

Hypoglykemie jako symptom maligního onemocnění v dospělém věku

Zdeněk Fryšák, David Karásek

III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická LF UP a FN Olomouc

Souhrn

Pokles hladiny krevního cukru pod 3 mmol/l je v plně rozvinutých případech provázen neuroglykopenickými symptomy až případnou změnou vědomí. Ošetřující lékař bývá postaven před komplikovanou situací. Může se jednat o důsledek nevhodně podaných léků včetně případů vedených snahou o sebepoškození (inzulin, inzulinová sekretagoga) nebo nadužívání alkoholu. Rizikovou skupinou jsou podvyživené osoby, případně stížené těžkou celkovou infekcí, terminální chorobou jater, ledvin nebo se selhávajícím srdcem. Hypoglykemie typicky provází hypokorticismus (Addisonova nemoc) nebo nedostatek glukagonu. V úvahu přichází možnost endogenního hyperinzulinizmu, způsobeného hormonálně aktivním nádorem slinivky, tedy neuroendokrinním tumorem – inzulinomem. Za hypoglykemiemi se může skrývat funkční porucha pankreatických B-buněk (nesidioblastosis, případně non-inzulin-pankreatogenní hypoglykemie). Podobná situace může nastat po založení gastrického bypassu. Hypoglykemie vyvolávaná přítomností protilátek proti inzulinu či jeho receptoru je citována v literatuře jako velmi raritní problém. Samostatná pozice v diferenciálně diagnostické rozvaze náleží hypoglykemickým stavům, které provázejí neoplastické, maligní procesy. Odpovědným činitelem zde prokazatelně není inzulin, ale jemu strukturálně blízký polypeptid, somatomedin, označovaný zkratkou IGF2.

Klíčová slova: endoultrasonografická pankreatografie (EUPG) – inzulinu podobný faktor (IGF1, IGF2) – inzulinu podobný profaktor IGF2 (pro-IGF2) – syndrom neinzulinové, paraneoplastické hypoglykemie (NIPHS)

Hypoglycemia as a symptom of cancer in adults

Summary

Decrease of blood glucose levels below 3 mmol/l is in fully developed cases accompanied by neuroglycopenic symptoms that may even lead to altered state of consciousness. The treating physician frequently faces a complicated situation. This may be due to inappropriately administered drugs including cases motivated by self-harm intentions (insulin, insulin secretagogues), or alcohol abuse. Undernourished people, or those afflicted with a serious systemic infection, end-stage liver or kidney diseases or with a failing heart, belong to a risk group. Hypoglycemia typically accompanies hypocorticism (Addison's disease) or lack of glucagon. Endogenous hyperinsulinism caused by a hormonally active pancreatic cancer, that is, by a neuroendocrine tumour – insulinoma, is a possibility to be considered. A hidden cause of hypoglycemia may be a pancreatic-beta-cell dysfunction (nesidioblastosis, or non-insulin pancreatogenous hypoglycemia). A similar situation may arise following gastric bypass surgery. Hypoglycemia incited by the presence of antibodies to insulin or its receptor is cited in literature as a very rare problem. One section in the differentially diagnostic thinking is dedicated to hypoglycemic states accompanying neoplastic, malign processes. Insulin is demonstrably not a responsible agent here, it is a polypeptide structurally close to it, a somatomedin abbreviated as IGF2.

Key words: endoscopic ultrasound pancreatography (EUPG) – hypoglycemia mediated by tumour cells other than β cells (NIPHS) – insulin-like growth factor (IGF1, IGF2) – pro-insulin-like growth factor IGF2 (pro-IGF2)

Úvod

Následující pojednání se bude zabývat hypoglykemií, pro kterou je typická „Whippleova trias“ charakterizovaná souborem známých, objektivně nepřehlédnutelných klinických projevů [1,2]. Konkrétně se jedná o laboratorně prokazatelný pokles hladiny glukózy v krvi provázený neuroglykopenickými příznaky rychle ustupujícími po podání glukózy v infuzi. U osob vykazujících pouze neuroglykopenické příznaky nepodpořené dokumentovaným poklesem glykemie obvykle neprokážeme organickou příčinu nemoci. Na druhé straně i pouhá jediná epizoda neuroglykopenických symptomů si zasluhuje pozornost a podrobné došetření. Klinický obraz je obecně spojován s účinky inzulinu, a to ať

poujícími po podání glukózy v infuzi. U osob vykazujících pouze neuroglykopenické příznaky nepodpořené dokumentovaným poklesem glykemie obvykle neprokážeme organickou příčinu nemoci. Na druhé straně i pouhá jediná epizoda neuroglykopenických symptomů si zasluhuje pozornost a podrobné došetření. Klinický obraz je obecně spojován s účinky inzulinu, a to ať

již u nemocných, kteří si jej pravidelně aplikují jako součást léčby diabetu, nebo podstatně méně často u pacientů, u nichž dochází k nekontrolované sekreci inzulínu jako součásti manifestace určitého typu neuroendokrinního tumoru. Specifickým problémem jsou hypoglykemické stavy provázející některá zhoubná onemocnění, u nichž je nutno doložit, že příčinou obdobné symptomatologie může být nikoliv pouze inzulín.

Pohled patofyziologa

Organismus disponuje velmi účinným systémem, který jej chrání před poklesem hladiny krevního cukru [3]. Pouhá jediná hodnota koncentrace glukózy v krvi nemusí poskytnout dostatečně validní informaci k definování klinického obrazu hypoglykemie. Příznaky lze rozdělit na ty, které souvisejí s neuroglykopenií, která ovlivňuje centrální nervový systém a symptomy vyvolávané aktivací sympatiku [4]. I u zdravých osob lze obecně očekávat objevení klinických příznaků hypoglykemie, klesne-li krevní cukr ke hladině 3 mmol/l a níž [5]. Ačkoliv inzulín podobný faktor (IGF2) plní za fyziologických podmínek ve fetálním a postnatálním vývoji významnou roli, zůstává jeho úloha poněkud skrytá a ani v dospělosti není jeho vliv plně objasněn. Každopádně je bezpečně potvrzeno, že nádorové buňky jsou schopny produkovat nadstandardní množství IGF2 v podobě „velké molekuly“, prohormonu (inzulínu podobný profaktor – pro-IGF2), který se uplatňuje skrze své autokrinní účinky. Zatímco receptor pro inzulín (IR) má izoformu A a B, IGF2 vlastní funkční receptor nemá. Využívá tudíž receptor pro IGF1, ve fetálním vývoji izoformu A IR a v dospělosti izoformu B IR [6]. Molekuly IGF1 mají s IGF2 společný receptor a oba jsou strukturálně podobné inzulínu, na jehož receptor jsou rovněž schopny působit, což dokládá průkaz indukce fosforylace částečně purifikovaného substrátu inzulínových receptorů. Obě variety IGF2 mají sice 10krát nižší schopnost snižovat glykémii v porovnání s inzulínem, ale u zdravých jejich množství převyšuje hladinu inzulínu 100násobně. Nejsou účinné proto, že z 99 % jsou vázány na bílkovinný nosič [7]. Pro-IGF2 vykazuje k vazebným proteinům nižší afinitu, k inzulínovému receptoru vyšší [8]. Akcelerovaná exprese genu odpovědného za produkci pro-IGF2 v nádorové tkáni vede ke vzniku NICPHS – non-islet cell paraneoplastic hypoglycemia syndrome). Ve zdravém organismu prochází vytvořený peptid glykosylací. Nádorový proces tento postup modifikuje, poškozuje jej, což má za následek vznik molekul pro-IGF2. Nádorem tvořený pro-IGF2 se sice formuje do binárních komplexů s vazebnou bílkovinou, ale větší porce novotvořených struktur zůstává v nevázané, volné podobě. Binární komplexy, polovičně velké molekuly, snadno procházejí přes stěnu kapilár a váží se na inzulínový receptor. Dochází k zastavení glykogenolýzy, glukoneogenezy, poklesu lipolýzy a zvýšení spotřeby glukózy v periferních tkáních [9]. IGF2 mimo jiné suprimuje aktivitu růstového hormonu, což má za důsledek pokles metabolisme glukózy ja-

terní buňkou. Objevuje se vyšší sklon k hypoglykémii a spolu s tím i přednostní redistribuce glukózy do myocytů [6]. Situace však není zřejmě tak jednoduchá a na změnách ve vnitřním prostředí se mohou podílet i jiné vlivy, které mohou kromě hypoglykemie navodit daleko komplexnější paraneoplastický syndrom [10].

Pohled ošetřujícího lékaře

Z praktického hlediska je užitečné vyčlenit nemocné, jež nemoc nepoznamenala a na první pohled vypadají „dobře“, a přesto mohou hypoglykemickými stavy trpět. Obecně je vnímání poklesu glykemie neuvěřitelně variabilní, což často vidíme při pozorování průběhu inzulínového tolerančního testu. Kromě aktuální glykemie, inzulínie a hladiny C-peptidu, je vhodné mít k dispozici výsledek vyšetření β -hydroxymáselné kyseliny, derivátů sulfonylurey a glinidů. Uvedené metody pomohou odlišit endogenní od exogenního hyperinzulinizmu. Protilátky proti inzulínu není nutné odebrat pouze v okamžiku hypoglykemie. Jejich průkaz svědčí pro velmi raritní autoimunitní inzulínelem podmíněnou hypoglykémii [11,12]. Přibližně 10 % inzulínomů má maligní povahu. Potvrzení nepřiměřené sekrece inzulínu je obvykle spojováno s využitím možností, které nabízejí zobrazovací metody při hledání zdroje nadprodukce v pankreatu. Malá senzitivita i specifita abdominální ultrasonografie je důvodem, proč často nemocní podstupují různé modifikace CT vyšetření, následované vyšetřením MRI. Jako perspektivní, velmi užitečná metoda s velmi vysokou senzitivitou i specificitou, umožňující dokonce získat z punkční cytologie validní materiál se ukazuje endoultrasonografická pankreatografie (EUPG). EUPG má jediný, ale zásadní nedostatek, který musíme brát v potaz. Je to jedna z typicky expert-dependentních metod, a výsledek je tudíž velmi závislý na erudici, a především schopnostech vyšetřujícího [13,14]. Vyloučením inzulínomu jako příčiny hypoglykemických epizod zůstává stále ve hře možnost nesidioblastózy, hypertrofie, případně hyperplazie ostrůvků, tvořených zvětšenými B-buňkami s hyperchromatickými jádry. Manifestuje se identickým klinickým obrazem provázeným hyperinzulinemií [15]. Tato klinická jednotka je považována za raritní záležitost a její průkaz bývá komplikovaný. Thompson et al shromáždili sestavu 116 nemocných, u nichž s vysokou specificitou i senzitivitou doložili možnost prokazovat nesidioblastózu vyšetřením inzulínie ze separovaných odběrů z jaterních žil po předchozí selektivní arteriální stimulaci kalcie. Indikováni jsou nemocní, u nichž při pátrání po inzulínomu selhaly zobrazovací metody včetně EUPG [16]. Správná interpretace výsledků vyšetření je úzce spjata s dobrou znalostí anatomie tepenného zásobení slinivky, resp. oblasti truncus coeliacus [17]. Existuje řada prací, které dokládají možnost chirurgické intervence u takovýchto nemocných. Předpokládá se, že operační výkon spočívající v parciální resekcii pankreatu zajistí úplnou remisi [18].

Zbývá docela pestrá, malá a spíše raritní, různorodá skupina pacientů splňujících kritéria NIPHS, známý též

pod označením syndrom Doegeův-Pottersův [19]. Onemocnění je sporadické, a tak lze roční incidenci sotva odhadovat, snad se pohybuje okolo 1 : 1 000 000 [20]. V dobách hypoglykemických epizod mají nemocní typicky paradoxně nízkou hladinu endogenního inzulínu a rovněž i C-peptidu. Nízká je i hladina β -hydroxybutyrátu. Pro tyto pacienty je charakteristický sporadický, občasný pokles krevního cukru po jídle. Hypoglykemie nemá evidentně nic společného s nadprodukcí inzulínu, ale příčina spočívá v koincidenci existence zhoubného tumoru produkujícího polypeptid strukturálně blízký inzulínu IGF2, tedy [21–23].

Odstranění nádorové masy (operací, aktinoterapií) je prováděno normalizací hladiny IGF2 a vymizením hypoglykemií. Z pokusů na krysách vyplývá rovněž zajímavá možnost použití IGF2 jako prostředku k posílení paměťových funkcí [24]. V problému klinického významu IGF2 zůstává každopádně řada nezodpovězených otázek. Zatím ale stále chybí impuls, který by bádání v tomto směru podpořil. S popsanou situací se lze setkat u tumorů jícnu, žaludku, slinivky, jater i tlustého střeva, mohou provázet karcinom kůry nadledvin, neuroendokrinní tumory včetně feochromocytomu, gynekologické malignity i karcinomy dýchacího traktu. Někdy provázejí mezenchymové nádory (fibrosarkom, leiomyosarkom, liposarkom a neurofibrom), ale rovněž Wilmsův tumor a karcinom ledviny [25–27].

Přímá možnost průkazu popsané situace v praxi je složitá. Za zlatý standard pro stanovení pro-IGF2 se považuje chromatografie. Málo dostupné stanovení celkového IGF2 potvrdí, že jeho hladina u většiny nemocných nebude zvýšená, a tudíž jeho stanovení pozbývá praktického významu. O něco větší přínos lze očekávat od hodnocení indexu IGF2/IGF1 [22]. K průkazu přítomnosti abnormálního pro-IGF2 by mohlo rovněž posloužit stanovení protilátek proti E zóně zmíněné molekuly [28].

Terapie

Tak jako každá hypoglykemie i tato vyžaduje urgentní řešení, podání cukru, sladkého nápoje, infuze glukózy nebo injekci glukagonu. Za základní léčebný prostředek lze považovat glukokortikoidy potlačující konverzi pro-IGF2 na IGF2. Normalizují rovněž poměr IGF1/IGFBP (vazebný protein pro-IGF) [29]. Z ostatních postupů pozitivně ovlivňujících hladinu glykémie lze jmenovat somatostatinová analoga a rekombinantní růstový hormon, a to dokonce v kombinaci s prednisonem [30]. Tradičním prostředkem k úpravě glykémie je diazoxid, který snižuje glykemii aktivací draslíkových kanálů. Jeho užití přichází ovšem v úvahu výhradně v případech inzulinomů. U hypoglykemických stavů, kde inzulin nehraje roli, má rozhodující význam kompletní odstranění nádoru, jediná záruka definitivního vyřešení problému. Předpokladem je resekabilita nádoru. Za příhodných okolností přichází v úvahu rovněž aplikace chemoterapie, embolizace nádoru nebo aktinoterapie [31].

Závěr

Průkaz příčiny hypoglykemických stavů provázejících zhoubná onemocnění nemusí být při užití současných laboratorních možností problém, stačí na tuto eventualitu myslet. Problém nastane v situaci, v níž budeme chtít identifikovat přesnou příčinu syndromu neinzulinové paraneoplastické hypoglykemie. Stanovení hladiny pro-IGF2 běžně dostupné není a tak na většině pracovišť skončí diferenciálně diagnostická rozvaha v hypotetické rovině.

Literatura

1. Whipple AO. The surgical therapy of hyperinsulinism. *J Int Chir* 1938; 3: 237.
2. Kong AP, Chan JC. Hypoglycemia and Comorbidities in Type 2 Diabetes. *Curr Diab Rep* 2015; 15(10): 80.
3. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB et al. Endocrine Society. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(3): 709–728.
4. Cryer PE. Hypoglycemia, functional brain failure, and brain death. *J Clin Invest* 2007; 117(4): 868–870.
5. Boyle PJ, Schwartz NS, Shah SD et al. Plasma glucose concentrations at the onset of hypoglycemic symptoms in patients with poorly controlled diabetes and in nondiabetics. *N Engl J Med* 1988; 318(23): 1487–1492.
6. Frasca F, Pandini G, Scalia P et al. Insulin receptor isoform A, a newly recognized, high-affinity insulin-like growth factor II receptor in fetal and cancer cells. *Mol Cell Biol* 1999; 19(5): 3278–3288.
7. de Groot JW, 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(4): 979–993.
8. Hoekman K, van Doorn J, Gludemans T et al. Hypoglycaemia associated with the production of insulin-like growth factor II and insulin-like growth factor binding protein 6 by a haemangiopericytoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 51(2): 247–253.
9. Zapf J, Futo E, Peter M et al. Can “big” insulin-like growth factor II in serum of tumor patients account for the development of extrapancreatic tumor hypoglycemia? *J Clin Invest* 1992; 90(6): 2574–2584.
10. Latifyan SB, Vanhaeverbeek M, Klastersky J. Tumour-associated osteomalacia and hypoglycaemia in a patient with prostate cancer: is Klotho involved? *BMJ Case Rep* 2014; 2014. pii: bcr2014206590. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2014-206590>>.
11. Service FJ. Hypoglycemic Disorders. *N Engl J Med* 1995; 332(17): 1144–1152.
12. Service FJ. Classification of hypoglycemic disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28(3): 501–517, vi.
13. Kann PH. Endoscopic Ultrasound in Endocrinology: Imaging of the Adrenals and the Endocrine Pancreas. *Front Horm Res* 2016; 45: 46–54.
14. Fu W, Li J, Wen J et al. Management of Islet Cell Tumours: A Single Hospital Experience. *Hepatogastroenterology* 2015; 62(139): 773–776.
15. Anlauf M, Wieben D, Perren A et al. Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia in 15 adults with diffuse nesidioblastosis: diagnostic criteria, incidence, and characterization of beta-cell changes. *Am J Surg Pathol* 2005; 29(4): 524–533.
16. Thompson SM, Vella A, Thompson GB et al. Selective Arterial Calcium Stimulation With Hepatic Venous Sampling Differentiates Insulinoma From Nesidioblastosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(11): 4189–4197.
17. Thompson SM, Vella A, Service FJ et al. Impact of variant pancreatic arterial anatomy and overlap in regional perfusion on the interpretation of selective arterial calcium stimulation with hepatic venous sampling for preoperative localization of occult insulinoma. *Surgery* 2015; 158(1): 162–172.

18. Thompson GB, Service FJ, Andrews JC et al. Noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia syndrome: an update in 10 surgically treated patients. *Surgery* 2000; 128(6): 937–944; discussion 944–945.
19. Ahluwalia N, Attia R, Green A et al. Doege-Potter Syndrome. *Ann R Coll Surg Engl* 2015; 97(7): e105–e107. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1308/rcsann.2015.0023>>.
20. Marks V, Teale JD. Tumours producing hypoglycaemia. *Diabetes Metab Rev* 1991; 7(2): 79–91.
21. Setoyama T, Miyamoto S, Horimatsu T et al. Bioactive insulin-like growth factors as a possible molecular target for non-islet cell tumor hypoglycemia. *Cancer Biol Ther* 2014; 15(12): 1588–1592.
22. Hizuka N, Fukuda I, Takano K et al. Serum insulin-like growth factor II in 44 patients with non-islet cell tumor hypoglycemia. *Endocr J* 1998; 45(Suppl): S61–S65.
23. 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.
24. Chen DY, Stern SA, Garcia-Osta A et al. A critical role for IGF-II in memory consolidation and enhancement. *Nature* 2011; 469(7331): 491–497.
25. Thomas J, Kumar SC. Nonislet cell tumor hypoglycemia. *Case Rep Endocrinol* 2013; 2013: 308086. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1155/2013/308086>>.
26. Du EH, Walshe TM, Buckley AR. Recurring rare liver tumor presenting with hypoglycemia. *Gastroenterology* 2015; 148(2): e11–e13. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2014.09.036>>.
27. Ahluwalia N, Attia R, Green A et al. Doege-Potter Syndrome. *Ann R Coll Surg Engl* 2015; 97(7): e105–e107. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1308/rcsann.2015.0023>>.
28. Kitada M, Yasuda S, Takahashi N et al. Non-islet cell tumor hypoglycemia caused by intrathoracic solitary fibrous tumor: a case report. *J Cardiothorac Surg* 2016; 11:49. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s13019-016-0463-6>>.
29. van Doorn J, Hoogerbrugge CM, Koster JG et al. Antibodies directed against the E region of pro-insulin-like growth factor-II used to evaluate non-islet cell tumor-induced hypoglycemia. *Clin Chem* 2002; 48(10): 1739–1750.
30. Teale JD, Marks V. Glucocorticoid therapy suppresses abnormal secretion of big IGF-II by non-islet cell tumours inducing hypoglycaemia (NICTH). *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 49(4): 491–498.
31. Bourcigaux N, Arnault-Ouary G, Christol R et al. Treatment of hypoglycemia using combined glucocorticoid and recombinant human growth hormone in a patient with a metastatic non-islet cell tumor hypoglycemia. *Clin Ther* 2005; 27(2): 246–251.
32. Huang JS, Chang PH. Refractory hypoglycemia controlled by systemic chemotherapy with advanced hepatocellular carcinoma: A case report. *Oncol Lett* 2016; 11(1): 898–900.

doc. MUDr. Zdeněk Fryšák, CSc.

✉ frysakz@fnol.cz

III. interní klinika – nefrologická, revmatologická, endokrinologická LF UP a FN Olomouc

www.fnol.cz

Doručeno do redakce 30. 5. 2016

Přijato po recenzi 11. 7. 2016

LYMPHO 2016

Anatomie a fyziologie lymfatického systému

Zobrazovací metody

Primární lymfedém

Sekundární lymfedém

Flebolymfedém, lipolymfedém, lymforea

Komplexní dekongestivní terapie – manuální a přístrojová lymfodrenáž – kompresivní nálevky a prádlo – lymfotaping

Chirurgie

Praktické ukázky

Workshopy



Kongres České lymfologické společnosti ČLS JEP s mezinárodní účastí

20. – 22. října 2016
Multifunkční centrum
zámek Lednice

www.lympho.cz



t: +420 731 496 060, e: amca@amca.cz, www.amca.cz