEG = elektroencefalográfia; GM = (grand mal) nagy roham; MEN = multiplex endokrin neoplasia; OGTT = (oral glucose tolerance test) orális cukorterhelés; SE = Semmelweis Egyetem; T2DM = 2-es típusú diabetes mellitus

Az insul(in)oma a pancreas béta-sejtjeiből kialakuló, többnyire benignus, túlnyomórészt szoliter – ritkábban MEN-1 vagy von Hippel–Lindau-szindróma részeként, más endokrin neoplasiákkal társultan előforduló –, rendszerint kisméretű tumor, amelyet klasszikus formájában a Whipple-triász tünete (éhezés vagy fizikai tevékenység hatására kialakuló sympathoadrenergias/neuroglykopeniás panaszok, alacsony, <2,5 mmol/l-es vércukorszint, glükóz bevitelére rendeződő állapot) jellemez [1]. Az esetek egy részében az insulinoma gyanúját keltő megbetegedés lappangva, tünete szegényen, máskor konvulziókkal vagy éppen epilepsziás anamnézisű betegen jelentkezik [2], s csak részletes kivizsgálás derít fényt a háttérben álló alapbetegsége. Sok a félreértés a kórismezéshez ajánlott vizsgálatok értékelése tekintetében is, különösen a széruminzulin-, illetve C-peptid-szint alakulása lehet megtévesztő, megnehezítve a kórkép elkülönítését kezdődő cukorbetegségtől, funkcionális hyperinsulinaemiától vagy iatrogen gyógyszerhatástól. A kórismezés buktatóira kívánjuk felhívni a figyelmet az alább ismertetendő esetünkkel.

Esetismertetés

A 81 éves, jó általános állapotú nőbetegünket házi orvosra irányította diabetes-szakrendelésünkre gyakori hypoglykaemiás epizódok, következményes eszméletvesztés és epilepsziás rohamok miatt. Korábbi anamnézisében magasvérnyomás-betegség szerepel, egy évvel korábban csípőízületi gyulladás miatt egy hónapos metilprednisonkezelésben részesült. A szteroidot leépítették, nem szteroid típusú gyulladáscsökkentőt (meloxicam) vezettek be. A szteroid elhagyását követően kezdődtek eszméletvesztéssel járó rosszulletei, két alkalommal típusos epilepsziás nagy rohama (grand mal: GM) is volt. EEG több alkalommal készült, epilepsziára utaló körjelző eltérés nem volt igazolható. Rosszulletei alatt rendszeresen alacsony vércukorszintet észleltek, s noha a beteg állapota a vércukorszint rendezésével mindig javult, az alacsony vércukorszint és a rosszulletek között jó ideig nem gondoltak összefüggésre.

Az aegrotát hospitalizáltuk, a meloxicamot vércukorcsökkenést elősegítő potenciális hatása miatt elhagytuk. Betegünk elmondta, hogy hónapok óta két-három óránként étkeznie kell, különben rosszul lesz. Este 23 óra körül bőségesen vacsorázik, majd átalussza az éjszakát, de reggel 6 óra körül már ismét erős éhségérzete van. Otthon rendszeresen mérte vércukorszintjét, és gyakran észlelt <3,0 mmol/l-es értéket.

1. táblázat | Az 5 órán keresztül folytatott első OGTT vércukor- és széruminzulin-értékei

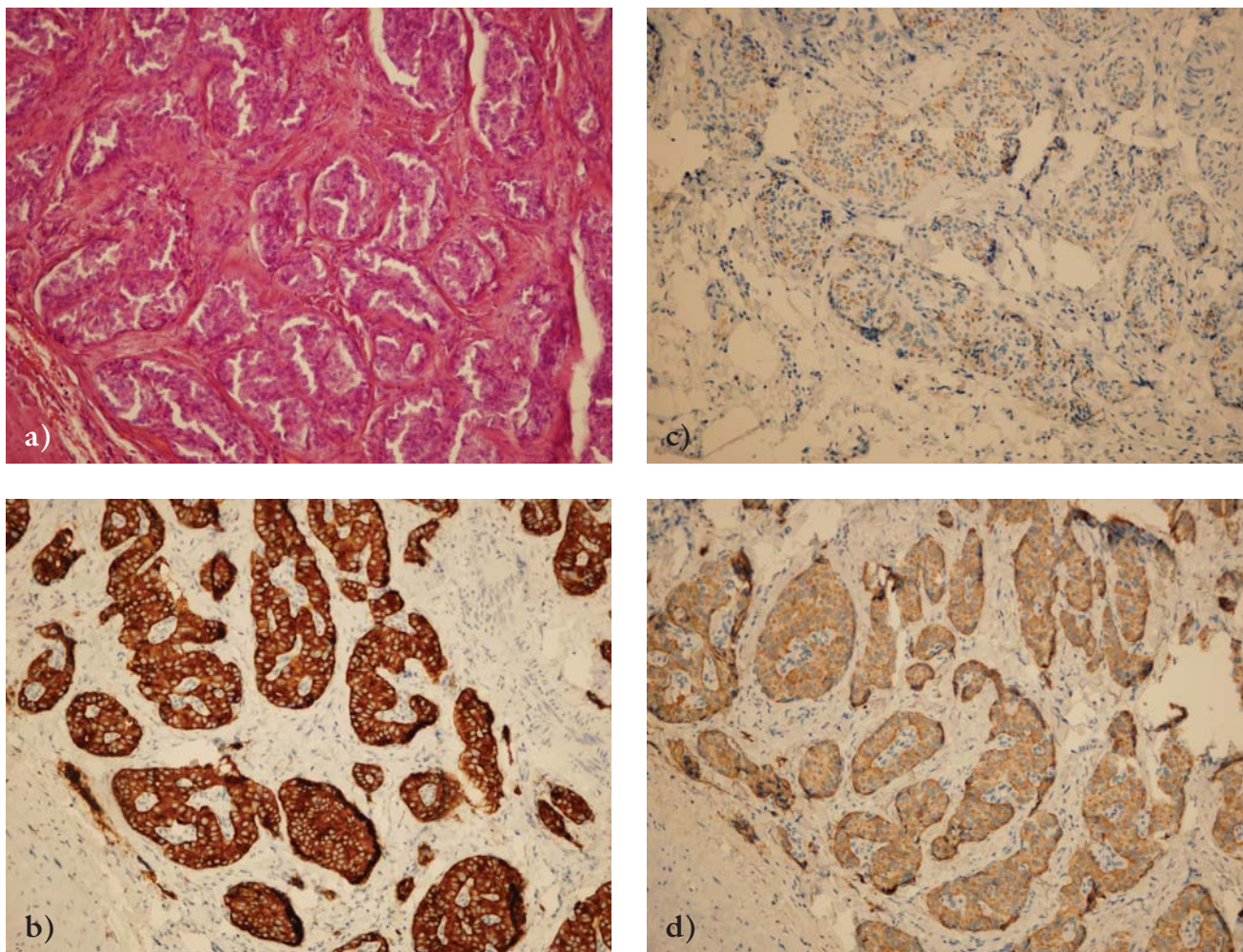
	Vércukorszint (mmol/l)	Inzulinszint (mIU/l)
0'	5,1	<2,0
30'	9,0	27
60'	12,1	40,4
90'	13,9	44,3
120'	14,6	71,0
180'	8,1	54,3
240'	4,2	41,6
300'	1,9	31,2

2. táblázat | Az éhezési próba vércukor- és széruminzulin-értékei

Időpont	Utolsó étkezés óta eltelt idő (óra)	Vércukorszint (mmol/l)	Inzulinszint (mIU/l)
23.00	0	5,8	
03.00	4	5,6	
07.00	8	5,4	<2
09.00	10	4,7	
11.00	12	4,2	21,4
13.00	14	3,2	28,7
14.00	15	1,3	34,2

Néhány órával felvételét követően típusos sympathoadrenergias hypoglykaemiás tünetegyüttes jelentkezett: vércukorszintje 2,2 mmol/l, széruminzulin szintje 26,5 mIU/l (normális éhomi érték: 2–29 mIU/l), a C-peptid-szint 5,0 ng/ml (normális éhomi érték: 0,9–7,1 ng/ml) volt. Tekintettel arra, hogy betegünk rendszeresen fogyasztott kis mennyiségű ételt, az utolsó étkezéstől eltelt idő nem volt egyértelműen meghatározható, így a mért inzulin-, illetve C-peptid-szint inkább étkezés utáni, mint valódi éhomi értéknek feleltethető meg. Cukor itatására a panaszok gyorsan rendeződtek. A másnap elvégzett hasi ultrahangvizsgálat cholelithiasison túl egyéb eltérést nem igazolt, mellkas-röntgenfelvételén a jobb kis résben pleuracallust láttak. Laboratóriumi leleteiben egyéb eltérés nem mutatkozott. Antidiabetikumot sem akkor, sem később nem találtunk nála: rosszullete iatrogen eredete kizárható volt.

Öt órán keresztül követett, inzulinszint-meghatározással kiegészített orális cukorterhelést (OGTT) végeztünk (1. táblázat). A vércukorértékek diabetes mellitusra utaltak, az ötödik órában mély hypoglykaemia alakult ki, ami csak glükóz parenterális bejuttatásával volt rendezhető. Két nappal később éhezési próbára került sor (2. táblázat). Este 20 órakor elfogyasztott, alacsony glykaemiás indexű vacsora után alacsony vércukorszint csak a vizsgálat 15. órájában jelentkezett (a mért



1. ábra

A műtét során eltávolított tumor szövettani és immunhisztokémiai képe

a) A tokkal körülhatárolt göböt kötőszöveti sávok szigetekre szabdalják, a szigeteken belül szemölcsszerűen előemelkedő sejtszövetek láthatók (hematoxilín-eozin festés, 200-szoros nagyítás). b) Immunhisztokémiai reakcióval a tumor a neuroendokrin eredetű sejtek transzmembrán fehérjéjére specifikus synaptophysinnel pozitív reakciót adott (200-szoros nagyítás). c) Immunhisztokémiai reakcióval látható a kromogranin-A-pozitivitás (a kromogranin a neuroendokrin sejtek szekretoros vesiculáinak proteinje; 200-szoros nagyítás). d) Az inzulinellenes antitesttel végzett immunhisztokémiai reakció pozitív (200-szoros nagyítás)

vércukorszint 1,3 mmol/l, a széruminzulin-tartalom 34,2 mIU/l volt).

Az OGTT és az éhezési teszt együttes értékelése reaktív hypoglykaemia ellen, insulinoma lehetősége mellett szólt. A cukorterhelés diabetesre utaló értéke alapján felmerült, hogy insulinoma és 2-es típusú diabetes (T2DM) egyidejű fennállásáról van szó, ami bár ritka, irodalmi adatok szerint előfordulhat [3]. Az előjegyzett képzővizsgálatok elkészültéig tüneti kezeléssel hazabocsátottuk. Az oktreotidszintigráfia (SE, Radiológiai Klinika) nem igazolt eltérést. Hasi CT-angiográfia ezzel szemben a pancreastestben 16 mm-es térfoglaló folyamatot mutatott ki. Ennek alapján műtetre került sor (SE, I. Sebészeti Klinika, operátor: Tihanyi Tibor dr.), amely során – cholecystectomy mellett – a tumoros területet reszekálták. Az eltávolított daganat szövettanilag bizonytalan viselkedésű neuroendokrin tumornak bizonyult, ami inzulin-, valamint kromograninellenes

antitesttel pozitív, szomatosztatinreceptor elleni antitestre negatív reakciót mutatott (1. ábra).

A műtét nem hozott megnyugtató megoldást. A beteg étvágytalanná vált, gyakran volt hányingere. Egy hónap alatt 81 kg-ról 71 kg-ra fogyott. Újabb GM jelentkezett, amely miatt intézetünk neurológiai osztályára szállították. EEG-je ezúttal is negatív volt, hypoglykaemia nem volt igazolható. Megismételtük éhezési próbáját, amelynek 72 órája során vércukoresés nem jelentkezett. Újra elvégeztük az OGTT-t is, ami normális szénhidrát-anyagcserét igazolt. MEN-1-tünetcsoporthoz tartozásának gyanúja miatt megvizsgáltuk a szérumban a parathormon, növekedési hormon és thyreoideastimuláló hormon tartalmát is, valamennyi normális tartományú szintet mutatott. Időközben újabb epilepsziás, ezúttal parciális rohamnak megfelelő rosszullét jelentkezett. Temporális epilepsziát feltételezve antiepileptikum adását kezdték.

Megbeszélés

Bár az insulinoma a Langerhans-szigetsejtek leggyakoribb tumoros elváltozása, előfordulása viszonylag ritka, irodalmi adatok szerint 3–4 eset/1 millió lakos/év [1, 5]. Az esetek többségében 40 éves kor körül jelentkezik, életkori előfordulása azonban 10–82 év közötti lehet. Nőkben valamivel gyakoribb (60%). Rendszerint észrevétlen kezdetű, az első panaszok a hypoglykaemia sympathoadrenergiás tüneteinek megfelelőek, beavatkozás nélkül azonban gyorsan neuroglykopeniás állapot alakulhat ki.

Kórismézése sine qua non módszerének a 48 órás éhezési próbát tartják [6], más forrásokban 72 órás próba ajánlása szerepel [7], amelyet kórházi körülmények között javasolt elvégezni. Amennyiben gyorstesztel vizsgálva a vércukorszint 3,0 mmol/l alá esik, vénás plazmából történő vércukor-, inzulin- és C-peptid-szint-meghatározást kell elvégezni. Minden esetben ki kell zárni iatrogenia, inzulin és/vagy szulfanilurea típusú szer bevitelének lehetőségét. A C-peptid mérése az inzulinhasználattal összefüggő hypoglykaemia felismerésében is segít. A források egy része feleslegesnek tartja OGTT végzését az insulinoma kórismezésére. Ennek ellenére alkalmazása csaknem minden kazuisztikában szerepel. Ennek egyik oka, hogy hypoglykaemiák észlelésekor el kell különíteni reaktív és tumoros eredetű hyperinsulinaemia fennállását, s előbbi felismerésének elsődleges módszerét az OGTT jelenti. Másrészt bizonyos esetekben a tumor megőrizheti glükózszenzitivitását [8], és az emelkedő vércukorszintre jelentős mennyiségű inzulin termelésével válaszol. Betegünknel is ezt láttuk, hiszen az OGTT során a terhelés előtt mérhetetlenül alacsony inzulinszintet mértünk, majd a glükóz bevitelét követően magas (de nem extrém magas) inzulinszint alakult ki. Igen ritkán még az is előfordulhat, hogy az éhezési próba negatív eredménnyel zárul, és csak az ötórás OGTT során mérhető az extrém magas inzulinszinttel (500–1000 mIU/l között) járó hypoglykaemia [9].

A kórismezés tévesztését eredményezheti normális tartományba eső inzulin- vagy C-peptid-szint észlelése. Több szerző hangsúlyozza [7, 10], hogy nem szükségszerű éhezési próba során alacsony vércukorszint mellett kifejezetten emelkedett inzulin tartalom mérése. Már az éhomi normálértéket éppen meghaladó, 7 mIU/l körüli inzulinszint is insulinoma gyanúját keltheti egyidejűleg hypoglykaemiás tartományú (<3,0 mmol/l) vércukorszint esetén. Ilyenkor segíthet az inzulin/glükóz hányados meghatározása (az összetevőket mIU/l/mg/dl értékben számítva), amelynek >0,3 értéke megerősíti a feltételezett gyanút. Az ilyen esetekben képalkotó vizsgálatokkal lehet a kórismét igazolni.

A tumor képalkotó technikákkal történő vizualizálása nem könnyű feladat, mivel a daganat mérete rendszerint kicsiny: a szoliter insulinomák 30%-a 1 cm-nél kisebb. (A 10%-nál ritkább multiplex megjelenésű daganatok

mérete még kisebb.) Az endokrin tumorok kórismezésében gyakran használatos oktreotidszintigráfia insulinoma esetén kevésbé hatékony: szenzitivitása csupán 50% [11]. Ha műtéti megoldás nem jön szóba, vagy a beavatkozás sikertelen, szomatosztatinanalóg alkalmazása jelenthet megoldást, ilyenkor az oktreotidscan segíthet a kezelés várható hatékonyságának megítélésében [12]. A képalkotó vizsgálatok tekintetében a CT-angiográfia, valamint az endoszkópos ultrahangvizsgálat tűnik a legeredményesebbnek. A műtét során történő lokalizációt intraoperatív ultrahang, illetve a ma még csak kevés helyen alkalmazott intraarterialis kalciumstimulációs teszt [5, 7] segítheti.

Az insulinoma definitív terápiája a műtéti eltávolítás. Amennyiben ez – például a beteg általános állapota, a lokalizáció sikertelensége vagy hyperplasia fennállása esetén – nem jön szóba, gyógyszeres kezelés alkalmazandó. Korábban az inzulinválasztást gátló, a béta-sejt káliumcsatornáit nyitva tartó diazoxid elsőként történő választását javasolták, hypertrichosist okozó, folyadékretineáló és vérnyomást csökkentő hatása folytán ma inkább a tartós hatású szomatosztatinanalógot, az oktreotidot alkalmazzák. Glükokortikoidok adására általában nincs szükség.

Esetünkben a hypoglykaemiás rosszullétek a mozgásszervi panaszok miatt alkalmazott szteroid abbahagyását követően jelentkeztek. Ennek alapján feltételezhető, hogy a tumor már korábban is fennállt, a szteroidszedés azonban a vércukoresést ellensúlyozta vagy mérsékelte. Az első rosszullétek konvulziók és tudatvesztés formájában jelentkeztek, a hypoglykaemia „klasszikus” sympathoadrenergiás tünetei nem jelentkeztek, vagy a beteg és környezete számára észrevétlenül maradtak. Ennek hátterében az aegrota magasabb kora, a szimpatikus izgalmi tünetek kevésbé kifejezett volta, illetve a vércukorszint gyors csökkenése állhatott.

Az első OGTT nem zárta ki kezdődő T2DM lehetőségét. E vizsgálatot leszámítva azonban emelkedett vércukorszintet egyetlen alkalommal sem észleltünk, így a leletet kezdettől fogva álpozitív eredményként értékeltük, s a kóros inzulintermelés értékelést zavaró hatásával magyaráztuk. Ennek megfelelően szénhidrát-megszorítást sem alkalmaztunk, ellenkezőleg, szorgalmaztuk gyakori, alkalmanként kisebb volumenű, alacsony glykaemiás indexű étkezések beiktatását. Feltevésünk helyességét igazolta a daganat eltávolítását követően megismételt OGTT normális értéke. E tekintetben nem lehet eléggé hangsúlyozni, hogy csak a standard feltételekkel végzett OGTT diagnosztikus értékű. (S esetünk, betegünk rendszertelen étkezései, a teszt előtti éhezés legalább tízórás követelményének elmaradása folytán annak távolról sem felelt meg!)

Figyelemre méltó, hogy noha észlelték a rohamokat követő alacsony vércukorszintet, csak a panaszok ismétlődése vetette fel a tünetek és a mért érték közötti összefüggés lehetőségét. Ugyanakkor elgondolkodtató, hogy az epilepsziás rosszullétek – igaz, más megjelenéssel –

a helyes javallattal végzett és a beavatkozást alátámasztó szövettani leletet eredményező műtét után is folytatódott. Tumorrecidíva vagy többszörös előfordulás, MEN-1 vagy von Hippel–Lindau-szindróma lehetősége nem volt megerősíthető. Ez felveti annak lehetőségét, hogy az insulinoma mellett más, epilepsziát okozó megbetegedés is fennállt. Agyi térfoglaló folyamat azonban nem volt igazolható, így az epileptogén góc háttérben vascularis okot valószínűsítünk. Nem zárható ki az sem, hogy a lezajlott hypoglykaemiák eredményeként excesszív mennyiségű glutamát termelődött, amely citotoxikus hatása révén apoptózist indukált az idegsejtekben. Ennek kísérletes előidézésével ismertek e lehetőséget alátámasztó megfigyelések, humán megerősítő adat ez idő szerint nem áll rendelkezésre.

Az irodalomban egy olyan esetleírással találkoztunk, ahol az insulinoma sikeres eltávolítása után is megmaradtak az epilepsziás roszullétek [13]. A pontos ok megválaszolásában a beteg hosszú távú megfigyelése vezetett eredményre.

A hypoglykaemiák elkülönítő diagnosztikájában számtalan gyakori és ritkább kórkép szerepel, közöttük az insulinoma az utóbbiak közé tartozik. Recidív vércukor-esések fennállása esetén valószínűbb, hogy idiopathiás reaktív hypoglykaemiáról, kezdődő T2DM-ről vagy májelégtelenségről lehet szó, semmint hogy insulinoma okozza azt. Normális C-peptiddel járó magas inzulin-szint esetén felmerülhet béta-sejt-hyperplasia vagy tumor gyanúja, de amint arra esetleírásunkban is utaltunk, alig emelkedett vagy a normális érték felső tartományába eső széruminzulinszint sem zárja ki insulinoma fennállását.

Irodalom

- [1] Vaidakis, D., Karoubalis, J., Pappa, T., et al.: Pancreatic insulinoma: current issues and trends. *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.*, 2010, 9, 234–241.
- [2] Graves, T. D., Gandhi, S., Smith, S. M. J., et al.: Misdiagnosis of seizures: insulinoma presenting as adult-onset seizure disorder. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2004, 75, 1091–1092.
- [3] Kane, L. A., Grant, C. S., Nippoldt, T. B., et al.: Insulinoma in patient with NIDDM. *Diabetes Care*, 1993, 16, 1298–1300.
- [4] Marini, F., Falchetti, A., Luzi, E., et al.: Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN 1) syndrome. In: Riegert-Johnson, D. L., Boardman, L. A., Hefferon, T. (eds.): *Cancer syndromes*. National Center for Biotechnology Information, US, 2009. NBK7029 PMID: 21249756 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7029/>)
- [5] Bao, Z. K., Huang, X. Y., Zhao, J. G., et al.: A case of occult insulinoma localized by pancreatic dynamic enhanced spiral CT. *World J. Gastroenterol.*, 2010, 16, 1418–1421.
- [6] Hirschberg, B., Livi, A., Bartlett, D. L., et al.: Forty-eight-hour fast: the diagnostic test for insulinoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2000, 85, 3222–3226.
- [7] Feliberti, E. C., Perry, R. R., Vinik, A. I.: *Endotext.org*. Chapter 4 – Insulinomas. <http://www.endotext.org/guthormones/guthormone4/guthormoneframe4.htm>. Updated December 2008.
- [8] Guttier, J. M., Gorden, P.: Insulin secretion and insulin-producing tumors. *Expert Rev. Endocrinol. Metab.*, 2010, 5, 217–227.
- [9] Kar, P., Price, P., Sawers, S., et al.: Insulinomas may present with normoglycemia after prolonged fasting but glucose-stimulated hypoglycemia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2006, 91, 4733–4736.
- [10] Service, F. J.: Hypoglycemic disorders. *N. Engl. J. Med.*, 1995, 332, 1144–1152.
- [11] Druce, M. R., Muthuppalaniappan, V. M., O’Leary, B., et al.: Diagnosis and localisation of insulinoma: the value of modern magnetic resonance imaging in conjunction with calcium stimulation catheterisation. *Eur. J. Endocrinol.*, 2010, 162, 971–978.
- [12] Diacono, F., Tamburrano, G.: Variability in response to octreotide in patients with insulinoma detected by 111 In-octreotide scintigraphy (Octreoscan). *Endocrine Abstracts*, 2008, 16, P274. 10th European Congress of Endocrinology, 3–7 May 2008, Berlin, Germany.
- [13] Blasetti, A., Di Pietro, L., di Corcia, G., et al.: Can insulinoma cause generalised epilepsy? *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, 2007, 20, 837–840.

(Winkler Gábor dr.,
Budapest, Diós árok 1–3., 1125
e-mail: gabor.winkler@janoskorhaz.hu)