



Инсулинома. E16.1

Клинический случай №7



Пациент Т. 49 лет был госпитализирован в Массачусетскую больницу общего профиля.

Жалобы:

- Активных не предъявлял.
- Доставлен службой скорой медицинской помощи в приемное отделение.

Анамнез заболевания.

- Пациент чувствовал себя хорошо, но за 3 часа до госпитализации на работе у него развилось изменение психического состояния. Во время встречи его коллеги заметили, что он не обращает внимания и не участвует в разговоре, что было не характерно для пациента. Со слов коллег пациент был беспокоен и бормотал слова, как будто разговаривает с другим человеком. Когда зазвонил его мобильный телефон, пациент не ответил на звонок, и телефон продолжил звонить.
- За два часа до госпитализации коллеги нашли пациента на полу конференц-зала. Его глаза были открыты, и он совершал хаотичные движения. Коллеги вызвали службу скорой медицинской помощи. Уровень глюкозы из пальца составил 2,2 ммоль на литр; референтный диапазон от 3,9–6,1 ммоль на литр. Внутривенно была введена декстроза, и пациент был доставлен в отделение неотложной помощи для дальнейшего обследования.



Анамнез заболевания.

- По прибытии в отделение неотложной помощи пациент не реагировал на болевые раздражители. Дополнительно было внутривенно введена декстроза и начата ее инфузия. Психическое состояние пациента улучшилось, и он смог предоставить дополнительный анамнез.
- Утром он почувствовал, что находится в «сонном» состоянии; других симптомов не было. Измененное психическое состояние разрешилось, но он не мог вспомнить большинство событий утра, включая встречу, которая состоялась за 3 часа до госпитализации.
- При обзоре симптомов было отмечено увеличение веса на один размер одежды в течение последних 3 месяцев, а также периодическое утреннее головокружение в течение последних 3 лет, которое проходит после того, как пациент позавтракает.



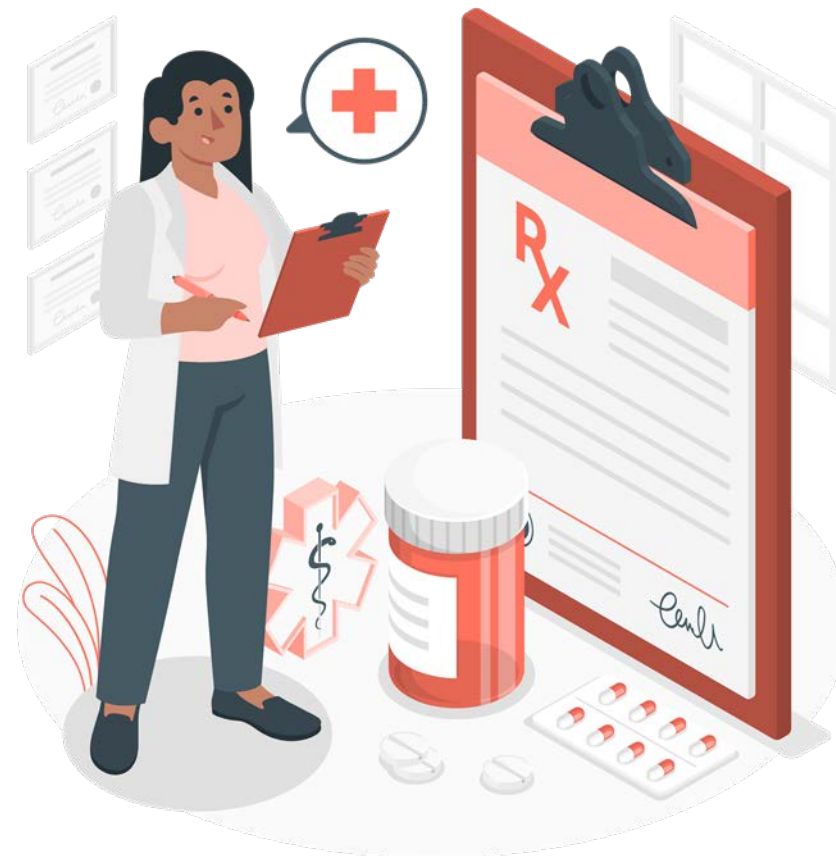
Анамнез заболевания.

- Пациент отрицал недавние заболевания, депрессию, изменения в физической активности или рационе питания. В обычный день он завтракал в 5 утра, второй завтрак в 10 утра, обед в 13:00, ужин в 18:00 и перекус в 20:00. Последний раз пациент ел примерно за 7 часов до поступления в отделение неотложной помощи.
- Двумя годами ранее у пациента был эпизод опущения и снижения чувствительности левой половины лица и затруднения произношения слов.
- В связи с чем пациент был доставлен в отделение неотложной помощи этой больницы. Уровень глюкозы крови составил 3,6 ммоль/л, тест на болезнь Лайма был отрицательным. Пациенту поставили диагноз паралич Белла и лечили преднизоном и ацикловиром; симптомы разрешились.
- Спустя два месяца пациент прикрепился к поликлинике этой больницы. Рутинное лабораторное исследование выявило уровень глюкозы крови 2,6 ммоль на литр.



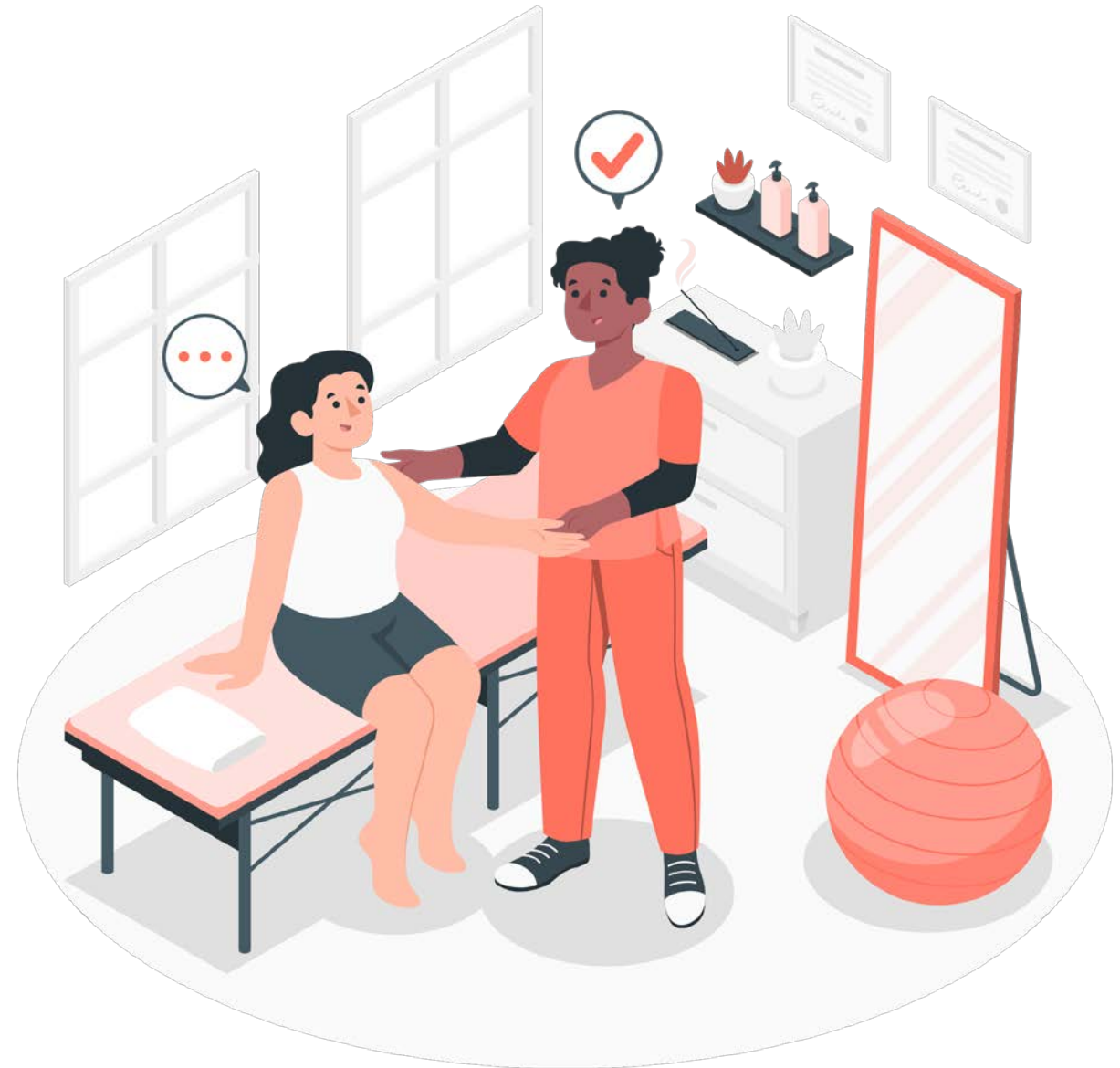
Анамнез жизни.

- Из лекарственных препаратов пациент принимал только витамины В12 и D.
- Аллергии на лекарства не было.
- Пациент редко употреблял алкоголь, не курил табак и не употреблял наркотики.
- Шестнадцатью годами ранее он иммигрировал в Соединенные Штаты из Юго-Восточной Азии и поселился в городском районе Новой Англии.
- Его отец и брат страдали сахарным диабетом 2 типа и использовали инсулин.



Физикальный осмотр.

- Состояние удовлетворительное.
- Температура $35,7^{\circ}\text{C}$.
- ЧСС 82 удара в минуту, АД = 146/76 мм рт.ст.
- ЧД = 14 вдохов в минуту.
- ИМТ составил 27,6.
- У пациента не было гепатоспленомегалии или гиперпигментации кожи, остальные данные физикального осмотра были нормальными.



Лабораторные обследования.

- При поступлении в отделение неотложной помощи уровень глюкозы крови составил 2,0 ммоль/л;
- После введения декстрозы уровень глюкозы в крови из пальца составил 8,8 ммоль на литр.
- Общий анализ крови и уровень электролитов в крови были нормальными, как и результаты тестов функции печени и почек.
- Уровень гликированного гемоглобина составил 5,4% (референтный диапазон от 4,3 до 6,4).
- Токсикологические панели сыворотки и мочи были отрицательными.

Table 1. Laboratory Data.*

Variable	Reference Range, Adults†	On Admission
Blood		
Alanine aminotransferase (U/liter)	5–34	33
Aspartate aminotransferase (U/liter)	6–55	28
Alkaline phosphatase (U/liter)	45–115	105
Lipase (U/liter)	13–60	67
Albumin (g/dl)	3.3–5.0	4.4
Sodium (mmol/liter)	135–145	138
Potassium (mmol/liter)	3.4–4.8	3.8
Chloride (mmol/liter)	98–107	103
Carbon dioxide (mmol/liter)	21–30	24
Urea nitrogen (mg/dl)	8–25	12
Creatinine (mg/dl)	0.60–1.50	1.03
Glucose (mg/dl)	70–109	36
Serum toxicologic panel		
Ethanol (mg/dl)	0.0	0.0
Salicylates (mg/dl)	0.0–20.0	<0.3
Acetaminophen (µg/ml)	0.0–25.0	<5.0
Tricyclic antidepressants	Negative	Negative
Urine		
Urine toxicologic panel		
Amphetamines	Negative	Negative
Barbiturates	Negative	Negative
Benzodiazepines	Negative	Negative
Cannabinoids	Negative	Negative
Cocaine metabolites	Negative	Negative
Opiates	Negative	Negative

* To convert the values for urea nitrogen to millimoles per liter, multiply by 0.357. To convert the values for creatinine to micromoles per liter, multiply by 88.4. To convert the values for glucose to millimoles per liter, multiply by 0.05551. To convert the values for ethanol to millimoles per liter, multiply by 0.2171. To convert the values for salicylates to millimoles per liter, multiply by 0.07240.

† Reference values are affected by many variables, including the patient population and the laboratory methods used. The ranges used at Massachusetts General Hospital are for adults who are not pregnant and do not have medical conditions that could affect the results. They may therefore not be appropriate for all patients.

Дифференциальный диагноз.

- У этого 49-летнего мужчины развилась рецидивирующая симптоматическая гипогликемия. Известно, что в последнее время пациент прибавил в весе, он принимал пищу пять раз в день и у него были периодические утренние головокружения, которые проходили во время еды. Его история болезни включала паралич Белла и гипогликемию, которые ранее не оценивались. Из анамнеза известно, что у его ближайших родственников был сахарный диабет. Первоначальные лабораторные исследования выявили нормальный уровень гликированного гемоглобина и низкий уровень глюкозы.
- Наиболее характерным признаком данного пациента является симптоматическая гипогликемия. У него имеет место триада Уиппла, признак, который был впервые описан в 1930-х годах доктором Алленом Уипплом, и включает симптомы гипогликемии, часто возникающие натощак или после физической нагрузки; низкий уровень глюкозы в плазме; и разрешение симптомов при введении глюкозы.
- Сегодня этот признак полезен для выявления лиц, которые должны пройти официальную оценку гипогликемии. Дифференциальную диагностику причины гипогликемии необходимо проводить между: системными заболеваниями, приемом лекарств или токсических веществ и эндогенной выработкой инсулина.

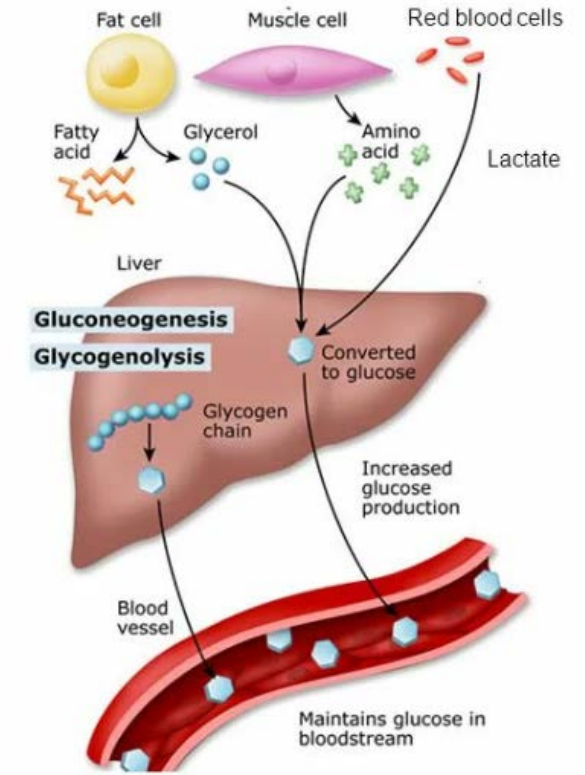


Аллен Олдфайзер Уиппл

Дифференциальный диагноз.

Системные заболевания.

- Гипогликемия является распространенной проблемой у пациентов, как с сахарным диабетом, так и без него; этот симптом можно наблюдать при некоторых системных заболеваниях.
- Гипогликемия может возникать у пациентов с сепсисом, нервной анорексией, печеночной и почечной недостаточностью, застойной сердечной недостаточностью, гормональным дисбалансом. В норме в организме имеется несколько регуляторных механизмов, предотвращающих гипогликемию, в том числе гормональные и нервные сигнальные пути, обеспечивающие доступность глюкозы, печеночный и почечный глюконеогенез и печеночный гликогенолиз.
- Однако в контексте системных заболеваний функция некоторых проводящих путей может быть нарушена до такой степени, что нормальные компенсаторные процессы подавляются и возникает гипогликемия.
- В рамках паранеопластического синдрома гипогликемия развивается в результате избыточного производства инсулиноподобного фактора роста II, который стимулирует рецептор инсулина. У пациентов с этим осложнением обычно обнаруживаются клинически значимые опухоли, такие как мезенхимальные, фибромы, аденокарциномы или гепатоцеллюлярные карциномы.
- В случае пациента эти причины гипогликемии маловероятны, поскольку пациент в целом чувствовал себя хорошо и не имел признаков системного заболевания, заболеваний почек, печени или рака. Кроме того, у пациента была постоянная гипогликемия, несмотря на наличие функциональных компенсаторных механизмов, таких как печеночный глюконеогенез, что предполагает наличие альтернативного механизма, в частности медикаментозного или гиперинсулинизма.



Глюконеогенез

Дифференциальный диагноз.

Прием лекарств или токсических веществ.

- Злоупотребление алкоголем может привести к гипогликемии у лиц с плохим нутритивным статусом или нарушением функции печени из-за истощения печеночного гликогена. Наш пациент сообщил, что он редко употреблял алкоголь, и при поступлении у него был уровень этанола 0 мг на децилитр; также у него не было признаков дефицита питательных веществ или заболеваний печени.
- Помимо препаратов от сахарного диабета, следующие вызывают гипогликемию: фторхинолоны, хинин, бета-блокаторы и ИАПФ. Наш пациент принимал добавки с витамином В12 и D. Его симптомы гипогликемии предполагают, что лекарства не являются причиной его гипогликемии.



Дифференциальный диагноз.

Эндогенный гиперинсулинизм.

- Причины эндогенной продукции инсулина включают неинсулиномный синдром панкреатогенной гипогликемии (NIPHS), инсулиновую аутоиммунную гипогликемию и инсулиномы.
- NIPHS характеризуется наличием островковых клеток с аномальными морфологическими особенностями, включая гипертрофию и незидиобластоз, при отсутствии опухоли из островковых клеток. NIPHS встречается реже, чем инсулиномы, и связан с гипогликемией, которая возникает через 2–4 часа после приема пищи, тогда как у этого пациента гипогликемия возникла натощак.
- Инсулиновая аутоиммунная гипогликемия вызывается антителами против инсулина или рецептор инсулина. Одной из форм инсулиновой аутоиммунной гипогликемии является болезнь Хирата (инсулиновый аутоиммунный синдром), которая возникает при развитии аутоантител против эндогенного инсулина. У пациентов с болезнью Хирата могут возникать эпизоды гипогликемии различной степени тяжести, хотя эпизоды обычно бывают легкими и постпрандиальными. Болезнь Хирата была впервые описана в Японии и является там третьей по частоте причиной гипогликемии. Однако во всем мире это заболевание встречается редко: с 1970 по 2009 год во всем мире было зарегистрировано всего 380 случаев.

Insulinoma

Easy to diagnose and treat -- if you think of it.

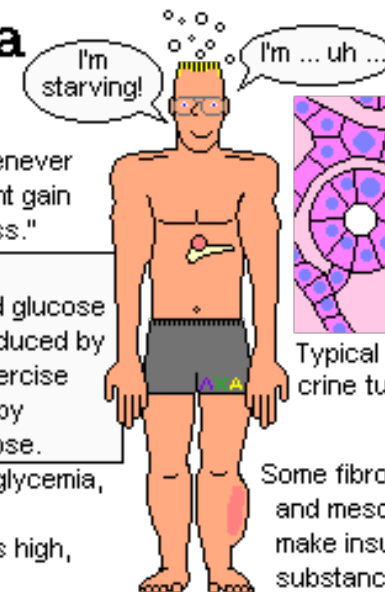
Think of insulinoma whenever you see sudden weight gain and/or "emotional illness."

Whipple's triad:

1. Measured low blood glucose
2. Mental symptoms induced by fasting and/or exercise
3. Symptoms relieved by intravenous glucose.

If leucine induces hypoglycemia, think of an insulinoma.

If the serum C-peptide is high, think of an insulinoma.



Some fibrosarcomas and mesotheliomas make insulin-like substances.

<https://www.klimud.org/>

Дифференциальный диагноз.

Эндогенный гиперинсулинизм.

- Инсулиномы — это инсулинпродуцирующие опухоли, возникающие из бета-клеток поджелудочной железы. До 6% инсулином связаны с множественной эндокринной неоплазией 1 типа (МЭН1), аутосомно-доминантным типом наследования, характеризующимся наличием двух или более опухолей паращитовидной железы, гипофиза или островковых клеток поджелудочной железы.
- Почти у всех пациентов с инсулиномами присутствуют симптомы гипогликемии, которые могут прогрессировать и часто провоцируются голодом; эти симптомы редко проявляются в постпрандиальном состоянии. В одном отчете о клиническом случае показано, что у 77% пациентов были вегетативные симптомы, а у 96% — нейрогликопенические симптомы.
- У этого пациента в анамнезе было прерывистое утреннее головокружение, которое разрешалось во время еды. Утром в день его текущей презентации с гипогликемией он был найден на полу на работе, последний раз ел за 7 часов до презентации. Кроме того, увеличение веса наблюдается у 18-56% пациентов с инсулиномами, и этот пациент сообщил о недавнем непреднамеренном увеличении веса, которое могло быть связано с тенденцией к частому приему пищи, чтобы избежать симптомов гипогликемии.
- В исследовании, включившем 237 пациентов с инсулиномами, 43% пациентов были мужчинами, средний возраст на момент поступления составлял 50 лет, а средняя продолжительность симптомов до постановки диагноза — 1,5 года. Этому пациенту было 49 лет. У него гипогликемия была выявлена при рутинном лабораторном обследовании 2 годами ранее, и симптомы гипогликемии наблюдались не менее 3 лет. Возраст пациента, клинические проявления, история болезни и продолжительность симптомов наиболее соответствуют диагнозу инсулиномы. Чтобы установить этот диагноз, рекомендуется контролируемое голодание для мониторинга симптоматической гипогликемии. Кроме того, показано измерять сывороточные уровни глюкозы, инсулина, С-пептида, проинсулина и β -гидроксибутирата.

Проведенные исследования.

- Для контроля спонтанных симптоматических эпизодов гипогликемии проводилось контролируемое голодание.
- Во время голодания пациент употреблял только воду. Каждые 2 часа измеряли уровень глюкозы в крови в месте оказания медицинской помощи, а также проводили клиническую оценку субъективных симптомов гипогликемии и объективных признаков измененного психического статуса. Через 4 часа уровень глюкозы в крови из пальца составил 2,9 ммоль/л, симптомов гипогликемии и признаков измененного психического статуса не было. Были получены образцы крови для измерения уровня глюкозы в сыворотке (в пробирке, содержащей гликолитический агент), инсулина, С-пептида, проинсулина и β -гидроксibuтирата.
- Контролируемое голодание было продолжено с планом провести еще одно измерение глюкозы из пальца через 30 минут.

Table 2. Clinical and Laboratory Results of a Supervised Fasting Study (up to 72 Hr), According to the Cause of Hypoglycemia, and Results in This Patient.*

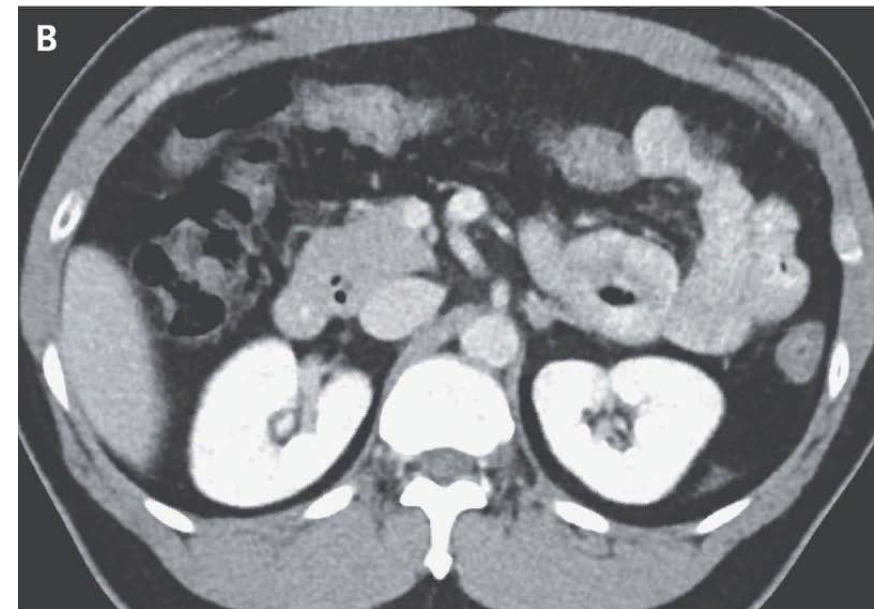
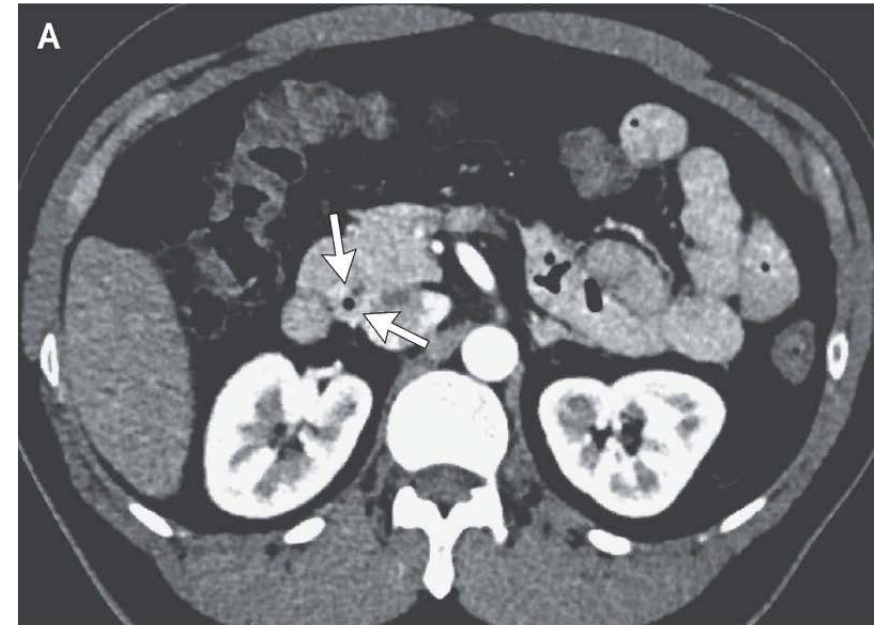
Variable	Normal Value, Fasting	Use of Exogenous Insulin	Use of Oral Hypoglycemic Drug	Insulinoma	This Patient's Result, 4.5 Hr of Fasting
Symptoms	Absent	Present	Present	Present	Present†
Glucose (mg/dl)	<55	<55	<55	<50	45
Insulin (μ U/ml)	<3	>3	≥ 3	≥ 3 (specificity, 100%)	14.1
C-peptide (ng/ml)	<0.2	<0.2	≥ 0.2	≥ 0.6 (specificity, 78%)	4.1
Proinsulin (pmol/liter)	<5	<5	≥ 5	≥ 5 (specificity, 78%)	112
β -Hydroxybutyrate (mmol/liter)	>2.7	≤ 2.7	≤ 2.7	≤ 2.7 (specificity, 100%)	0.2
Screen for oral hypoglycemic agents	Negative	Negative	Positive	Negative	Negative
Increase in glucose after administration of glucagon (mg/dl)	<25	≥ 25	≥ 25	≥ 25 (specificity, 100%)	NA

* Data are from Cryer et al.²⁵ and Placzkowski et al.²² To convert the values for glucose to millimoles per liter, multiply by 0.05551. NA denotes not assessed.

† Symptoms were not present at 4.5 hours of supervised fasting, but they were present on admission, when the patient was in a fasting state.

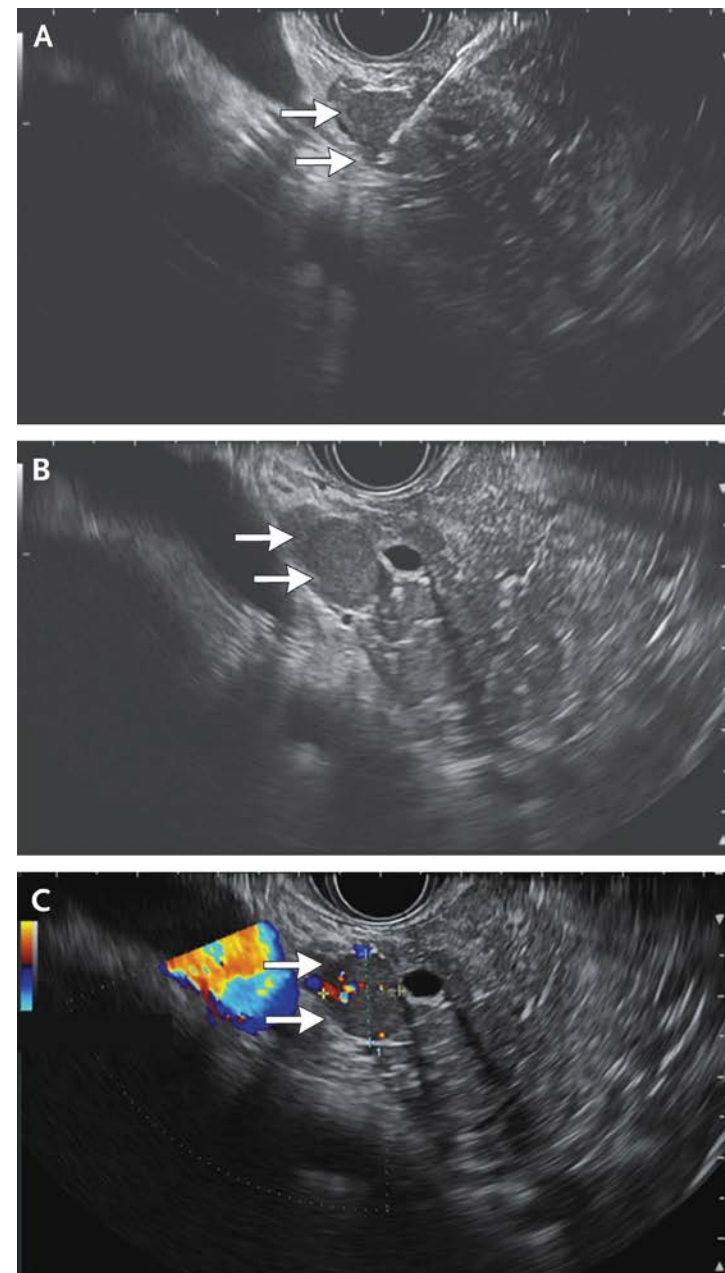
Проведенные исследования.

- Поскольку гипогликемия указывала на нейроэндокринную опухоль поджелудочной железы, была проведена мультidetекторная спиральная КТ брюшной полости в две фазы контрастного усиления. Изображения, полученные во время поздней артериальной фазы, показали очаг усиления диаметром 7 мм в головке поджелудочной железы, непосредственно примыкающий к газовому пузырю в периапулярном дивертикуле двенадцатиперстной кишки (рис. 1А).
- Этот вывод не был виден на изображениях, полученных во время стандартной портальной венозной фазы, примерно через 25 секунд (рис. 1В).



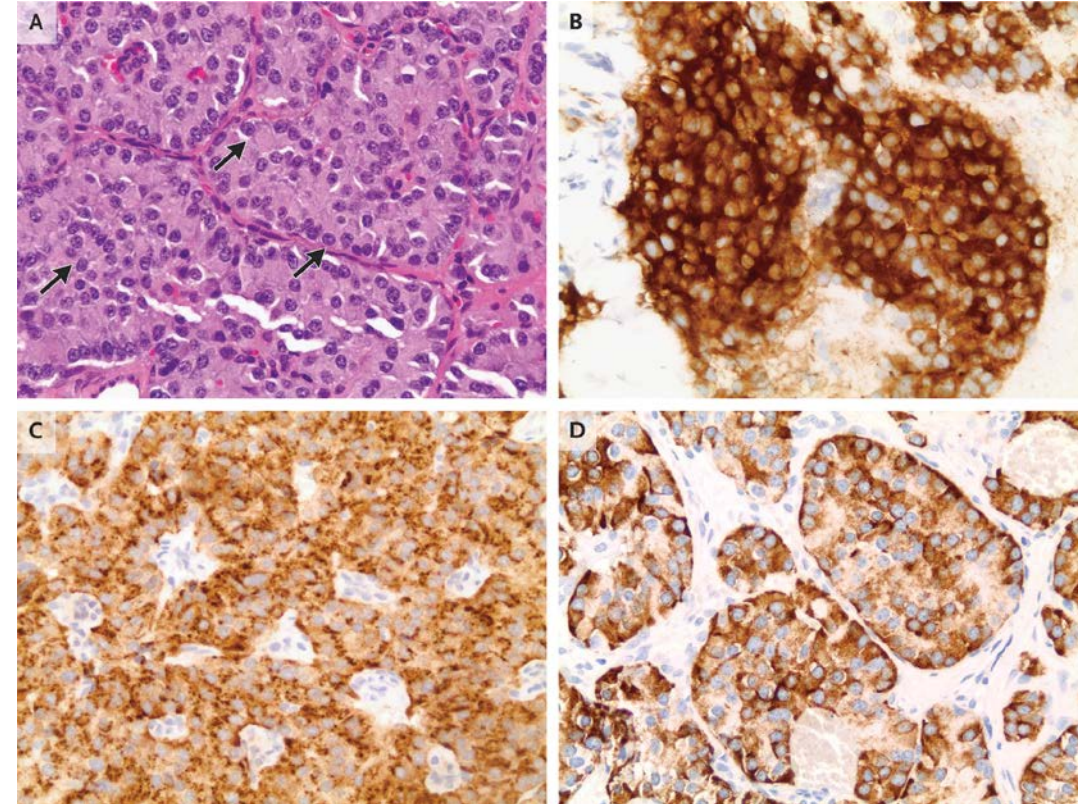
Проведенные исследования.

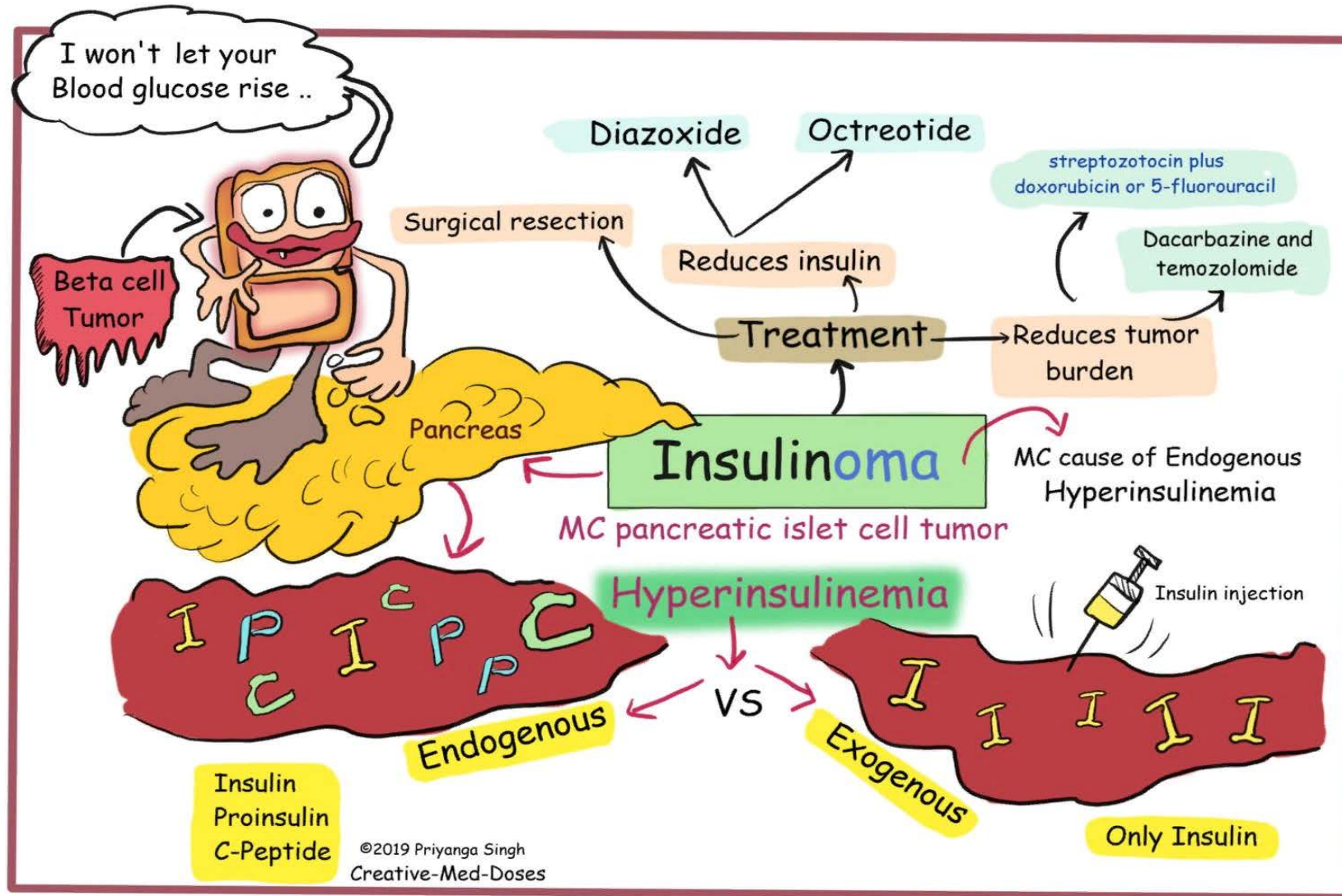
- Далее пациенту была проведена эндоскопическая ультрасонография с использованием эхоэндоскопа с линейной матрицей. Эндоскопическая ультрасонография успешно выявляет до 92% нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы размером от 3 до 5 мм в диаметре. В этом случае эндоскопическая ультрасонография выявила гипоэхогенное образование в головке поджелудочной железы (рис. 2). Образование было размером 11 мм на 10 мм в максимальном диаметре поперечного сечения. Эндосонографические границы четко очерчены.
- После подтверждения отсутствия промежуточных сосудистых структур с помощью цветной доплерографии врачи выполнили тонкоигольную биопсию, чтобы получить видимую сердцевину ткани. Быстрое цитологическое исследование образца выявило злокачественные клетки, которые свидетельствовали о нейроэндокринной опухоли. На основании этих данных больной был направлен на хирургическую резекцию и успешную энуклеацию головки поджелудочной железы через 15 дней после первичного обращения.



Проведенные исследования.

- При гистологическом исследовании опухоль показала гнезда и розетки клеток с круглыми однородными ядрами, грубым хроматином «соль и перец» и обильной зернистой розовой цитоплазмой (рис. 3А). Архитектурные и цитологические особенности были характерны для высокодифференцированной нейроэндокринной опухоли. При иммуногистохимическом окрашивании опухолевые клетки были положительными в отношении нейроэндокринных маркеров синаптофизина и хромогранина и гормонального маркера инсулина (рис. 3В, 3С и 3D). Эти данные подтвердили диагноз инсулиномы.





ДИАГНОЗ

Высокодифференцированная инсулинсекретирующая нейроэндокринная опухоль поджелудочной железы (инсулинома) pT1N0M0 Ki-67 2,75%.

Динамика состояния:

- Транзиторная гипергликемия является обычным явлением после резекции инсулиномы, поэтому измерения уровня глюкозы в месте оказания медицинской помощи проводились каждые 6 часов в течение первого дня после операции. Уровень глюкозы в крови пациента оставался между 93 и 156 мг на децилитр (5,2 и 8,7 ммоль на литр), без необходимости дополнительного введения инсулина.
- Поскольку до 6% пациентов с инсулиномами имеют МЭН1, скрининг первичного гиперпаратиреоза проводился с одновременной оценкой уровней кальция, 25-гидроксивитамина D и паратиреоидного гормона; все эти измерения были в норме. У пациента не было семейного анамнеза MEN1 или клинических признаков других опухолей, связанных с MEN1. При выписке ему дали глюкометр для периодического измерения уровня глюкозы в крови, учитывая, что в анамнезе он не знал о эпизодах гипогликемии.



Динамика состояния:

- При последующем посещении через 1 месяц пациент сообщил, что головокружение и императивные позывы к завтраку исчезли, а уровень глюкозы в крови натощак составил от 5,0–6,1 ммоль на литр.
- При последующем посещении через 9 месяцев он не сообщил о новых симптомах. Поскольку у него был снижен резерв поджелудочной железы из-за операции на поджелудочной железе, отягощенный семейный анамнез сахарного диабета 2 типа и уровень гликированного гемоглобина в предиабетическом диапазоне (5,8%), были рекомендованы изменения образа жизни для лечения предиабета и ежегодные проверки гликированного гемоглобина.





Авторы клинического случая: Amy W. Vaughan, M.D., Nancy J. Wei, M.D., Peter F. Hahn, M.D., Ph.D., Brenna W. Casey, M.D., and M. Lisa Zhang, M.D.

July 28, 2022

N Engl J Med 2022; 387:356-365

DOI: 10.1056/NEJMcpc2115858

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMcpc2115858>

8