

Paraneoplastická hypoglykémia – popis prípadu a prehľad problematiky

I. Ságová, A. Klimentová, D. Prídavková, D. Kantárová, J. Sadloňová, P. Galajda, M. Mokáň

I. interná klinika Jesseniovej lekárskej fakulty UK a UN Martin, Slovenská republika, prednosta prof. MUDr. Marián Mokáň, DrSc., FRCP Edin.

Súhrn: Paraneoplastická hypoglykémia (PH) je pomerne vzácny fenomén, ktorý môže byť spôsobený inzulínómom alebo neostrovčekomým tumorom (NICT). Obe typy patria medzi závažné hypoglykémie „nalačno“ na rozdiel od reaktívnych postprandiálnych hypoglykémii. Najčastejšou skupinou neostrovčekomých tumorov spôsobujúcich hypoglykémiu sú veľké mezenchýmové tumory, ktoré predstavujú viac ako 50 % všetkých neoplaziem asociovaných s hypoglykémiou. Neuroglykopenické symptómy u pacientov s NICT môžu byť prítomné niekoľko mesiacov až rokov pred samotným diagnostikovaním základného ochorenia. Oddiferencovanie a správna diagnostika tohto typu ochorenia vedie k významnému zlepšeniu kvality života týchto pacientov.

Kľúčové slová: paraneoplastická hypoglykémia – neostrovčekomé tumory – diagnostika – liečba

Paraneoplastic hypoglycemia

Summary: Paraneoplastic hypoglycemia (PH) is a relatively rare phenomenon, which may be caused by insulinomas or non-islet cell tumours (NICT). Both types are among the major “fasting” hypoglycemia as opposed to reactive postprandial hypoglycemia. The most common group of non-islet cell tumours causing hypoglycemia are large mesenchymal tumours, which account for over 50 % of all neoplasms associated with hypoglycemia. Neuroglycopenic symptoms in patients with NICT may be present for months or years before the actual diagnosis of the underlying disease. Differentiation and correct diagnosis of this type of disease leads to significant improvement in the quality of life of these patients.

Key words: paraneoplastic hypoglycemia – non-islet cell tumors – diagnosis – therapy

Úvod

Paraneoplastická hypoglykémia sa vyskytuje ako pomerne zriedkavý prejav nádorových ochorení. Spomedzi neostrovčekomých tumorov (NICT) bolo opísaných niekoľko typov tumorov manifestujúcich sa hypoglykémiou, pričom viac ako polovicu tvorili veľké mezenchýmové nádory lokalizované hlavne v retroperitoneu a v pelvických priestoroch (65 %) alebo v hrudníku (30 %). Podiel epitelových nádorov predstavuje menej ako 0,1 %. Gastrointestinálne stromálne tumory (GIST) sú často spájané s týmto prejavom. Najbežnejším miestom výskytu GIST je žalúdok (60–70 %), nasleduje tenké črevo, rektum a hrubé črevo [1]. Zriedkavo sa môžu GIST prejavovať ako pelvické masy [2]. Z gynekologických nádorov sú to najmä leiomyosarkóm, solitárny fibrózny tumor a fibrosarkóm [3]. Spomedzi ďalších je nutné spomenúť mezotelióm, hemangiopericytóm, solitárne fibrózne tumory, fib-

rosarkómy, synoviálne sarkómy, myxoidný liposarkóm, chondrosarkóm, Ewingov sarkóm a nediferencovaný pleiomorfny sarkóm. Hoci sprievodným javom fibróznych tumorov pleury (FTP) býva hypoglykémia, jej výskyt je približne v 5 % prípadov [4]. Doege a Potter ako prví opísali tento fenomén v spojitosti s intratorakálnymi tumorami v roku 1930 pod názvom Doege-Potterov syndróm [5,6]. Je častejším prejavom pri pravostrannej lokalizácii FTP a 3-krát častejšie sa vyskytuje u žien ako u mužov [7]. Viac prípadov hypoglykémie sa spája s malígnou formou fibrózneho tumoru pleury s priemerom viac ako 10 cm. Z predstaviteľov primárnych epitelových nádorov boli opisované prípady hypoglykémie pri veľkobunkovom adenokarcinóme, hepatocelulárnom karcinóme, karcinóme obličiek, fyloidnom tumore prsníka a adenokarcinóme ovária. Prehľad neostrovčekomých nádorov spájajúcich sa s prejavmi

paraneoplastickej hypoglykémie uvádzame v tab. 1. Niektoré z paraneoplastických hypoglykémii pri karcinómoch sa spájajú s ich metastatickým šírením, pričom ich črtou je zvýšená hladina inzulínu podobného rastového faktora IGF-1 s normálnou hladinou IGF-2 [8].

Patogenéza

Patomechanizmus spôsobujúci hypoglykémiu pri NICT zahŕňa deštrukciu inzulínu alebo inzulínových receptorov infiltratívnym rastom tumoru spolu s nadmernou utilizáciou glukózy spôsobenou zvýšenou sekréciou prohormonu inzulínového rastového faktoru 2 (IGF-2) nazývaného „big“ IGF-2 [9]. Gén IGF-2 je nadmerne exprimovaný v neoplastických tkanivách, čo spôsobuje nadmernú produkciu prekursorov IGF-2, tzv. „big“ IGF-2, ktoré sa viažu na inzulínové receptory a receptory pre inzulínový rastový faktor v pečeni a svalu, v dôsledku čoho dochádza

Tab. 1. Prehľad neostrovčekových nádorov spájajúcich sa s prejavmi paraneoplastickej hypoglykémie.

Mezenchýmové tumory	Epitelové tumory
gastrointestinálne stromálne tumory	hepatocelulárny karcinóm
myxoidný liposarkóm	veľkobunkový adenokarcinóm
leiomyosarkóm	adenokarcinóm ovária
solitárny fibrózny tumor	fýloidný tumor prsníka
fibrosarkóm	karcinóm obličiek
mezotelióm	
hemangiopericytóm	
fibrosarkómy	
chondrosarkóm	
Ewingov sarkóm	
nediferencovaný pleiomorfný sarkóm	
synoviálne sarkómy	
mnohopočetný myelóm*	

*Mechanizmus zodpovedný za vznik hypoglykémie u mnohopočetného myelómu je autoimunitný inzulínový syndróm.

k zníženiu produkcie glukózy a zvýšenej využitiu glukózy periférnymi tkanivami [10]. Celková hladina IGF-2 môže byť v norme, dôležitá je zvýšená hladina prohormónu IGF-2, tzv. „big“ IGF-2, ako aj pomer IGF-2 : IGF-1, ktorý je zvýšený [11]. Zvýšenou koncentráciou IGF-2 sa inhibuje sekrécia inzulínu a rastového hormónu a redukcia koncentrácie rastového hormónu má za následok zníženie cirkulujúcich komplexov IGF-1 a IGF viažuceho proteínu-3 [12]. Výsledkom uvedeného

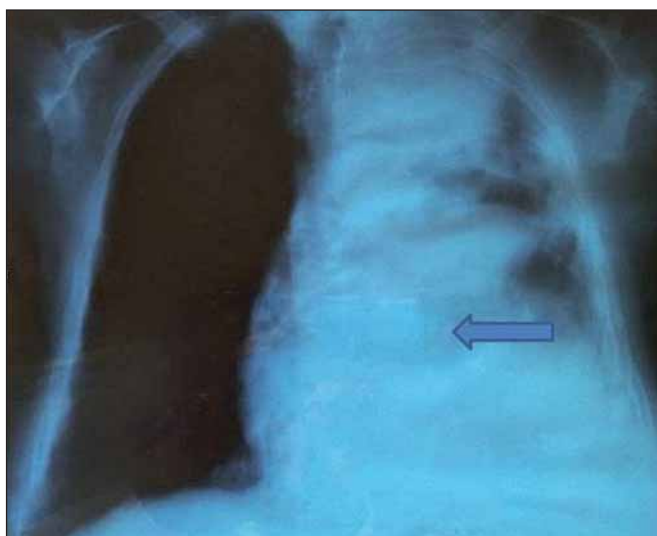
procesu je nízka hladina sérovej glukózy nalačno, nízka hladina proinzulínu, inzulínu (IRI) pod 4,0 μ U/ml, C-peptidu pod 0,1 ng/ml, rastového hormónu pod 0,1 ng/ml a IGF-1 faktoru (normálna hodnota 46–284 ng/ml) so zvýšenou hladinou „big“ IGF-2 (normálna hodnota IGF-2 a IGF-2 prekursorov 28–444 ng/ml), ako aj zvýšeným pomerom IGF-2 : IGF-1, za patognomický sa považuje pomer viac ako 10 : 1, čo môžeme demonštrovať chromatografickými metodikami.

Liečba

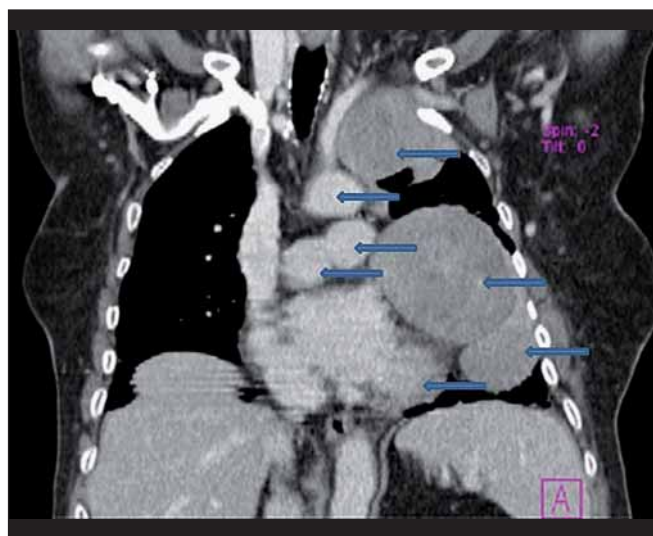
Popredné postavenie v liečbe paraneoplastickej hypoglykémie predstavuje liečba samotného vyvolávajúceho ochorenia s dosiahnutím remisie pomocou chirurgického odstránenia nádoru s následnou adjuvantnou chemoterapiou, prípadne rádioterapiou. U pacientov neprofitujúcich z chirurgickej liečby, prípadne u pacientov s neresekovateľným tumorom, je indikovaná symptomatická liečba [13]. Na zvládnutie akútnej hypoglykémie je nutné kontinuálne podávanie 10% roztokov glukózy. Ďalšie potenciálne možnosti terapie predstavuje i. m. alebo i. v. aplikácia glukagónu, glukokortikoidy, prídanie humánneho rastového hormónu a diazoxidu/chlortiazidu [14]. V súčasnosti sa ukázalo úspešné podávanie imatinibu (inhibitor tyrozínovej kinázy) u pacientov s gastrointestinálnymi stromálnymi tumorami a antagonistu receptora IGF pri Ewingovom sarkóme.

Kazuistika

Uvádzame prípad 76-ročnej pacientky s fibrómom pleury, ktorý bol zachytený v rámci prehliadky v roku 2000 na RTG snímke hrudníka. V tom čase bola pacientka bez klinických ťažkostí. Doplnené CT vyšetrenie hrudníka s nálezom periférneho solitárneho ložiska benígneho vzhľadu, v.s. fibrómu,



Obr. 1. RTG snímka hrudníka – nehomogénne zatienenie celého ľavého krídla pľúc.



Obr. 2. CT hrudníka – multifokulárna tumorózna masa v celom ľavom hemitoraxe.

vľavo. Fibrobronchoskopicky bez jednoznačných tumorózných zmien, cytologicky aj histologicky bez nálezu malígnych buniek. V auguste roku 2000 bola zrealizovaná klinovitá resekcia periférneho tumoru ľavého laloka cestou videotorakoskopie s histologickým záverom fibrózneho tumoru pleury. Pacientka bola následne sledovaná v spáde. V roku 2006 počas gynekologickej prehliadky USG verifikovaný tumor mammae riešený segmentálnou mastektómiou vpravo s exstirpáciou 6 axilárnych lymfatických uzlín – histologicky zodpovedajúci stredne diferencovanému invazívnemu karcinómu prsníka. Pacientka však nenastúpila na doporučenú liečbu, nechodila na pravidelné prehliadky. Až v júli roku 2007, kedy sa u pacientky objavila námahová dušnosť s potením. Na CT hrudníka prítomné 2 ložiská, v.s. fibrómy, na laterálnej strane ľavého hemitoraxu. Fibrobronchoskopicky bez potvrdenia malignity. V septembri roku 2007 zrealizovaná axiálna torakotómia vľavo s exstirpáciou 7 infiltrátov hrudnej steny vľavo a jedného infiltrátu z mediastinálnej pleury vľavo. Histologicky sa jedná o infiltratívne rastúci silne hypercelulárny nádor z vretenovitých buniek, bez nekroz a výraznejších atypií, v ktorom mitotická aktivita presahuje 4 mf/10 HPF. Imunohistochemicky sú nádorové bunky pozitívne pri dôkaze vimentínu, CD 34, CD 99 a bcl-2, dôkaz CK 7, CK 8/18, EMA a calretínu je negatívny. Proliferačná aktivita (index Ki-67) je asi 20–30 %. Uvedená charakteristika zodpovedá malígnemu solitárnemu fibrómu pleury. Pacientka odmietla navrhovanú liečbu. V marci roku 2009 došlo k recidíve solitárneho fibrózneho nádoru pleury s mnohopočetnými metastázami na parietálnej mediastinálnej pleure vľavo a v ľavých pľúcach. Klinicky dominuje dyspnoe pri minimálnej námahe. Pre progresiu ochorenia operačné riešenie nebolo indikované. V roku 2011 došlo k progresii základného ochorenia pleury s mnohopočetnými metastázami

vľavo s prerastaním do neuroforamina a hrudných stavcov 2–3 vľavo s miernym útlakom mediastinálnych štruktúr a srdca. V auguste roku 2011 pacientka hospitalizovaná v spáde za účelom diagnostiky kvantitatívnej poruchy vedomia v zmysle krátkodobého bezvedomia (zaznamenaného o 6:00 ráno), kedy RLP nameraná glykémia 1,00 mmol/l riešená podaním 40 ml 40% glukózy i.v. s postupnou obnovou vedomia s následnou glykemiou 12,3 mmol/l. Počas 3 dní hospitalizácie opakovane namerané symptomatické hypoglykémie nalačno s maximálnym poklesom glykémie na 1,3 mmol/l s varovnými adrenergými symptómami (potením, tachykardiou), bez kvalitatívnej a kvantitatívnej poruchy vedomia riešené kontinuálnym intravenóznym podávaním roztokov glukózy. Následne pacientka preložená na I. internú kliniku UN Martin za účelom ďalšej diagnostiky hypoglykemií. Klinicky dominuje pri základnom ochorení u pacientky dyspnoe pri minimálnej námahe, bez bolesti na hrudníku, bez hemoptýzy, bez prítomnosti kašľa. Sú prítomné prejavy iritácie krčného sympatika s plne vyjadreným Claude-Bernard-Hornerovou triádou. Počas hospitalizácie je nutné nepretržité parenterálne podávanie roztokov 10% glukózy. Po celonočnom hladovaní bola potvrdená symptomatická hypoglykémia nalačno 0,3 mmol/l, k tomu prislúchajúce IRI 0,000 µU/ml a C-peptid 0,066 ng/ml. Doplnené vyšetrenie IGF-1 (29,410 ng/ml) s normálnou hladinou IGF-1 (46–284 ng/ml). Hladina IGF-2 pre nedostupnosť vyšetrenia v rámci SR nezrealizovaná. Jediným varovným andrenergým symptómom počas hypoglykémie bolo potenie, z neuroglykopenickým prejavom dominovala spavosť (somnolencia).

Na základe uvedených laboratórnych vyšetrení hodnotíme hypoglykémii ako sekundárnu – paraneoplastickú pri základnom ochorení. V snahe o zníženie metabolizmu nádorovej masy konzultujeme onkológa, ktorý

neindikuje paliatívnu chemoterapiu vzhľadom na rozsah ochorenia. Zahájená kortikoterapia v dávke 16 mg metyprednisolonu denne rozdelená do 3 dávok (8-4-4 mg), na ktorej je pacientka bez recidívy hypoglykemických epizód v pásme euglykémie.

Diskusia

Paraneoplastická hypoglykémia je vzácnym príznakom nádorových ochorení. V mnohých prípadoch PH je nádorové ochorenie už známe, zvyčajne v pokročilom štádiu. Avšak môže byť aj prvým klinickým prejavom nádoru, preto je nutné pri nejasnej diagnostike myslieť aj na túto možnosť. Charakteristickým znakom PH je ťažká hypoglykémia „nalačno“, ktorá je perzistentná, vyžadujúca kontinuálne intravenózne podávanie roztokov glukózy na jej zrušenie. Vzhľadom k tomu, že nástup hypoglykemií „nalačno“ je často postupný, vegetatívne príznaky sú minimálne alebo žiadne, vo väčšine prípadov prevažujú neuroglykopenické prejavy. Diferenciálna diagnostika zahŕňa všetky ďalšie podmienky, ktoré môžu spôsobovať hypoglykémiiu „nalačno“, a to najmä zlyhanie obličiek alebo pečene, nedostatočnosť nadobličiek, sepsu, B bunkové nádory pankreasu, požitie etanolu alebo liekov (zvyčajne inzulínu alebo derivátov sulfonylurey) [15,16]. Väčšina z nich sa dá ľahko vylúčiť a oddiferencovanie zvyčajne zahŕňa iba B bunkové nádory pankreasu, neostrovčekové nádory, nedostatočnosť nadobličiek alebo sekundárne hypoglykémie pri exogénnom podávaní inzulínu alebo derivátov sulfonylurey. Avšak v rámci diferenciálnej diagnostiky paraneoplastickej hypoglykémie netreba zabúdať na v našich podmienkach raritnú hypoglykémiiu popisovanú v súvislosti s monoklonálnymi gamapatiami. Mechanizmus zodpovedný za jej vznik je autoimunitný inzulínový syndróm (AIS), ktorého výskyt je vzácný v Európe a bežný v Japonsku, kde predstavuje 3. najčastejšiu príčinu hypoglykémie po inzulínóme a hypoglykémii

Tab. 2. Klinická a biochemická charakteristika pacientov s hypoglykémiou pri NICT¹, inzulinóme a autoimunitnej hypoglykémii.

Znaky	Hypoglykémia pri NICT	Inzulinóm	Autoimunitná hypoglykémia
hypoglykémia	nalačno	nalačno*	nalačno aj postprandiálna
test 72hodinového hladovania	pozitívny	pozitívny	variabilný
inzulín	nízky	vysoký	veľmi vysoký
C-peptid	nízky	vysoký	veľmi vysoký
proinzulín	nízky	vysoký	veľmi vysoký
sulfonylurea v plazme	negatívna	negatívna	negatívna
protilátky proti inzulínu, alebo inzulinovému receptoru	negatívne	negatívne	pozitívne
E-doména (veľkého, „big”) IGF-2 ²	pozitívna	negatívna	negatívna
zobrazovacie metódy	pozitívne	pozitívne	negatívne
asociácia s ochoreniami	najčastejšie mezenchymové tumory	mnohonásobná endokrinná neoplázia typ 1 (MEN typ 1)	hematologické a reumatologické ochorenia, liekmi indukovaná

¹ neostrovčekové tumory² insulin-like growth factor 2

*v extrémnych prípadoch sa inzulinómy spájajú aj s postprandiálnou hypoglykémiou [20]

pri NICT. Mimo Ázie bolo popísaných celkovo 58 prípadov autoimunitnej hypoglykémie najmä v súvislosti s prítomnosťou mnohopočetného myelómu – plazmocytómu [17]. AIS sa môže ľahko klinicky zameniť za inzulinóm a s istotou sa môže diagnostikovať iba demonštrovaním (auto) protilátok proti inzulínu v plazme pacienta, ktorý nikdy nedostal exogénny inzulín, alebo potvrdením protilátok proti inzulinovým receptorom. Na rozdiel od hypoglykémie pri neostrovčkových tumoroch a inzulinómoch pri AIS môže byť prítomná okrem hypoglykémie „nalačno“ aj reaktívna postprandiálna hypoglykémia [18]. Základnú klinickú a biochemickú charakteristiku hypoglykémie pri neostrovčkových tumoroch, inzulinómoch a AIS ukazuje tab. 2. Keďže tento druh hypoglykémie je často sekundárny pri preexistujúcej chorobe – už diagnostikovanej, vyšetrenie protilátok je málokedy potrebné [19].

Liečba tohto pomerne zriedkavého typu hypoglykémie môže byť náročná. Títo pacienti často vyžadujú nepretržité podávanie roztokov glukózy na vymiznutie symptómov. V prípade našej pacientky trvalo toto obdobie až 6 týžd-

ňov. Ďalšiu možnosť liečby predstavujú glukokortikoidy, ktoré môžu vyvolať terapeutické rozpaky pre obavy z nežiaducich účinkov, avšak pri tejto povahe ochorenia prevažuje benefit v zmysle udržania trvalej euglykémie bez nutnosti kontinuálneho i. v. podávania glukózy nad vedľajšími účinkami. V našom prípade bolo podávanie glukokortikoidov v jednej dávke neúčinné, až rozloženie na 3 dávky zabezpečilo euglykemický stav. V niektorých prípadoch sa osvedčil diazoxid (silný inhibítor sekrecie inzulínu). Efekt operačnej liečby môže priniesť úľavu, najmä u pacientov s pomalým rastom mezenchymových nádorov. Pri možnosti špecifickej liečby je potrebné začať čo najskôr, napr. podávaním imatinibu pri gastrointestinálnych stromálnych nádoroch. Vo väčšine prípadov je však výsledok často zlý vzhľadom na veľkosť a stupeň pokročilosti nádoru.

Záver

V súvislosti s rastúcou incidenciou nádorových ochorení v poslednom období narastá počet paraneoplastických syndrómov. Paraneoplastická hypoglykémia patrí do pestrej škály týchto syndrómov, ktorých adekvátna

liečba môže významne zlepšiť kvalitu života pacienta.

Literatúra

1. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors (GIST tumors): definition, occurrence, pathology, differential diagnosis and molecular genetics. *Pol J Pathol* 2003; 13: 157.
2. Angioli R, Battista C, Muzii L et al. A gastrointestinal stromal tumor presenting as a pelvic mass. *Oncol Rep* 2009; 21: 899–902.
3. Groot J, Rikhsaf 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.
4. Graadt van Roggen JF, Hogendoorn PCW. Solitary fibrous tumour: the emerging clinicopathologic spectrum of an entity and its differential diagnosis. *Current Diagnostic Pathology* 2004; 10: 229–235.
5. Doege KW. Fibrosarcoma of the Mediastinum. *Ann Surg* 1930; 92: 955.
6. Potter RE. Intrathoracic tumors. *Radiology* 1930; 14: 60–62.
7. 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.
8. Daughaday WH. Hypoglycemia due to paraneoplastic secretion of insulin growth factor-1. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1616.
9. Pollak M. Insulin and insulin-like growth factor signalling in neoplasia. *Nat Rev Cancer* 2008; 8: 915–928.
10. Daughaday WH, Trivedy B. Measurement of derivatives of proinsulin-like growth factor-II in serum by radioimmunoassay directed against the E-domain in normal subjects and patients with

noninslet cell tumor hyglycemia. J Clin Endocrinol Metab 1992; 75: 110–115.

11. Pink D, Schoeler D, Lindner T et al. Severe hypoglycemia caused by paraneoplastic production of IGF-II in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors: a report of two cases. J Clin Oncol 2005; 23: 6809–6811.

12. Mokáň M, Galajda P. Hypoglykémia pri vybraných vnútorných chorobách. Quickprint Martin 2011; 119 s.

13. de Boer Jager PL, Wiggers T, Nieboer P et al. The therapeutics challenge of a nonresectable solitary fibrous tumour of the pleura. Int J Clin Oncol 2006; 11: 478–481.

14. Teale JD, Wark G. The effectiveness of different treatment options for non-islet cell tumor

hypoglycemia. Clin Endocrinol (Oxf.) 2004; 60: 457–460.

15. Service FJ. Diagnostic approach to adults with hypoglycemic disorders. Endocrinol Metab Clin North Am 1999; 28: 519–532.

16. Service FJ. Classification of hypoglycemic disorders. Endocrinol Metab Clin North Am 1999; 28: 501–517.

17. Lupsa BC, Chong AY, Cochran EK et al. Autoimmune Forms of Hypoglycemia. Medicine 2009; 88: 141–153.

18. Waldron-Lynch F, Inzucchi SE, Menard L et al. Relapsing and Remitting Severe Hypoglycemia due to a Monoclonal gammopathy. Evidence for monoclonal insulin autoantibodies. Diabetes Care 1989; 12: 147–150.

19. Mokáň M. Hypoglykémia. Vnitř Lék 2008; 54: 387–394.

20. 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.

MUDr. Ivana Ságová

www.unm.sk

e-mail: iva.sagova@gmail.com

Doručeno do redakce: 26. 12. 2012

Přijato po recenzi: 28. 2. 2013

**Na www.vnitrnilekarstvi.cz
naleznete v záložce On-line publikace
ještě následující příspěvky:**

Z ODBORNÉ LITERATURY

Štádler P et al.

Miniinvazivní přístupy v cévní chirurgii. Praha: Maxdorf 2013.

Počet stran 200. ISBN 978-80-7345-296-4