



## CASE REPORT

### معرفی یک مورد بیمار انسولینوما با تشدید وقوع تشنج‌های قبلی

طیبه میرجلیلی<sup>۱\*</sup>، محمد افخمی اردکانی<sup>۲</sup>، محمد حسین آنتیک چی<sup>۳</sup>

- ۱- دستیار گروه بیماری‌های قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد
- ۲- دانشیار گروه بیماری‌های داخلی، فوق تخصص غدد، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد
- ۳- استادیار گروه بیماری‌های داخلی، فوق تخصص گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۰/۴/۱۶

تاریخ دریافت: ۱۳۸۹/۸/۱۱

#### چکیده

انسولینوما یک تومور مولد انسولین است که منجر به هیپوگلیسمی می‌شود و علائم آن معمولاً عبارتند از کنفوزیون، سردرد، اختلال در موقعیت سنجی، مشکلات بینایی، رفتار غیرطبیعی و حتی کوما. در اینجا بیماری را معرفی می‌کنیم که با شکایت تشدید تواتر تشنج‌های تونیک کلونیک قبلی خود از ۲ هفته اخیر، مراجعه کرده است و در نهایت تشخیص انسولینوما برای وی داده شد.

مقدمه

هیپوگلیسمی علل متعددی می‌تواند داشته باشد؛ در تقسیم‌بندی کلی آن را به دو دسته هیپوگلیسمی ناشتا و هیپوگلیسمی پس از خوردن غذا تقسیم می‌کنند.

هیپوگلیسمی می‌تواند ناشی از علل زیر باشد: ۱- داروها، ۲- بیماری‌های همزمان شدید (نارسایی کبدی، نارسایی قلبی، نارسایی کلیوی و سپسیس)، ۳- کمبود هرمونی (هورمون کورتیزول یا رشد و یا هر دو، گلوکاگون و اپی نفرین)، ۴- هیپرانسولینسم اندوژنوس (اختلالات سلول‌های بتا پانکراس: تومور انسولینوما و غیر تومورال).

علل هیپوگلیسمی پس از غذا نیز می‌تواند ناشی از: ۱- هیپرانسولینسم اندوژنوس (آنتی‌بادی‌های انسولینی، هیپوگلیسمی با منشأ غیر از انسولینوما یا پانکراسی) ۲- کمبود مادرزادی آنزیم جهت متابولیسم کربوهیدرات (عدم تحمل ارثی فروکتوز، گالاکتوزومیا) باشد (۱).

انسولینوما یک تومور اندوکراین پانکراس و مشتق از سلول‌های بتا می‌باشد که بطور نابجا انسولین ترشح می‌کند و موجب هیپوگلیسمی می‌شود. سن بروز آن ۵۰-۴۰ سالگی است و شایع‌ترین علائم آن مربوط به اثر هیپوگلیسمی بر سیستم عصبی مرکزی می‌باشد. شک به انسولینوما باید در تمام بیماران مبتلا به هیپوگلیسمی مطرح شود، مخصوصاً در مواردی که حملات هیپوگلیسمی با ناشتا بودن تحریک می‌شود، یا در مواردی که سابقه خانوادگی وجود دارد (۲).

هیپوگلیسمی ناشتا با اپیزودهای مجزا از علائم نوروگلیکوپنیک است که گاهی ممکن است علائم سمپاتوآدرنال (اتونوم) قبل از آنها بروز کند. با این وجود هیپوگلیسمی پس از غذا ممکن است یکی از تظاهرات یا حتی تنها تظاهر هیپوگلیسمی در این بیماران باشد. هیپوگلیسمی در افراد با انسولینوما، در نتیجه کاهش برون ده گلوکز کبدی نسبت به افزایش مصرف گلوکز می‌باشد (۳). تومورهای انسولینومایی معمولاً اندازه کوچکی دارند (کوچکتر از ۲ سانتی متر)، منفرد هستند (۹۰٪) و تنها در ۵-۱۵٪ بدخیم می‌باشند (۲).

معرفی بیمار

بیمار خانم ۷۴ ساله با شکایت تشدید وقوع تشنج‌های تونیک کلونیک از ۲ هفته اخیر مراجعه نمود. بیمار سابقه شروع تشنج را از یک سال پیش ذکر می‌کند که تقریباً هر ماه دو مرتبه تکرار می‌شده است و همراه با حرکات تونیک کلونیک بوده است. بررسی‌هایی از قبیل سی تی اسکن و نوار مغزی انجام شده بود که طبیعی بودند و درمان فنی توئین و کلونازپام شروع شده بود. اخیراً تواتر تشنج‌های بیمار به ۳-۴ بار در روز رسیده بود و در حین یک نوبت از تشنج‌ها در آزمایشات بیمار قند خون وی پایین گزارش شده بود که بیمار را به کلینیک غدد بیمارستان شهید صدوقی ارجاع داده بودند. در این مرکز نیز بیمار بطور مکرر دچار حملات هیپوگلیسمی می‌شد که مجبور به برقراری انفوزیون گلوکز هیپرتونیک برای وی شدیم. با برطرف شدن هیپوگلیسمی بیمار، تشنج‌های وی در این مرکز تکرار نشد.

در معاینه بیمار فقط تندرست مختصر در لمس اپیگاستر و سمت چپ قسمت فوقانی شکم وجود داشت و سایر معاینات از جمله معاینات عصبی بیمار طبیعی بودند.

جدول ۱: آزمایشات پاراکلینیک

WBC	۹۸۰۰
HB	۱۲/۷
MCV	۸۶/۴
MCH	۲۶
PLT	۲۹۲۰۰۰
Urea	۲۸
Cr	۱/۴
BS	۴۰
Ca	۹
P	۳/۳
ESR	۱۰
AST	۲۹
ALT	۲۸
ALP	۴۶۴
∂GT	62 (UP to 60)
T3	9 (52-185)
T4	6 (4.4-11.6)
TSH	2 (0.44- 5.9)
CEA	7.27 (up to 5 )
CA19-9	10.28 (up to 39)

از بیمار گرافی سینه نیز گرفته شد که نرمال بود.

با شک به انسولینوما، جهت ارزیابی تشخیصی، Fasting test طبق پروتکل برای بیمار انجام گردید. بدین ترتیب که در ابتدا نمونه خون از لحاظ گلوکز، سطح انسولین و پپتید C از بیمار گرفته شد و سپس طبق نظارت دقیق به بیمار Fasting داده شد و توصیه به اندازه‌گیری قند خون بیمار به صورت سرپال طبق پروتکل یا در صورت ایجاد علائم هیپوگلیسمی شد. بیمار پس از مدت کوتاهی از شروع تست، علائم هیپوگلیسمی را از خود بروز داد که همزمان با قند ۳۷ توسط گلوکومتر بود، بلافاصله سطح گلوکز پایین توسط آزمایشگاه تایید گردید و در نتیجه یک نمونه خون جهت اندازه‌گیری سطح پلاسمایی گلوکز، انسولین، پپتید C، کورتیزول و آنتی بادی ضد انسولین گرفته شد و تست قطع گردید.

نتایج آزمایشگاهی بدست آمده به شرح زیر است:

BS	۴۵
Insulin	۲۳(۳/۲-۱۶/۳)
C-peptid	۴/۲(۰/۸-۴/۲)
Anti Insulin Ab	<۳
	negative: <۱۲
	positive: >۱۸
Cortisol	۱۱/۶(۶-۲۰)

در سونوگرافی از شکم و لگن نکته خاصی گزارش نشد، پانکراس و قطر مجاری صفراوی داخل و خارج کبدی، نرمال گزارش گردید. در قدم بعدی بیمار تحت اندوسکوپی از دستگاه گوارش فوقانی و کلونوسکوپی قرار گرفت که نکته مثبتی رؤیت نشد و دئودنوسکوپی از محل آمپول و اتر نرمال بود.

با توجه به هیپرانسولینمی در آزمایشات، جهت پیدا کردن تومور مولد انسولین، با توجه به اینکه اکثریت در پانکراس رخ می‌دهند، سی تی اسکن مولتی اسلایس از پانکراس انجام شد که گزارش آن نرمال بود.

در قدم بعدی، اقدام به انجام اندوسونوگرافی شد که یک توده هیپواکو در سر پانکراس نزدیک به آمپول و اتر با اندازه ۱۲×۱۵ میلی‌متر مشاهده گردید.

در نهایت بیمار تحت عمل جراحی توده قرار گرفت که توده‌ای

مدور و کرم رنگ در پانکراس رویت شده و خارج گردید.

گزارش پاتولوژی به شرح ذیل بود:

نمونه ارسالی تحت عنوان توده پانکراس، شامل توده لبوله کرم قهوه‌ای رنگ به ابعاد ۱/۳×۱/۵×۱/۵ سانتیمتر بوده و در برش قوام سفت و سطح مقطع کرم رنگ دارد.

Pancreatic mass excision:

Pancreatic Endocrin Tumor

پس از جراحی بیمار در ICU بستری شد و پس از بهبود وضعیت عمومی بعد از چند روز به بخش منتقل گردید. قندهای وی پس از جراحی رو به افزایش گذاشت و دیگر نیاز به انفوزیون وریدی گلوکز نبود. در نهایت بیمار با حال عمومی خوب بدون تکرار حملات هیپوگلیسمی و تشنج مرخص گردید.

#### بحث

تظاهر بالینی رایج انسولینوما، هیپوگلیسمی ناشتا با اپیزودهای مجزا از علائم نوروگلیکوپنیک است که گاهی ممکن است علائم سمپاتوآدرنال(اتونوم) قبل از آنها بروز بکنند(۳). در مورد بیمار بحث شده، علائم نوروگلیکوپنیک متعدد داشته که بصورت تشنج و سپس تشدید وقوع تواتر آنها خود را، نشان داده است و در حین یکی از تشنجه‌ها، قند پایین وی مشخص شده بود.

متوسط طول مدت علائم قبل از تشخیص در یک مطالعه، کمتر از ۱/۵ سال بود(۴). با این وجود بعضی از بیماران ممکن است برای دهه‌ها بدون علامت باشند. در حدود ۲۰٪ بیماران، قبل از تشخیص انسولینوما به طرف اختلالات نورولوژیک یا روانی، اشتباه تشخیص داده می‌شوند(۵،۶). در بیمار ما نیز علائم از یکسال پیش از تشخیص شروع شده بود و بیمار تحت درمان تشنج قرار گرفته بود.

در مجموع، علائم هیپوگلیسمی در ۷۳٪ بیماران منحصراً در شرایط ناشتا ظاهر می‌شود، در ۲۱٪ بیماران هم در ناشتا، هم پس از غذا و در ۶٪ تنها پس از غذا تظاهر پیدا می‌کند(۷). در بیمار ذکر شده، در زمانی که در این مرکز بستری شد، حملات هیپوگلیسمی بطور مکرر، چه در ناشتایی و چه بعد از غذا اتفاق می‌افتاد. تشخیص انسولینوما بر مبنای اثبات رابطه نامتناسب

گزارش شده، نوع تومور خوش خیم گزارش شد و با بررسی‌های انجام شده علائم متاستاز مشاهده نگردید.

با توجه به شواهد بالینی و انجام اقدامات پاراکلینیک، با تشخیص انسولینوما بیمار کاندید عمل جراحی شد؛ که بطور کلی برای درمان اولیه بیماران با انسولینوما خوش خیم، خروج جراحی تومور پیشنهاد شده است (گرید 1A) که رویکرد و وسعت جراحی باید بر اساس محل تومور تعیین شود.

برای بیماران با انسولینوما متعدد (بطور تیپیک در همراهی با MEN1) خروج جراحی یکی از تومورهای در سر پانکراس به همراه پانکراتکتومی ساب توتال دیستال پیشنهاد می‌شود (گرید 2B).

برای بیماران با هیپوگلیسمی مداوم بعد از جراحی، در افرادی که تومورهای منفرد یا متعدد داشته‌اند، پس از پروسجرهای تعیین محل اضافی، جراحی مجدد پیشنهاد می‌شود (گرید 1A).

در بیماران انسولینومایی که در طول جستجوی پانکراس محل آن مشخص نشده است و یا کاندید برای جراحی نیستند یا از جراحی امتناع می‌کنند، درمان دیازوکساید برای اداره پزشکی هیپوگلیسمی بیماران پیشنهاد شده است (گرید 2C).

در مورد بیمار معرفی شده با توجه به منفرد بودن تومور و مشخص بودن محل آن، توسط عمل جراحی تومور از محل سر پانکراس خارج شد و به تبع آن قندهای خون بیمار افزایش یافت.

#### نتیجه‌گیری

هیپوگلیسمی می‌تواند خود را به صورت افزایش تواتر تشنج‌های بیمار نشان دهد و در بیماری که سایر علل مثل مصرف داروهای کاهنده قند خون، بیماری کبدی شدید یا اختلال تغذیه برای وی مطرح نیست، باید انسولینوما یا سایر تومورهای خارج پانکراس که منجر به هیپوگلیسمی می‌شوند (با ترشح IGF1) مد نظر قرار گیرند و اقدامات تشخیصی مناسب جهت پیدا کردن منشأ آن انجام شود.

غلظت سرمی انسولین در طول یک حمله هیپوگلیسمی خودبخودی یا القا شده (برای مثال: ناشتایی ۷۲ ساعته برای یک بیمار با هیپوگلیسمی ناشتا) می‌باشد.

محل یابی تومور: پروسجرهای غیر تهاجمی در دسترس شامل سی تی اسکن اسپیرال، اولتراسونوگرافی شکمی، تصویربرداری با پنتروتاید ۱۱۱، یا 18F-DOPA PET می‌باشد (۸،۹) لذا انتخاب روش تشخیصی بسته به تست‌های در دسترس و مهارت رادیولوژی دارد.

سینتی گرافی پنتروتاید، تست ارجح برای تشخیص تومورهای سلول‌های جزیره‌ای می‌باشد، اما این تست حدود ۴۰٪ با انسولینوماها امکان اشتباه را دارد، دلیل آن کم بودن تعداد گیرنده‌های سوماتواستاتین ۲ در تومورهای مولد انسولین (انسولینوما) می‌باشد (۸،۱۰) روش دیگر در تشخیص بیماران با هیپوگلیسمی هیپرانسولینمیک اندوژنوس، اندوسکوپیک اولتراسونوگرافی (EUS) یا یک تست انتخابی تحریکی کلسیم شریانی (SACST) همراه با نمونه‌برداری وریدی از کبد، می‌تواند جهت پیدا کردن محل تومور انجام شود (۱۱،۱۲). در بیمار ما نیز پس از بی نتیجه بودن سی تی اسکن و سایر مطالعات اندوسکوپیک، اولتراسونوگرافی اندوسکوپیک انجام شد که توده‌ای هیپواکو در سر پانکراس، مشخص گردید. در مطالعات انجام شده، حساسیت اندوسونوگرافی برای تشخیص انسولینوما که با جراحی ثابت شده، بین ۸۲ تا ۸۵٪ برآورد می‌شود (۱۰،۱۱).

جهت تقسیم‌بندی تومورهای نورواندوکراین از کرایتریاهایی از قبیل Stage استفاده می‌شود (برای مثال تومورهای کوچکتر از ۲ سانتی‌متر در مقابل بزرگتر از ۲ سانتی‌متر و وجود متاستاز) و Grade (میزان میتوز، تهاجم پری نورال و لنفو واسکولار و اندکس پرولیفرا تئو Ki-67) (۱۳)

اکثر انسولینوماها منفرد و خوش خیم هستند، انسولینوما می‌تواند متعدد خیلی نادر هست و گرایش به سمت همراهی با MEN1 دارد. انسولینوما بدخیم خیلی نادر هستند. در مورد بیمار

## منابع:

- 1- Kronberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR. *Williams textbook of endocrinology*. 11th ed. Saunders; 2007.p. 1503-33.
- 2- Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, et al. *Harrison's principles of internal medicine*. 17th ed. MC Graw Hill; 2008.p. 2354-5.
- 3- Rizza RA, Haymond MW, Verdonk CA, Mandarino LJ, Mils JM, Service FJ, et al. *Pathogenesis of hypoglycemia in insulinoma patients: suppression of hepatic glucose production by insulin*. Diabetes 1981; 30(5): 382-6.
- 4- Service FJ, McMahon MM, O'Brien PC, Ballard DJ. *Functioning insulinoma-incidence, recurrence and long-term survival of patients: a 60-year study*. Mayo Clin Proc 1991; 66(7): 711-9.
- 5- Service FJ, Dale AJ, Elveback LR, Jiang NS. *Insulinoma: clinical and diagnostic features of 60 consecutive cases*. Mayo Clin Proc 1976; 51(7): 417-29.
- 6- Harrington MG, McGeorge AP, Ballantyne JP, Beastall G. *A prospective survey for insulinomas in a neurology department*. Lancet 1983; 1(8333): 1094-5.
- 7- Placzowski KA, Vella A, Thompson GB, Grant CS, Reading CC, Charboneau JW, et al. *Secular trends in the presentation and management of functioning insulinoma at the Mayo Clinic 1987-2007*. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94(4): 1069-73.
- 8- Modlin IM, Tang LH. *Approaches to the diagnosis of gut neuroendocrine tumors: the last word(today)*. Gastroenterology 1997; 112(2): 583-90.
- 9- Kauhanen S, Seppanen M, Minn H, Gullichsen R, salonen A, Alanan K, 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): 1237-44.
- 10- Mirallie E, Pattou F, Malvaux P, Filoche B, Godchaux JM, Maunoury V, et al. *Value of endoscopic ultrasonography and somatostatin receptor scintigraphy in the preoperative localization of insulinomas and gastrinomas. Experience of 54 cases*. Gastroenterol Clin Biol 2002; 26(4): 360-6.
- 11- Rosch T, Lightdale CJ, Botet JF, Boyce GA, Sivac MV Jr, Yasuda K, et al. *Localization of pancreatic endocrine tumors by endoscopic ultrasonography*. N Engl J Med 1992; 326(26): 1721-6.
- 12- Doppman JL, Miler DL, Chang R, Shavker TH, Gorden P, Norton JA, et al. *Insulinomas: localization with selective arterial injection of calcium*. Radiology 1991; 178(1): 237-41.
- 13- Kloppel G, Perren A, Heitz PU. *The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: the WHO classification*. Ann N Y Acad Sci 2004; 1014: 13-27.

**CASE REPORT*****A Case of Insulinoma With Increased Frequency of Pervious Seizures***

*Mirjalili T(MD)<sup>\*1</sup>, Afkhami Ardakani M(MD)<sup>2</sup>, Antikchi MH(MD)<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>*Department of Cardiology, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran*

<sup>2,3</sup>*Department of Internal Medicine, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran*

**Received:** 2 Oct 2010

**Accepted:** 7 Jul 2011

***Abstract***

Insulinoma is an insulin-producing tumor that leads to hypoglycemia. The signs and symptoms of this disease include confusion, headache, disorientation, visual disturbances, abnormal behaviors and coma.

In this article, we report a case of insulinoma presented with increased frequency of pervious tonic clonic seizures from 2 weeks before admission.

**Keywords:** Insulinoma, Hypoglycemia, Insulin

***This paper should be cited as:***

Mirjalili T, Afkhami M, Antikchi MH. *A case of insulinoma with increased frequency of pervious seizures*. J Shahid Sadoughi Univ Med Sci; 19(5): 711-6.

**\*Corresponding author: Tel: + 98 351 5223999, Email: tmirjalili@gmail.com**