

Казуистика

КЛИНИКА ЗА ЕНДОКРИНОЛОГИЈА И БОЛЕСТИ НА МЕТАБОЛИЗМОТ МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ – СКОПЈЕ

INSULINOMA OCCULTUS – КАКО ТОПОГРАФСКИ ДА СЕ ЛОКАЛИЗИРА?

INSULINOMA OCCULTUS – HOW TO LOCALIZE IT TOPOGRAPHICALLY

ДИМИТРОВСКИ Ч.¹, Ј. МИРЧЕВСКИ², Р. ПОПОВА³, Б. КРСТЕВСКА⁴, С. САДИКАРИО⁵,

Прикажуваме пациентка со insulinoma occultus која беше успешно третирана со хируршка енуклеација. Пациентката боледувала од непрепознаени хипогликемиски напади во тек на три години. Неурогликопениските симптоми и знаци доведоа до поставување на дијагнозата. Биохемиската дијагноза беше потврдена со наодот на хиперинсулинемија и високи нивоа на C-peptide за време на спонтани хипогликемиски епизоди.

Шест предоперативни локализациони испитувања (абдоминална ултрасонографија, компјутеризирана томографија, магнетна резонанца, скинтиграфија на соматостатинските рецептори со ¹¹¹In pentetreotide, целијакографија и ендоскопска ултрасонографија) не го открија туморот.

На експлоративна лапаратомија со експониран панкреас, хирургот на инспекција не успеа да го забележи туморот. Со мануелна палпација и интраоперативна панкреатична ултрасонографија беше детектиран мал (1,5 cm x 1,5 cm) тумор во опашот на панкреасот во близина на лиеналниот хилус. Хистопатолошкиот преглед на туморот потврди дека се работи за бенигнен islet cell adenoma.

Во заклучокот можеме да кажеме, дека, кога е поставена недвосмислена дијагноза на ендеген хиперинсулинизам, нема потреба од бројни предоперативни локализациони испитувања. Тие не се неопходни и се од мала помош во откривањето на окултниот инсулином. Треба да се размислува за cost-benefit и cost-effectiveness на таквите процедури. Искуството на хирургот и интраоперативната панкреатична ултрасонографија се од најголема помош во локализацијата на окултниот инсулином.

Клучни зборови: инсулинома, хипогликемија, хиперинсулинизам, интраоперативна ултрасонографија, хирургија на панкреас

Summary

We report a female patient with an insulinoma occultus who was successfully treated by surgical enucleation. The patient had been suffering from unrecognized hypoglycemic attacks for three years. Neuroglycopenic symptoms and signs led to the diagnosis. The biochemical diagnosis was confirmed with hyperinsulinemia and hyper C-peptidemia during the spontaneous hypoglycemic episodes.

Six peroperative localization studies (abdominal ultrasonography, computed tomography, magnetic resonance imaging, somatostatin receptor scintigraphy with ¹¹¹In pentetreotide, coeliac angiography and endoscopic ultrasonography) failed to recognize the tumor.

At an exploratory laparotomy with the pancreas exposed, the surgeon's inspection of the gland failed to spot the tumor. The surgeon's manual palpation and pancreatis intraoperative ultrasonography detected a small (1,5 cm x 1,5 cm) tumor in the tail of the pancreas near the splenic hilum. Histopathological examination confirmed that the tumor was a benign islet cell adenoma.

In conclusion, when a biochemical diagnosis of endogenous hyperinsulinism is unequivocally established, numerous preoperative localization techniques are neither necessary nor helpful in detecting an occult insulinoma. The cost-benefit and costeffectiveness of such procedures should be strongly considered. The surgeon's experience and intraoperative pancreatic ultrasonography are the most helpful in localizing an occult insulinoma.

Key words: Insulinoma; Hypoglycemia; Hyperinsulinism; Intraoperative ultrasonography; Pancreatic surgery.

1.5. проф. д-р на мед. науки, 2. потполк. прим. хирург, 3. научен сораб. д-р на мед. науки, гастроентерохепатолог, 4. асс. д-р на мед. науки

те на Лангерханс-овите островца на панкреасот. Најчесто се јавува во петтата декада од животот, подеднакво кај двата пола. Неговата инциденција е 0,5-1,25/1.000.000 жители на година, а преваленцијата околу 1/100.000 жители (1). Поновите студии објавуваат за зголемена инциденција од 4 случаи на 1.000.000 жители на година (2).

Во околу 80% од случаите туморот е бенигнен и солитарен, 10% е мултипен, а во 10% е малигнен (3). Мултипните инсулиноми најчесто се во склоп на синдромот на мултипа ендокрина неоплазија тип 1. Во 99% од случаите туморот е локализиран во панкреасот, а во помалку од 1% е во ектопично панкреатично ткиво. Околу 80% од екстирпираниите инсулиноми се помали од 2,0 центиметри во дијаметар (4).

Клинички се манифестира со симптоми и знаци на рекурентна неурогликопенија (главоболка, конфузност, бизарно однесување, амнемија, конвулзии, ступор, губиток на свест) и адренергични манифестации (малаксаност, профузно потење, тахикардија-палпитации, тремор, чувство на глад). Овие симптоми и знаци се резултат на хипогликемијата и обично се јавуваат на гладно или при физички напор (5).

Инсулиномот тешко се дијагностицира, а уште потешко топографски се локализира. Инсистирањето на предоперативна локализација на инсулиномот се должи на фактот што во околу 10% од случаите и хирургот при директна палпација на панкреасот не е во состојба да го детектира инсулиномот.

Дијагнозата на *insulinoma occultus* се однесува на биохемиски докажан органски хиперинсулинизам (највероватно панкреатичен инсулином), но чие анатомско место не е определено предоперативно (6).

Во нашиот труд е прикажан еден таков случај со точно дијагностициран ендеген хиперинсулинизам, каде што сите предоперативни локализациони испитувања беа негативни, но при експлоративната лапаротомија и интраоперативната контактна панкреатична ултрасонографија инсулиномот беше точно локализиран во опашот на панкреасот и успешно енуклеиран.

Наш случај

Пациентот (П.В.) е жена на возраст од 40 години, работничка, мажена, мајка на два деца.

Првите тегоби се јавиле пред три години (1994) во вид на „напади“. По кажување на сопругот, „нападите“ се манифестирале со конфузност, бизарно однесување и долготрај-

на дезориентација. Овие напади траеле по 30 до 45 минути и поминувале спонтано или после земање храна. Обично после таков „напад“ пациентката не се сеќавала на настанот, но чувствувала силна главоболка. Во првата година „нападите“ се јавувале на неколку месеци, но потоа зачестиле и се јавувале секогаш кога не била јадена три – четири часа. Така, самата пациентка заклучила дека со земање на почести оброци може да го намали јавувањето на „нападите“. Поради овие тегоби таа се јавувала повеќе пати на својот лекар во Битола и била лекувана со таблети за „смирување“. Но, при една од многуте посети на нејзиниот лекар бил измерен шеќер во крвта од 2,0 mmol/L и болната била испратена на нашата клиника за понатамошни испитувања.

Во минатото не била болна, а и нејзините поблиски од семејството биле здрави.

Општиот физикален преглед беше без особености. Телесната висина беше 154 cm, а телесната тежина 58 kg. Нејзиниот индекс на телесна маса (BMI) беше 24 kg/m² (нормална телесна тежина за жена е 20-24 kg/m²). Пулс 75 во минута, крвен притисок 110/75 mmHg, респирации 16 во минута. Останатиот специјален физикален преглед без особености.

ЛАБОРАТОРИСКИ МЕТОДИ И ЕНДОКРИНОЛОШКИ ИСПИТУВАЊА

Гликозата беше одредувана во плазма и капиларна крв со методот на гликозо-оксидаза. Нормални вредности на гладно за адултни пациенти ги сметаме вредностите од 3,5 – 6,7 mmol/L. За клинички сигнификантна хипогликемија ја сметаме гликемија под 2,5 mmol/L.

Инсулиноот и C-peptide-от во серумот беа одредувани со радиоимунолошка метода. Нормални вредности на гладно за инсулиноот се 4,3 – 19,9 µU/ml, а за C-peptide-от 0,4 – 4,0 ng/ml. Нормално при хипогликемија (пониско од 2,5 mmol/L), серумските нивоа на инсулиноот се супримиран и под 1,5 µU/ml.

Рутинските биохемиски испитувања беа во нормални граници, како и базалните серумски нивоа на кортизол, АСТН (кортикотропин), FT₄ (слободен тироксин) и TSH (тиротропин).

Поради оправдано сомнение за постоење на органска хипогликемија, на пациентката ѝ беа направени следните ендокринолошки тестирања:

Тест на гладување во тек на 72 часа:

Во почетокот на тестот гликемијата беше 2,6 mmol/L. После гладување од 5 часа и 30 минути пациентката западна во ступорозна состојба со профузна испотеност и тестот бе-

ТАБЕЛА 1. ПРЕДОПЕРАТИВНИ ЛОКАЛИЗАЦИОНИ ИСПИТУВАЊА КАЈ INSULINOMA OCCULTUS

Метод на локализација	Наод	Забелешка
Абдоминална ултрасонографија (панкреас)	Негативен (на 2 пати)	—
Компјутеризирна томографија (панкреас)	Негативен (на 2 пати)	—
Магнетна резонанца (панкреас)	Негативен	Со T1 и T2 пулс секвенци во предел на главата, телото и опашот на панкреасот не се гледаат фокални лезии
Сцинтиграфија со ¹¹¹ In Pentetreotide (панкреас)	Негативен	Нема патолошка акумулација на радионуклидот во предел на панкреасот
Ендоскопска ултрасонографија (панкреас)	Негативен	Трансгастрично и трансдуоденално не е идентификувана фокална лезија на панкреасот
Целијакографија	Негативен	Не се гледаат патолошки крвни садови или задршка на контраст што би упатувало на панкреатичен инсулином

ше прекинат. Во тој момент гликемијата беше 1,5 mmol/L.

Инсулинемија и C-peptide-мија на гладно (спонтана хипогликемија):

На гладно при хипогликемија од 2,3 mmol/L (42 mg%), инсулинемијата беше 56 µU/ml, а C-peptide-мијата 7,5 ng/ml.

Фијанс-ов индекс (инсулинемија/гликемија) на гладно (спонтана хипогликемија):

Односот на инсулинемија (µU/ml) / гликемија (mg%) нормално на гладно кај здрави лица е помал од 0,3 (до 0,35 кај обезни пациенти). Кај нашата пациентка тој беше 1,0 (56 µU/ml: 42 mg%).

Однос на гликемија/инсулинемија на гладно (спонтана хипогликемија):

Односот гликемија (mg%) / инсулинемија (µU/ml) нормално на гладно кај здрави лица е поголем од 2,5. Кај нашата пациентка тој изнесуваше 0,7 (42 mg% : 56 µU/ml).

МЕТОДИ НА ЛОКАЛИЗАЦИОНИ ИСПИТУВАЊА

а) предоперативни методи

Бидејќи хормонските испитувања потврдија дека се работи за ендеген хиперинсули-

низам, најверојатно панкреатичен инсулином, се помина на локализациони испитувања со цел точно топографски да се одреди и визуализира лезијата (Табела 1).

б) интраоперативни методи

И покрај тоа што сите предоперативни визуализациони испитувања беа негативни, на пациентката и беше предложено да се подложи на оперативен зафат.

При експлоративна лапаротомија и експозиција на панкреасот, направени се следните локализациони испитувања (Табела 2).

Откако беше точно локализиран туморот, хируршката интервенција се состоеше во негова енуклеација.

Отстранетиот тумор беше округол со тврдо-еластична козистенција, инкапсулиран со димензии 1,5 cm x 1,5 cm. При дисекција, по боја беличестосивкаст.

Веднаш по одстранување на туморот гликемијата се покачи на 9,0 mmol/L. Хистопатолошкиот наод од оперативниот материјал, после направените специјални боења со PAS, silver и reticulin, беше: бенигна islet cell adenoma.

Во постоперативниот период како компликација се разви панкреатична псевдоциста

ТАБЕЛА 2. ИНТРАОПЕРАТИВНИ ЛОКАЛИЗАЦИОНИ ИСПИТУВАЊА ПРИ INSULINOMA OCCULTUS

Метод на локализација	Наод	Забелешка
Инспекција на панкреасот од хирургот	Негативен	—
Палпација на панкреасот од хирургот	Позитивен	Мала, заоблена тврдина во најдисталниот дел на опашот на панкреасот во самиот хилус на слезенката
Интраоперативна контактна панкреатична ултрасонографија со сонда од 3,5 MHz	Позитивен	Округла, хипоехогена лезија со димензии 1,5 cm x 1,5 cm во опашот на панкреасот

која беше успешно третирана со перкутана ултразвучно-водена дренажа.

За цело време постопертивно и во следните неколку месеци гликемиите на гладно се движеа од 5,0 – 6,1 mmol/L, инсулинемијата од 10,0 – 19,0 μ U/ml, а пациентката се чувствуваше сосема здрава без било какви знаци на повторно јавување на хипогликемични напади.

Дискусија

Откривањето и воведувањето на радиоимунолошкиот метод во одредување на плазма инсулинот (7) во многу го олесни клиничкото дијагностицирање на ендогениот хиперинсулинизам. Се дотогаш дијагнозата се базирала на Whipple-овата тријада (симптоми на хипогликемија на гладно, гликемија пониска од 50 mg% и поминување на симптомите после давање гликоза). Во денешно време постојат повеќе суперсензитивни и специфични методи за мерење на многу ниски концентрации на продуктите на β -клетките (инсулин, C-peptide, проинсулин), така што дијагнозата на ендогениот хиперинсулинизам е многу олеснета. Меѓутоа, останува тешко да се каже дали ендогениот хиперинсулинизам е предизвикан од солитарен инсулином, мултипни инсулиноми, дифузна микроаденоматоза, хиперплазија или несидиобластога (обично кај деца).

Воведувањето на ангиографијата во почетокот на шеесетите години овозможи и предоперативно локализирање на инсулиномот (8). Предоперативното локализирање на инсулиномот е од важност за хирургот. Тоа му овозможува да го одбере оперативниот пристап, го скратува времето на траење на операцијата и ја елиминира потребата од „слепа“ панкреатектомија. Покрај тоа, се елиминира можноста од реоперација и се смалува морбидитетот и морталитетот.

Во денешно време сведоци сме на плетората на локализациони методи (ултрасонографија, компјутеризирана томографија, магнетна резонанца, соматостатин – рецептор скинтиграфија, перкутан трансхепатичен венски семплинг на инсулин и тн.), но и покрај таквиот напредок околу 31% од инсулиномите остануваат окултни предопертивно (6). Тоа најмногу се должи на малите димензии на туморот како и на сличниот дензитет со околното нормалното панкреатично ткиво.

Успешноста на локализационите методи е различна во зависност од авторот. Така на пример: абдоминален ултразвук 26% – 79,3%, компјутеризирана томографија 17% – 44,8%, магнетна резонанца 25% – 65,5%, ангиографија 35% – 69% и селективен трансхепатичен венски семплинг на инсулин 77% (9; 10). Некои автори објавуваат дека успеваат предоперативно да го локализираат инсулиномот во 90% од случаите со помош на комбинација на еднооскопска ултрасонографија и скинтиграфија на соматостатинските рецептори (11). Особено е контраверзна вредноста на скинтиграфија на соматостатинските рецептори, бидејќи во една серија од шест инсулиноми ниту еден не бил прикажан со оваа метода. Највероватната причина е таа што инсулиномските клетки содржат помал број на соматостатински рецептори (12).

Поради сето ова, некои автори сугерираат дека нема потреба од предоперативни локализациони испитувања (13). Туку, тие да се изведуваат само во случај ако инсулиномот не се најде при првата операција (14).

Во нашиот случај шест предоперативни и едно интраоперативно локализационо испитување беа негативни, а само две интраоперативни методи (палпација на панкреасот од хирургот и интраоперативна ултрасонографија) успеа да го локализираат инсулиномот. Неможноста предоперативно да го локализира-

ме инсулиномот, можеме да ја „оправдаме“ со неговите мали димензии (1,5 cm x 1,5 cm), како и неговата локализација (на крај на опашот во самиот лијенален хилус и негово покривање од слезенката). Секако, нашето скромно искуство и искуствата на повеќе автори упатуваат на размислување за оправда-носта (cost-benefit и cost-effectiveness) на подложување на пациентите на голем број предоперативни неинвазивни и инвазивни локализациони процедури.

Интраоперативната ултрасонографија (сонди со висока фреквенција) има најголема вредност во локализирање на окултниот инсулином (15; 16). Таа му помага на хирургот кога туморот е непалпабилен поради своите мали димензии. Таа лесно диференцира дали се работи за солитарен инсулином или мултипни инсулиноми. Покрај тоа, со ултразвукот лесно се анализираат соседните анатомски структури (Wirsung-ов дуктус, a.lienalis, v.lienalis) со што на хирургот му овозможува да ја одбере вистинската хируршка стратегија (енуклеација на туморот или панкреатична ресекција). Во нашиот случај сосема се потврди вредноста на интраоперативната ултрасонографија.

Во заклучокот би рекле дека дијагнозата на ендогениот хиперинсулинизам (окултен инсулином) може точно да се постави со помош на тестот на 72 часа гладување, како и пресметување на односот гликемија/инсулинемија и инсулинемија/гликемија на гладно или при спонтан хипогликемија.

Предоперативните локализациони испитувања се од мала вредност, а најголема вредност во локализирање на окултниот инсулином има интраоперативната ултрасонографија и искуството на хирургот.

Литература

1. Marks V, Samoles E. Insulinoma – natural history and diagnosis. *Clinics in Gastroenterology* 1974; 3, 559.
2. Service FJ, McMahon MM, O'Brien PC, Ballard DJ. Functioning insulinoma – incidence, recurrence, and long-term survival of patients: a 60-year study. *Mayo Clinic Proceedings* 1991; 66(7):711-9.
3. Pasieka JL, McLeod MK, Thompson NW, Burney RE. Surgical approach to insulinomas. Assessing the need for preoperative localization. *Archives of Surgery* 1992; 127(4):442-7.
4. Marks V. Spontaneous hypoglycemia. *Brit Med J* 1972; 1:430-432.
5. Van Heerden JA, Grant CS, Czaiko PF, Service FJ, Charboneau JW. Occult functioning insulinomas: which localizing studies are indicated? *Surgery* 1992; 112(6): 1014-5.
6. Yalow RS, Berson SA. Immunoassay of endogenous plasma insulin in man. *J Clin Invest* 1960; 39:1157-1175.
7. Olsson A. Angiographic diagnosis of an islet cell tumor of the pancreas. *Acta Chirurgica Scandinavica* 1963; 126, 346.
8. Stefanini P, Carboni M, Patrassi N. Surgical treatment and prognosis of insulinoma. *Clin Gastroenterol* 1974; 3:697.
9. Doherty GM, Doppman JL, Shawker TH, Eastman RC, Gordon P, Norton JA. Results of a prospective strategy to diagnose, localize, and resect insulinomas. *Surgery* 1991; 110(6):989-96.
10. Angeli E, Vanzulli A, Castrucci M et al. Value of abdominal sonography and MR imaging at 0,5 T in preoperative detection of pancreatic insulinoma: a comparison with dynamic CT and angiography. *Abdominal Imaging* 1997; 22(3):295-303.
11. Zimmer T, Faiss S, Buhr HJ, Wiedenmann B. Bildgebende Verfahren in der Diagnostik neuroendokriner Tumoren des Gastrointestinaltraktes. *Bildgebung* 1995; 62(1):5-13.
12. Kisker O, Bartsch D, Weinell RJ. The value of somatostatin-receptor scintigraphy in newly diagnosed endocrine gastroenteropancreatic tumors. *Journal of the American College of Surgeons* 1997; 184(5):487-92.
13. Starke AA, Frilling A, Becker H, Rother HD, Berger M. Are CAT-scans necessary for preoperative localization of insulinomas? *European Journal of Medicine* 1992; 1(7):411-3.
14. Rother HD, Simon D, Starke A, Goretzki PE. Spezielle diagnostische und therapeutische Aspekte beim insulinom. *Chirurg* 1997; 68(2):116-21.
15. Agarwal A, Mishra SK, Baijal SS, Agarwal G. Intraoperative ultrasonography for insulinoma: a preliminary experience. *Indian Journal of Gastroenterology* 1997; 16(2):58-9.
16. Stipa V, Chirletti P, Caronna R. Strategie diagnostique et therapeutique des insulinomes. A propos d'une experience personnelle de 21 cas. *Chirurgie* 1997; 121(9-10):667-71.