

Problematika diferenciálnej diagnostiky paraneoplastickej hypoglykémie

Marián Mokáň, Peter Galajda

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

Súhrn

Paraneoplastická hypoglykémia je relatívne vzácna. Najčastejšie je zapríčinená inzulinómom, nádorom z B-buniek pankreasu produkujúcich inzulín. Charakteristicky býva hypoglykémia nalačno s hyperinzulinémiou, ktorá sa objaví už počas 24 hod hladovania. Najsenzitívnejšou metódou lokalizácie inzulinómu je endoskopická ultrasonografia, perspektívnou metódou je scintigrafia pomocou značených analógov GLP1 a modifikácia pozitronovej emisnej tomografie. Non-B-bunkové nádory sú veľké a pomaly rastúce mezenchýmové alebo epitelové nádory produkujúce nadmerné množstvá inzulínu podobného rastového faktora IGF2 (tzv. IGF2-ómy). Hypoglykémia nalačno sa v tomto prípade spája so zvýšenými hladinami celkového a voľného IGF2, ako aj tzv. big formy IGF2. Dôsledkom supresie bývajú znížené hladiny inzulínu, rastového hormónu a IGF1 a typicky sa zvyšuje pomer IGF2/IGF1. Na rozdiel od inzulinómu diagnóza non-B-bunkového nádoru väčšinou predchádza objaveniu sa hypoglykémie.

Kľúčové slová: inzulín – inzulinóm – inzulínu podobný rastový faktor 2 (IGF2) – paraneoplastická hypoglykémia – non-B-bunkové nádory

Problems of differential diagnosis of paraneoplastic hypoglycaemia

Summary

Paraneoplastic hypoglycaemia is relatively rare. The most common cause is insulinoma, tumour from pancreatic beta cells with insulin production. Fasting glycaemia together with hyperinsulinaemia during 24 hours of fasting is characteristically present. Endoscopic ultrasonography is the most sensitive method for localization of insulinoma, scintigraphy with labelled GLP-1 analogs and modified positron emission tomography are new perspective methods. Non-beta-cells tumours are mesenchymal or epithelial tumours with huge size, slow growth and increased production of insulin like growth factor IGF-2 (IGF-2oma). Fasting hypoglycaemia in this case is associated with increased levels of total and free IGF-2 as well as big IGF-2 form. Due to suppression effect there are decreased levels of insulin, growth hormone and IGF-1 and ratio IGF-2/IGF-1 is typically increased. In opposite to insulinoma diagnosis of non-beta-cells tumour mostly precedes the occurrence of hypoglycaemia.

Key words: insulin like growth factor-2 (IGF-2) – insulinoma – non-beta-cells tumours – paraneoplastic hypoglycaemia insulin

Úvod

Hypoglykémia sa najčastejšie vyskytuje u chorých s diabetes mellitus ako iatrogénna komplikácia antidiabetickej liečby. Menej často ide o jej nediabetické príčiny, medzi ktoré patrí aj hypoglykémia pri nádorových ochoreniach. Pokiaľ hypoglykémia nie je prejavom generalizovaného karcinómu s metastázami do pečene, ktorého diagnostika nerobí problémy, treba pátrať po nádore z B-buniek pankreasu (inzulinóme) alebo vzácnejších prípadoch hypoglykémie zapríčinennej non-B-bunkovými tumormi, tzv. neostrovčkovými tumormi (non-islet cell tumour-induced hypoglycaemia – NICTH). Incidencia inzulinómu sa uvádza 0,1–0,4 prípadov na 100 000 obyvateľov za rok. Z neuroendokrinných tumorov (NET)

pankreasu sa vyskytuje najčastejšie (50 %), pričom častejšie postihuje ženy (60–70 %). NICTH je vzácna a najčastejšie ide o prípady uverejnené vo forme kazuistík a malých súborov. Jej presná incidencia nie je známa, ale vyskytuje sa menej často ako endogénny hyperinzulinizmus dôsledkom inzulinómu [1,2].

Pri zhodnotení 40 822 pacientov hospitalizovaných na I. internej klinike Jesseniovej LF UK a UN v Martine v priebehu 12 rokov sa potvrdil 0,5 % výskyt nediabetickej hypoglykémie, z ktorých u 38 % bol prítomný nádor ako možná príčina hypoglykémie. Z nádorov spojených s hypoglykémiou bol najčastejší inzulinóm (37,8 %) a generalizovaný karcinóm (27,8 %), najčastejšie gastrointestinálneho traktu s metastázami do pečene.

Prípady hodnotené ako NICTH boli iba ojedinelé a zahŕňali pacientku s fibrómom pleury a prípad karcinoidu spojeného s hypoglykémiou [2–4].

Patológia paraneoplastickej hypoglykémie

Inzulínóm je nádor z B-buniek Langerhansových ostrovčekov pankreasu, ktorý produkuje inzulín a spôsobuje symptómy hypoglykémie. Priemerný čas od nástupu symptómov po diagnózu je približne 1 rok. Väčšinou sa inzulínóm vyskytuje v pankrease, a to v hlave, tele aj chvoste a len zriedka (1–2 %) ektopicky v duodene, ileu, žalúdku a pľúcach. Viac ako 80–90 % predstavujú solitárne benígne adenómy tvorené výhradne alebo prevažne normálnymi B-bunkami. Väčšinou (viac ako 80–90 %) ide o solitárne a dobre opúzdrené malé nádory veľkosti 1–3 cm, ktoré vznikajú spontánne. Klinicky významné nádory (najčastejšie adenómy) majú v čase diagnózy priemer 10–20 mm, hoci počas operácie sa našli aj tumory veľkosti 150 mm alebo aj veľmi malé veľkosti cca 5 mm. Menej ako 10 % tvoria viacpočetné nádory, väčšinou s familiárnym výskytom v rámci syndrómu viacnásobnej endokrinnnej neoplázie typu 1 (multiple endocrine neoplasia – MEN1). Približne 5–10 % nádorov je metastatických, t. j. malígnych [1,2].

Pri NICTH najčastejšie ide o solídne nádory, epitelového alebo mezenchýmového pôvodu [5–7].

Epitelové nádory tvoria 45 % prípadov, najčastejšie ide o hepatocelulárny karcinóm (20 %), karcinómy gastrointestinálneho traktu – kolorektálny, žalúdočný, pažeráku (7 %) a non-B-bunkové karcinómy pankreasu (4 %), endokrinné nádory, ako adrenokortikálny karcinóm (5 %) a neuroendokrinné tumory – karcinoid, medulárny karcinóm štítnej žľazy (2 %), bronchogénny karcinóm (3 %), karcinómy prsníka a ovária (1 %), ojedinele aj cervixu a endometria, uteru, dysgerminóm ovária, karcinóm prostaty, seminóm, sarkomatózny teratóm, Wilmsov tumor obličky, karcinóm močového mechúra a melanóm.

Mezenchýmové nádory tvoria 42 % prípadov, najčastejšie ide o fibrómy a fibrosarkómy (23 %), mezotelióm (8 %), hemangiopericytóm, hemangioendotelióm a hemangiosarkóm (7 %) a ojedinele iné fibrómy a sarkómy, ako lymfosarkóm, rabdomyosarkóm, leiomyosarkóm, liposarkóm, neurofibrómy a neurofibrosarkómy, histiocytóm, neuroblastóm, mezoblastický nefróm, neurileóm, meningióm a sarkóm z retikulárnych buniek. Hematologické nádory (malígne lymfómy, leukémie a myelóm) tvoria asi 1 % prípadov.

Etiopatogenéza paraneoplastickej hypoglykémie

Hypoglykémia v súvislosti s nádorovým ochorením vzniká najčastejšie dôsledkom paraneoplastickej produkcie inzulínu a inzulínu podobných rastových faktorov typu 1 a 2 (IGF1, IGF2). Pri veľmi veľkých nádoroch môže ísť aj o zvýšenú utilizáciu glukózy v tumoróznej mase. Inými zriedkavými prípadmi môžu byť autoprotilátky proti inzulínovému receptoru, resp. inzulínu, niečo

častejšie metastatická deštrukcia pečene a malígna kachexia dôsledkom nadprodukcie zápalových cytokínov, ako napr. faktora nekrotizujúceho nádory (TNF) [1,2].

Hyperinzulinizmus

Najčastejšou príčinou paraneoplastickej hypoglykémie je produkcia inzulínu nádorom B-buniek Langerhansových ostrovčekov pankreasu (inzulínómom). Hypoglykémia pri neostrovčekových tumoroch (NICT) na rozdiel od inzulínómu je iba vzácnou zapríčinená nádorovou produkciou inzulínu, ktorá sa zistila pri niekoľkých prípadoch karcinoidných tumorov (pečene, pankreasu a ovárií), neurofibrosarkómov (schwannómov) a cervikálnych malobunkových karcinómov. Pri malígnom feochromocytóme bol opísaný typ reaktívnej hypoglykémie, ako aj hypoglykémia nalačno a u niektorých pacientov sa zaznamenala vysoká koncentrácia inzulínu. Takisto je známy výskyt veľkých mezenchýmových tumorov spôsobujúcich hypoglykémiu u pacientov s inzulínómami s nadprodukciou inzulínu [1,2,8–11].

Inzulínu podobné rastové faktory (IGF2, IGF1)

Najčastejšou príčinou hypoglykémie pri NICT je nadprodukcia inzulínu podobného faktora 2 (IGF2), preto sa tento typ nádoru nazýva aj ako IGF2-óm. Hypoglykémia môže byť zriedkavejšie zapríčinená aj nadprodukciou IGF1.

IGF2 je peptidový hormón s molekulovou hmotnosťou 7,5 kD. Fyziologicky je produkovaný najmä v pečeni. Gén pre IGF2 sa nachádza na chromozóme 11p15.3, blízko génu pre inzulín. Syntetizovaný je ako prepro-IGF2, ktorý obsahuje 5 domén A-E a signálny peptid s 24 reziduiami. Potranslačnými úpravami dochádza po odštiepení signálneho peptidu k vzniku proIGF2 a odštiepením E domény pomocou enzýmu nazvaného prohormón konvertáza 4 (PC4) k vzniku zrelého IGF2. Časť IGF2 sa uvoľňuje s úplne alebo čiastočne zachovanou E doménou, tvorí molekuly s vyššou molekulovou hmotnosťou (10–18 kD), a preto sa nazýva veľký (big) IGF2. Táto forma tvorí za normálnych okolností 10–20 % cirkulujúceho IGF2. Nádory ho tvoria vo zvýšenej miere, pričom big IGF2 tvorí 60 %, kým zrelý IGF2 zvyšných 40 % cirkulujúceho IGF2.

Produkcia IGF2 má v porovnaní s IGF1 vyšší stupeň heritability (66 % vs 38 %) a je výrazne modulovaná epigenetickými mechanizmami. Epigenetickým imprintingom materskej alely formou metylácie tzv. diferencovane metylovaného regiónu (DMR) génu pre IGF2 sa zabraňuje jeho excesívnej expresii. Strata epigenetického imprintingu (loss of imprinting – LOI) je charakteristickým prejavom nádorovej produkcie IGF2.

IGF2, ako aj IGF1 cirkulujú takmer úplne (> 90 %) naviazané na špecifické proteíny viažuce IGF (IGFBP) na rozdiel od inzulínu, ktorý cirkuluje vo voľnej forme. IGF2 sa viaže na IGFBP3 v 20–30 % ako dimér a v 70–80 % ako trimér s ďalším proteínom ALS (acid-labile subunit). V trimerickej forme, ktorej formácia závisí od rastového hormónu (growth hormone – GH), stimulujúcom

tvorbu IGFBP3 a ALS v pečeni, nie je biologicky aktívny, neprechádza kapilármi a cirkuluje v plazme, kým sa neuvolní z komplexu dôsledkom proteolýzy a fosforylácie IGFBP3. V dimerickej forme sa môže dostať extravasculárne a pravdepodobne slúži ako pericelulárny depot IGF2. Iba malé množstvo (menej ako 1 %) IGF2 cirkuluje v plazme vo voľnej, biologicky aktívnej forme s biologickým polčasom 10–12 min, kým väzba na IGFBP3 predlžuje jeho polčas na 12–16 hod. Pri nádoroch sa, okrem zvýšenia celkového IGF2, 20-násobne zvyšuje aj hladina voľného IGF2.

IGF2 sa spolu s IGF1 a inzulínom viažu na niekoľko (6 známych) typov receptorov. Proliferatívny účinok IGF2 je sprostredkovaný väzbou najmä na receptor pre IGF typu 1, v menšej miere aj na inzulínový receptor typu A (35–45 % účinku inzulínu), kým metabolický účinok inzulínu je sprostredkovaný väzbou na inzulínový receptor typu B, ku ktorému má IGF2 iba nízku afinitu (iba 5 % účinku inzulínu). V nádore sa vytvárajú aj hybridné receptory vo forme heterodimérov receptora pre IGF1 a inzulín typu A alebo B, ku ktorému majú IGF1 a IGF2 vyššiu afinitu ako inzulín. IGF2 po väzbe na receptor spúšťa signálnu kaskádu s výsledným rastovým – proliferatívnym a antiapoptotickým účinkom na bunky a slabšie vykazuje aj metabolický účinok podobný inzulínu. Po jeho tvorbe v nádorových bunkách pôsobí stimulačne na ich rast autokrinným, resp. parakrinným pôsobením. Nadprodukcia IGF2 nádorom a jeho zvýšená hladina pri rôznych nádoroch, napr. karcinóme kolorekta, prsníka, prostaty, pľúc, sa spája so zlou prognózou.

Nádorom produkovaný IGF2 spôsobuje hypoglykémiu nalačno, podobne ako nadprodukcia inzulínu B-bunkovými nádormi pankreasu. S hypoglykémiou súvisí najmä big IGF2 forma, ktorá obsahuje 21 reziduí na E doméne (IGF2E 68–88) a nie je glykozylovaná, preto horšie vytvára ternárne komplexy dôsledkom zníženej afinity ku ALS. IGF2 po väzbe na receptor stimuluje vychytávanie glukózy v kostrovom svalu, kým vychytávanie glukózy v nádorovej mase sa iba v malej miere podieľa na hypoglykémii. Zároveň sú pri nadprodukcii IGF2 znížené hladiny kontraregulačných hormónov – glukagónu a rastového hormónu [2,5,6,12].

Zvýšená utilizácia glukózy nádorom

Kvôli nadmernej veľkosti mnohých NICT spojených s hypoglykémiou sa predpokladá, že príčinou hypoglykémie by mohla byť v niektorých prípadoch aj nadmerná utilizácia glukózy tumorom. V prípade pacienta s mezoteliómom a hypoglykémiou sa zistilo, že nádorové tkanivo vychytávalo 27,6 μ mol glukózy na 1 g tkaniva za hodinu in vitro a celý tumor mohol vychytávať až 276 g glukózy za deň, čím by uvedené zvýšenie utilizácie glukózy nádorom mohlo byť dôležitým faktorom pri vyvolaní hypoglykémie. V experimentálnych prácach in vitro sa zistila zvýšená expresia glukózového transportného génu a zvýšené vychytávanie glukózy transformovanými nádorovými bunkami. U choreho s maligným metastazujúcim feochromocytómom sa potvrdila závažná a fatálna

hypoglykémia, ktorá nereagovala na liečbu infúziami vysokokonzentrovanej glukózy, glukagónom a glukokortikoidmi. Vyšetrenie vychytávania glukózy pomocou pozitronovej emisnej tomografie (PET) s použitím ^{18}F -2-fluoro-2-deoxy-D-glukózy potvrdilo vychytávanie glukózy preferenčne v nádorovej mase skôr ako dôsledkom nadprodukcie IGF2 [1,2,12,13].

Úloha malnutrície a zápalových cytokínov

Kachexia pri generalizovanom nádorovom ochorení môže značne zredukovať prísun glukoneogénnych substrátov počas hladovania zo svalstva a iných periférnych tkanív do pečene. Za týchto podmienok by už minimálne množstvo utilizácie glukózy tumorom bolo dostatočné a schopné vyvolať hypoglykémiu. Hypoglykémia sa môže objaviť aj v rámci terminálneho štádia onkologického ochorenia s metastázami. V minulosti sa vysvetľovala ako dôsledok metastatickej deštrukcie pečene, no výskumami sa dokázal vplyv zápalových cytokínov produkovaných tumorom alebo makrofágmi aktivovanými tumorom, ako sú tumor nekrotizujúci faktor TNF α a interleukín 1 a 6. Experimentálne sa potvrdilo, že zápalové cytokíny môžu ovplyvňovať metabolizmus glukózy. TNF α podaný v rekombinantnej forme pacientom s rakovinou zvyšuje o 10 % izotopicky determinovaný celotelový metabolizmus glukózy, pričom in vitro zvyšuje počet inzulínových receptorov na povrchu buniek ľudskej leukemickej skupiny K562 a zvyšuje rýchlosť transportu glukózy do fibroblastov, myocytov, preadipocytov a adipocytov [1,2,15,16].

Protilátky proti inzulínovému receptoru a inzulínu (autoimunitná hypoglykémia)

Zriedkavou príčinou hypoglykémie pri nádoroch môže byť tvorba autoproti látok proti inzulínovému receptoru. V opísaných 2 prípadoch Hodgkinovej choroby sa uvádzala existencia stimulačných protilátok proti inzulínovému receptoru, podobne ako pri iných neoplazmách. V prípade stimulačných protilátok proti inzulínovému receptoru majú pacienti disproporčne vysokú hladinu inzulínu a nízku hladinu C-peptidu. Vzácnne sa pri niektorých hematologických malignitách (monoklonálne gamapatie, myelóm) vyskytujú protilátky proti inzulínu, ktoré vytvárajú komplexy s inzulínom s následným zvýšením hladiny inzulínu a C-peptidu, pričom sa inzulín z komplexov uvoľňuje a zapríčiňuje hypoglykémiu. Existuje tiež spojenie medzi myelómom a hypoglykémiou dôsledkom tvorby big IGF2 [1,2,17,18].

Klinický obraz paraneoplastickej hypoglykémie

Inzulínóm sa prejavuje hypoglykémiou nalačno, aj postprandiálne. Dominujú (vo viac ako 80 %) príznaky neuroglykopenie – zmätené chovanie (85 %), zmeny osobnosti (65 %), závrate, slabosť a strata vedomia (50–60 %), rozmazané vedomie a amnézia (40–50 %), letargia, somnolencia, kŕče, rekurentné bolesti hlavy (20–30 %), diplopia, neostré videnie, parestéza, kóma a paréza (10–20 %).

Neuroglykopenické príznaky sa objavujú najmä nalačno a pri cvičení. Prolongovaná hypoglykémia môže vyústiť do paroxysmov kŕčov, kómy až permanentného neurologického poškodenia. Autonómne (adrenergné) príznaky sú zriedkavejšie a vyskytujú sa u 15 % postihnutých; z nich najčastejšie potenie (70 %), úzkosť, pocit hladu, tras (25 %), tachykardia a palpitácie (10 %). Pri dlhšom trvaní hypoglykémie sa často vyvíja syndróm neuvedomenia si hypoglykémie. Asi 40 % pacientov má nadmernú telesnú hmotnosť.

Hypoglykémia pri NICT sa typicky objavuje nalačno a podobne ako pri inzulínome prevládajú neuroglykopenické príznaky (kvantitatívne a kvalitatívne poruchy vedomia, náhle sa objavujúce poruchy správania, fokálne neurologické príznaky podobné náhlej cievnej mozgovej príhode). Varovné adrenergné príznaky často chýbajú alebo sú menej vyjadrené dôsledkom opakovaných hypoglykémii a vzniku fenoménu neuvedomenia si hypoglykémie. Na rozdiel od inzulínomov je pri NICT a objavení sa hypoglykémie diagnóza už často stanovená.

Hypoglykémia pri NICT, najmä pri fibrómoch a fibrosarkómoch, nie je vždy indikátorom veľkosti a invázivnosti tumoru. Väčšinou ide o nádory s hmotnosťou väčšou ako 0,5 kg, najčastejšie medzi 2–4 kg. Väčšina z nich sa nachádza v hrudníku alebo v retroperitoneálnom priestore a sú často klinicky nemé. Z nádorov produkujúcich IGF2 sa asi polovica prejavuje hypoglykemiou, a to z dôvodu závislosti symptómov od tumoróznej masy. Z hľadiska vzniku hypoglykémie prevládajú veľké nádory (v priemere okolo 3 kg, najväčší opísaný nádor mal viac ako 20 kg) v oblasti hrudníka (30 %), retroperitonea a pánve (65 %), ktoré produkujú dostatočné množstvo IGF2, kým nádory v oblasti končatín sa diagnostikujú skôr než sa vyvinie tumorózna masa dostatočná na vyvolanie príznakov. Postihnutí sú väčšinou starší jedinci so všeobecne pokročilým nádorovým procesom. Okrem paraneoplastickej hypoglykémie sú prítomné príznaky z veľkej tumoróznej masy, ako napr. bolesť a hmotnostný úbytok. Dôsledkom účinku IGF2 podobnému GH môžu byť prítomné aj akromegaloidné črty na tvári a koži, ako rhinophyma a seboroická keratóza [1,2,19].

Laboratórna diagnostika paraneoplastickej hypoglykémie

V prípade potvrdenej hypoglykémie nalačno spojenej s endogénnym hyperinzulinizmom musíme myslieť predovšetkým na inzulínom. Kritériom diagnostiky inzulínomu je dôkaz hypoglykémie (obyčajne pod 2,5 mmol/l) za použitia tzv. Wippleovej triády, zahŕňajúcou hypoglykemické symptómy, laboratórnu hypoglykémii a úpravu klinického stavu po podaní glukózy. Diagnostickú cenu má pomer hodnôt plazmatického inzulínu (U/l) ku glykémii (mmol/l): pri inzulínome bývajú hodnoty vyššie ako 5,5. Užitočný je 72-hodinový hladový test, pri ktorom zistíme neadekvátne vysoké hodnoty inzulínu (v 90 % nad 20 U/l) v porovnaní s nízkymi hodnotami glykémie (pod 2,5 mmol/l). U väčšiny (viac ako 80 %) pacientov sa

vyvinie hypoglykémia behom 24-hodinového hladovania a test možno ukončiť.

Okrem vyššie uvedených laboratórnych vyšetrení stanovujeme aj hladinu proinzulínu a C-peptidu, v rámci diferenciálnej diagnostiky môžeme stanoviť protilátky proti inzulínu a hladiny antidiabetických liekov vyvolávajúcich hypoglykémii (deriváty sulfonylurey). Provokatívne testy sa už v diagnostike inzulínomu v súčasnosti nepoužívajú. Hladina proinzulínu prevažuje 25 % hodnoty hladiny inzulínu, pričom v prípade hodnoty prevyšujúcej 40 % je podozrenie na malígny nádor. V praxi sa však nevyužíva na oddiferencovanie benígnej a malígnej lézie, ale skôr na hodnotenie efektu liečby. Stanovenie hladiny C-peptidu je veľmi dôležité pre odlišenie psychiatrických pacientov samopoškodzujúcich sa exogénnym inzulínom, u ktorých vysoké hladiny inzulínu nekorelujú s nižšími hladinami C-peptidu.

Diagnosticky pri NICT je typická hypoglykémia nalačno, ktorú v prípade hematologických malignít (leukémie) treba odlišiť od pseudohypoglykémie dôsledkom excesívnej konzumpcie glukózy krvinkami v skúmavke. K vyvolaniu hypoglykémie, podobne ako pri inzulínome, možno použiť 72-hodinový hladový test, keď u väčšiny pacientov sa hypoglykémia manifestuje do 24–36 hodín hladovania.

Hladiny inzulínu, C-peptidu a proinzulínu, ako aj β -hydroxybutyrátu a voľných mastných kyselín (VMK), bývajú pri NICTH znížené, dôsledkom supresívneho účinku IGF2 na sekréciu inzulínu v B-bunkách pankreasu. Dôsledkom inhibičného účinku na os GH/IGF1 aj plazmatické hladiny GH, IGF1 a IGFBP3 sú znížené. Sérová koncentrácia IGF1 u pacientov s NICT spojených s hypoglykemiou je nízka a porovnateľná s koncentraciami pozorovanými u pacientov s hypopituitarizmom. Keďže je známe, že pokles sérového IGF1 je zvlášť senzitívnym indexom malnutície, nízke hladiny IGF1 môžu byť dobrým markerom zhubnosti a progresie rozsiahleho tumoru.

Pre diagnózu NICTH je typické zvýšenie hladiny IGF2 (vyšetrenie komerčným kitom však nie je v našich laboratóriách bežne dostupné, norma: 520–870 ng/ml, hladina nezávisí od pohlavia a iba mierne sa zvyšuje vekom). Asi u 70 % prípadov NICTH môže byť hladina IGF2 normálna, ale molárny pomer IGF2/IGF1 sa zvyšuje z 3 : 1 za normálnych okolností na 10 : 1 pri NICTH. Zvýšený pomer IGF2/IGF1 býva aj pri vzácnejších prípadoch hypoglykémie pri sepe a ťažkej kachexii, ale v tomto prípade sú aj hladiny IGF2 v oblasti subnormy. Vo výskumných laboratóriách sa dá stanoviť aj hladina prvých 21 reziduí E domény (E1–21) pro-IGF2, ktorej zvýšenie je špecifické pre NICTH, ale kit nie je t. č. vo svete komerčne dostupný.

Pre hypoglykémii pri NICT sú charakteristické aj nízke hladiny glukagónu (bez odpovede na glukagonotropné stimuly). Glukagónový test sa používa na rozlíšenie medzi inzulínom sprostredkovanou a inzulínu podobnými faktormi sprostredkovanou hypoglykemiou a hypoglykemiou spôsobenou zlyhaním pečene. Po celonočnom hladovaní prvé 2 typy hypoglykémie, teda inzulínom a inzulínovými rastovými faktormi sprostred-

kovaná hypoglykémia, odpovedajú vzostupom sérovej hladiny glykémie, čo je výsledkom zvýšenej produkcie glukózy pečňou a poukazuje na adekvátne zásoby pečňového glykogénu. Pri hypoglykémii spôsobenej zlyhaním pečene nenastáva vzostup sérovej koncentrácie glukózy, čo poukazuje na nedostatočné zásoby glykogénu alebo neschopnosť ich uvoľňovať [1,2,20,21].

Lokalizačné vyšetrenia inzulínómu

Na rozdiel od väčšiny prípadov NICTH, u ktorých je prítomný už diagnostikovaný rozsiahly tumor, nie je lokalizácia inzulínómu v pankrease dôsledkom malej tumoróznej masy pod 1 cm, jednoduchá. Lokalizácia inzulínómu sa vykonáva pomocou ultrasonografie (senzitivita 25 %), výpočtovej tomografie – CT (senzitivita 35–55 %) alebo zobrazením nukleárnou magnetickou rezonanciou – MRI (senzitivita 40–65 %). V súčasnosti najefektívnejšia v lokalizácii inzulínómu je endoskopická ultrasonografia (EUS) s 80–90% senzitivitou. V štúdiách, porovnávajúcich význam EUS pri diagnostike inzulínómu v porovnaní s CT a MRI, sa zistilo, že EUS detegovala inzulínóm s 89–93% senzitivitou, kým CT so 69–78% a MR so 71% senzitivitou. EUS je v porovnaní s CT a MRI lepšou diagnostickou metódou pri detekcii a lokalizácii inzulínómu. CT je menej senzitívna, ale dostatočne špecifická, preto pri pozitívnej CT nie je potrebná EUS. Avšak, EUS deteguje inzulínóm u 50 % pacientov s negatívnym CT. Ide najmä o menšie nádory pod 1 cm. Najčastejšia nesprávna lokalizácia pri CT bola pri nádore v tele a chvoste pankreasu. MRI v týchto štúdiách bola menej senzitívna a špecifická ako CT, preto pri pozitívnom aj negatívnom MRI náleze je potrebné vykonať EUS [2,22].

Výhodný pri diagnostike inzulínómu je v niektorých prípadoch aj selektívny intraarteriálny kalciový test počas angiografie, ktorý slúži na lokalizáciu okultných inzulínómov, ktoré neboli lokalizované pomocou vyššie uvedených metód (sonografia, CT, MRI). Vyšetrenie spočíva v aplikácii kalcia do trunci coeliacus (stimulácia hornej polovice pankreasu) a a. mesenterica superior (stimulácia dolnej polovice pankreasu) a odbermi hladiny inzulínu a C-peptidu z v. hepatica dx. (drenáž krvi hlavne z oblasti v. mesenterica superior a pravej časti pankreasu) a v. hepatica sin. (drenáž krvi hlavne z oblasti v. lienalis a ľavej časti pankreasu). Podľa vzostupu hladiny vyšetrovaných hormónov sa dá predpokladať lokalizácia inzulínómu v príslušnom kvadrante pankreasu. Kvôli nekonštantným výsledkom pri kalciovej infúzii je podľa niektorých autorov využitie tohto testu obmedzené, a naviac s použitím EUS sa dosahujú rovnaké výsledky v lokalizácii inzulínómu ako pri použití tejto metódy [1,2].

Na rozdiel od iných NET oktreoscan má v prípade inzulínómu nižšiu (50–60%) senzitivitu dôsledkom nižšieho výskytu somatostatínových receptorov v nádore. Najnovšou metódou na detekciu inzulínómov je scintigrafia pomocou rádioaktívne značeného analógu pre glukagónu podobný peptid 1 (GLP1), resp. jeho syntetickú formu exendín 4. V nádorovom tkanive benígnych inzulínómov bola potvrdená vysoká expresia receptorov

pre GLP 1 a experimentálne u myši so spontánnym inzulínómom (kmeň Rip1Tag2) sa pomocou scintigrafie potvrdilo vychytávanie exendínu označeného pomocou ^{111}In alebo $^{99\text{m}}\text{Tc}$ v nádorovom tkanive. Aj v malých súboroch u ľudí sa v prípade benígnych inzulínómov potvrdila 100% senzitivita vyšetrenia. Na rozdiel od benígnych inzulínómov malígne formy exprimujú receptory pre GLP 1 iba v jednej tretine prípadov. V publikovaných kauzistikách sa značený exendín nevychytával u jedného pacienta s malígnym inzulínómom a u druhého pacienta sa vychytával iba v oblasti primárneho nádoru. Pri malígnych inzulínómoch sa častejšie vyskytujú receptory pre somatostatín typu 2 a obyčajne jeden z dvoch spomínaných receptorov (pre GLP1 alebo somatostatín typu 2) je vždy exprimovaný. Zobrazovacia metóda pomocou značeného exendínu 4 sa zdá byť sľubným diagnostickým prístupom pri lokalizácii malých inzulín produkujúcich nádorov, ale vyžaduje si ešte verifikáciu na väčšom súbore pacientov [2,23].

Novou možnosťou v diagnostike a lokalizácii inzulínómov je pozitronová emisná tomografia (PET). Pri väčšine pankreatických NET je použitie PET so značenou ^{18}F -fluorodeoxyglukózou (^{18}F -FDG) pre detekciu lézie limitované pre nízky obrát glukózy v nádore. Pre dostatočnú kapacitu pankreatických B-buniek vychytávať a dekarboxylovať prekursor biogénnych aminov sa môže zvýšiť senzitivita PET využitím ^{18}F -dihydroxyfenylalanínu (^{18}F -L-DOPA) alebo ^{11}C -hydroxytryptofánu (^{11}C -5-HTP). V súčasnosti ako metóda voľby sa na lokalizáciu môže využiť PET pomocou značeného ^{18}F -L-DOPA, ktorá sa hromadí v tkanive s nadprodukciou inzulínu (^{18}F -L-DOPA-PET). Najprv sa potvrdila jej dostatočná senzitivita pri detekcii fokálnych foriem kongenitálneho hyperinzulinizmu. V ďalšej štúdii u 10 dospelých pacientov s hyperinzulinemickou hypoglykémiou a podozrením na nádor sekretujúci inzulín bola ^{18}F -L-DOPA-PET senzitívnejšia ako CT alebo MRI v lokalizácii lézie. ^{18}F -L-DOPA-PET lokalizovala pankreatickú léziu u 9 z 10 pacientov, ktorá bola následne po operácii histologicky potvrdená. Vychytávanie ^{18}F -L-DOPA bolo zvýšené pri 6 zo 7 solidných inzulínómov a pri malígnom inzulínóme s metastázami v pečeni. Dvaja pacienti s hyperpláziou B-buniek mali zvýšené fokálne vychytávanie ^{18}F -L-DOPA v postihnutej oblasti. ^{18}F -L-DOPA-PET sa tak javila ako užitočná metóda na detekciu inzulínómu u pacientov s negatívnym CT a MRI. Avšak v ďalšej práci u 6 pacientov s hyperinzulinemickou hypoglykémiou (4 so solitárnym inzulínómom, 1 s difúznou hyperpláziou B-buniek, 1 s malígnym inzulínómom) ^{18}F -L-DOPA-PET bola pozitívna iba v 1 prípade inzulínómu v rámci MEN1. Pri difúznej hyperplázii B-buniek bolo vychytávanie v pankrease rovnaké ako pri kontrolnej skupine bez hyperinzulinemickej hypoglykémie. Aj u pacienta s metastázami v pečeni bol rozsah ochorenia nedostatočne stanovený. Hlavným limitom vyšetrenia pri identifikácii inzulínómu alebo hyperplázie B-buniek je vychytávanie a retencia ^{18}F -L-DOPA v celom pankrease u dospelých, na rozdiel od novorodencov s nízkou expresiou dekarboxylázy aromatických aminokyselín

v parenchýme pankreasu okrem patologickej lézie. Aj v publikovanej kazuistike ^{18}F -L-DOPA-PET zlyhala pri lokalizácii nádoru sekretujúceho inzulín. V týchto prípadoch autori odporučili použitie značených ^{18}Ga -somatostatínových analógov ako novú možnosť, ktorá by mohla viesť k správnej diagnóze pankreatických NET [24–27].

Napriek použitiu viacerých lokalizačných vyšetrení sú niektoré inzulínové detekovateľné až perioperačne, a to manuálne skúseným chirurgom, resp. za použitia peroperačnej ultrasonografie [1].

Na lokalizáciu NICT, okrem zobrazovacích vyšetrovacích metód štandardne používaných pri diagnostike nádorových ochorení (ultrasonografia, výpočtová tomografia, nukleárna magnetická rezonancia, pozitronová emisná tomografia a pod), možno využiť ^{111}In -oktreotidové zobrazenie, pretože niektoré tumory obsahujú somatostatínové receptory [2,5,6,28].

Záver

Hypoglykémia pri nádorových ochoreniach je relatívne vzácna, ale treba na ňu myslieť v prípadoch opakovanej hypoglykémie nalačno u nediabetických pacientov. V prípadoch generalizovaných nádorov s početnými metastázami v pečeni, ako aj pri vzácných prípadoch NICTH je jej príčina obyčajne jasná, pretože diagnóza nádorového ochorenia väčšinou predchádza objaveniu sa hypoglykémie. V prípade podozrenia na inzulínóm sa musí vykonať celý rad vyšetrovacích metód a nie sú vzácné prípady, že sa diagnóza stanoví až perioperačne skúseným špecializovaným chirurgom.

Literatúra

1. Mokáň M. Hypoglykémia. Vydavateľstvo P+M: Turany 2005. ISBN 80–968742–6–8.
2. Galajda P, Mokáň M, Michalovičová M et al. Nádorové ochorenia a poruchy metabolizmu glukózy. Vydavateľstvo Quick Print: Martin: 2014.
3. Samoš M, Kalinová S, Galajda P et al. Hypoglykémia u hospitalizovaných pacientov bez diabetes mellitus. *Diabetes a obezita* 2012; 12(23): 53–58.
4. Ságová I, Klimentová A, Prídavková D et al. Paraneoplastická hypoglykémia – popis prípadu a prehľad problematiky. *Vnitř Lék* 2013; 59(5): 402–406.
5. Dynkevich Y, Rother KI, Whitford I et al. Tumors, IGF-2 and hypoglycemia: Insight from clinic, the laboratory and the historical archive. *Endocrin Rew* 2013; 34(6): 798–826.
6. Livingstone C. IGF2 and cancer. *Endocrine-Related Cancer* 2013; 20(6): R321–R329.
7. De Groot JWB, Rikhof B, Doorn J et al. Non-islet cell tumour-induced hypoglycaemia: a review of the literature including two new cases. *Endocr Relat Cancer* 2007; 14(4): 979–993.
8. Hiramatsu K, Takahashi K, Kanemoto N et al. A case of pheochromocytoma with transient hyperinsulinemia and reactive hypoglycemia. *Jpn J Med* 1987; 26(1): 88–90.
9. Furrer J, Hättenschwiler A, Komminot P et al. Carcinoid syndrome, acromegaly, and hypoglycemia due to an insulin-secreting neuroendocrine tumor of the liver. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(5): 2227–2230.
10. Morken NH, Majak B, Kahn JA. Insulin producing primary ovarian carcinoid tumor. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007; 86(4): 500–501.
11. Hinchliffe E, Allcock RL, Mansoor W et al. A patient with a metastatic gastroenteropancreatic endocrine carcinoma causing hyperinsulinaemic hypoglycaemia and the carcinoid syndrome. *Ann Clin Biochem* 2011; 48(Pt 6): 579–583.
12. Daughaday WH. Hypoglycemia due to paraneoplastic secretion of insulin-like growth factor-I. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(5): 1616.
13. Eastman RC, Carson RE, Orloff D et al. Glucose utilization in a patient with hepatoma and hypoglycaemia. *J Clin Invest* 1992; 89(6): 1958–1963.
14. Habra MA, Núñez R, Chuang H et al. Fatal hypoglycemia in malignant pheochromocytoma: direct glucose consumption as suggested by (18F)-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography imaging. *Endocrine* 2010; 37(1): 209–212.
15. Flier JS, Usher P, Moller DE et al. Induction of the glucose transport system by tumor necrosis factor/cachectin: Implications for the hypoglycemia of sepsis and tumors. *Clin Res* 1987; 35: A512.
16. Mahony SM, Tisdale MJ. Metabolic effects of tumour necrosis factor alpha in NMRI mice. *Br J Cancer* 1990; 61(4): 514–519.
17. Braund WJ, Naylor BA, Williamson DH et al. Autoimmunity to insulin receptor and hypoglycaemia in patients with Hodgkin's disease. *Lancet* 1987; 1(8527): 237–240.
18. Arnqvist HJ, Halban PA, Mathiesen UL et al. Hypoglycaemia caused by atypical insulin antibodies in a patient with benign monoclonal gammopathy. *J Intern Med* 1993; 234(4): 421–427.
19. Fukuda I, Hizuka N, Ishikawa Y et al. Clinical features of insulin-like growth factor-II producing non-islet-cell tumor hypoglycemia. *Growth Horm IGF Res* 2006; 16(4): 211–216.
20. Škrha J. Hypoglykemický syndrom. Grada: Praha 2001. ISBN 80–7169–992–6.
21. Škrha J. Hypoglykémie. Od patofyziologie ke klinické praxi. Maxdorf: Praha 2013. ISBN 978–80–7345–319–0.
22. Pongprasobchai S, Lertwattanak R, Pausawasdi N et al. Diagnosis and localization of insulinoma in Thai patients: performance of endoscopic ultrasonography compared to computed tomography and magnetic resonance imaging. *J Med Assoc Thai* 2013; 96(Suppl 2): S187–S193.
23. Sowa-Staszczak A, Pach D, Mikolajczak R et al. Glucagon-like peptide-1 receptor imaging with [Lys40(Ahx-HYNIC-99mTc(EDDA)NH2]-exendin-4 for the detection of insulinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013; 40(4): 524–531.
24. Kauhanen S, Seppänen M, Minn H et al. Fluorine-18-L-dihydroxyphenylalanine (18F-DOPA) positron emission tomography as a tool to localize an insulinoma or beta-cell hyperplasia in adult patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(4): 1237–1244.
25. Kauhanen S, Seppänen M, Minn H et al. Clinical PET imaging of insulinoma and beta-cell hyperplasia. *Curr Pharm Des* 2010; 16(14): 1550–1560.
26. Tessonier L, Sebag F, Ghander C et al. Limited value of 18F-F-DOPA PET to localize pancreatic insulin-secreting tumors in adults with hyperinsulinemic hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(1): 303–307.
27. Treglia G, Inzani F, Campanini N et al. A case of insulinoma detected by (68)Ga-DOTANOC PET/CT and missed by (18F)-dihydroxyphenylalanine PET/CT. *Clin Nucl Med* 2013; 38(6): e267–e270.
28. Perros P, Simpson J, Innes JA et al. Non-islet cell tumour-associated hypoglycaemia: 111Inoctreotide imaging and efficacy of octreotide, growth hormone and glucocorticosteroids. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 44(6): 727–731.

prof. MUDr. Marián Mokáň, DrSc., FRCP (Edin.)

✉ mokanma@post.sk

I. interná klinika Jesseniovej LF UK a UN, Martin, Slovenská republika

www.jfmed.uniba.sk

Doručeno do redakce 20. 5. 2014

Přijato po recenzii 27. 7. 2014