

Využitie kontrastnej endoskopickej ultrasonografie a elastografie v diagnostike inzulinómu u adolescentnej pacientky

MUDr. Marek Pršo¹, MUDr. Alena Szökeová¹, MUDr. Zuzana Havličková, PhD.¹, MUDr. Zuzana Michnová, PhD.¹, MUDr. Denisa Raffajová¹, Mgr. Mária Jančinová¹, prof. MUDr. Peter Bánovčin, CSc.¹, MUDr. Peter Bánovčin, PhD.², MUDr. Peter Uhrík², prof. MUDr. Rudolf Hyrdel, CSc.²

¹Klinika detí a dorastu, Univerzita Komenského v Bratislave, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzitná nemocnica Martin, Slovensko

²Interná klinika gastroenterologická, Univerzita Komenského v Bratislave, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzitná nemocnica Martin, Slovensko

Autori prezentujú kazuistiku 15-ročnej pacientky s inzulinómom s dominujúcou neurologickou symptomatológiou (trpnutie horných končatín, pier a jazyka, spomalené psychomotorické tempo) podmienenou opakovanými závažnými hypoglykémiami. Prvotná transabdominálna ultrasonografia tumorózne ložisko neverifikovala. Výsledky nálezov ďalších zobrazovacích vyšetrení (transabdominálna ultrasonografia, endoskopická ultrasonografia, CT, MR, PET/CT, scintigrafické vyšetrenie) vykazovali významné diskrepancie. Až použitím kontrastného endosonografického vyšetrenia a elastometrie bolo na rozhraní hlavy a tela pankreasu identifikované drobné ložisko s nehomogénnou štruktúrou, mierne zvýšenou echogenitou a diskkrétne zvýšeným prekrvením počas kontrastnej fázy, elastometrické vyšetrenie vykazovalo nižšiu elasticitu ložiska v porovnaní s okolitým tkanivom pankreasu. Na základe uvedených nálezov bola supponovaná diagnóza inzulinómu a indikovaná probatórna laparotómia. Peroperačne bol identifikovaný tumorózny útvar pankreasu, ktorý bol úspešne extirpovaný. Histologickým vyšetrením bola potvrdená neuroendokrinná neoplázia typu inzulinómu. Aktuálne je pacientka bez neuroglykopenických ťažkostí, je v ambulantnej starostlivosti detského endokrinológa a gastroenterológa.

Kľúčové slová: kontrastná endoskopická ultrasonografia, elastometria, inzulinóm, deti.

Use of endoscopic contrast-enhanced ultrasonography and elastography in diagnostic of insulinoma in an adolescent patient

In this case study, the authors investigate the condition of a 15,5 year old patient with insulinoma presenting with predominantly neurological symptoms (numbness in upper limbs, lips, and tongue, psychomotor retardation) triggered by recurrent severe hypoglycemia. The initial abdominal ultrasound did not verify any tumorous mass. Subsequent imaging examinations (abdominal ultrasound, endoscopic ultrasound, CT, MRI, PET/CT scans, scintigraphy) yielded significantly discrepant results. Only the use of contrast-enhanced endoscopic ultrasonography and elastometry identified a small lesion at the junction of the head and the body of the pancreas, non-homogenous in structure with slightly raised echogenicity and discreetly increased blood flow during the contrast-enhanced phase. The elastometry revealed lowered elasticity of the lesion in comparison with the surrounding pancreatic tissue. Based on these findings, the lesion was suspected to be an insulinoma. Probatory surgical laparotomy was performed, during which a tumor was identified and successfully removed. Histological findings confirmed a neuroendocrine neoplasia of the insulinoma variety. The patient is currently without neuroglycopenic symptoms, treated as a pediatric endocrinology and gastroenterology outpatient.

Key words: contrast-enhanced endoscopic ultrasonography, elastometry, insulinoma, childhood.

Úvod

Inzulínóm patrí do skupiny neuroendokrinných tumorov a svojou endogénnou nadprodukciou inzulínu predstavuje najčastejšiu príčinu hypoglykemických stavov (1). V diagnostike lokalizácie inzulínómu sa využívajú viaceré zobrazovacie modalitty. Vzhľadom na nízku senzitivitu transabdominálnej ultrasonografie je častejšie indikované CT alebo MR vyšetrenie. V porovnaní s „klasickou ultrasonografiou“ má kontrastné endosonografické a elastometrické vyšetrenie v klinickej praxi väčší potenciál v diferenciálnej diagnostike fokálnych lézií pankreasu a v diagnostike inzulínómov je v súčasnosti metódou voľby. U väčšiny pacientov s inzulínómom je indikovaná chirurgická intervencia, počas ktorej je možné presnejšie lokalizovať neopláziu pomocou peroperačnej ultrasonografie.

Kazuistika

15-ročná pacientka bez závažných ochorení v osobnej aj rodinnej anamnéze bola vyšetrovaná pre 3 týždne trvajúce neurologické prejavy (trpnutie horných končatín, pier a jazyka). Pri vyšetrení obvodným lekárom zistená závažná hypoglykémia 1,2 mmol/l, počas ktorej bolo pozorované aj spomalené psychomotorické tempo a latencia odpovedí na otázky. Vzhľadom na potrebu dodiferencovania stavu bola pacientka hospitalizovaná na našom pracovisku, na Klinike detí a dorastu JLF UK a UNM.

Vo vstupných laboratórnych vyšetreniach dominovalo kolísanie glykémii v rozmedzí medzi 1,8 mmol/l nalačno až 6,5 mmol/l postprandiálne. Ostatné základné biochemické parametre, zápalová aktivita a hodnoty krvného obrazu boli vo fyziologickom rozmedzí. Pomer IRI (inzulínémia/glykémia) bol hraničný (4,5–8). Hypoglykémia 1,8 mmol/l bola vyprovokovaná 14-hodinovým hladovaním, hodnota C peptidu v sére opakovane v norme, inzulínémia 6,4 mU/l (norma 1,9–23,0 mU/l), koncentrácie ostatných sérových pohlavných a adenohipofyzárných hormónov v medziach normy, hodnoty sérového chromogranínu A a onkologických markerov (CA 19–9 a CEA) neboli zvýšené. Transabdominálne ultrasonografické vyšetrenie nepreukázalo žiadny patologický nález na orgánoch dutiny brušnej ani pri opakovaných vyšetreniach viacerými hodnotiacimi odborníkmi. CT vyšetrenie brucha verifikovalo hypodenzné ložisko v oblasti hlavy pankreasu rozmerov 8 × 9 mm, potvrdené aj multifázovým kontrastným CT vyšetrením. 7-milimetrové, dobre ohraničené ložisko v hlave pankreasu bolo následne zobrazené aj na MR vyšetrení v T1 váženom obraze. Nález však nebol typický pre neuroendokrinný tumor. Scintigrafické vyšetrenie somatostatínových receptorov potvrdilo diskkrétne zvýšenie akumulácie oktreotidu v rovnakej lokalizácii, ako bolo popisované pri CT vyšetrení. Pri PET/CT vyšetrení s 18F-dopa neboli prítomné znám-

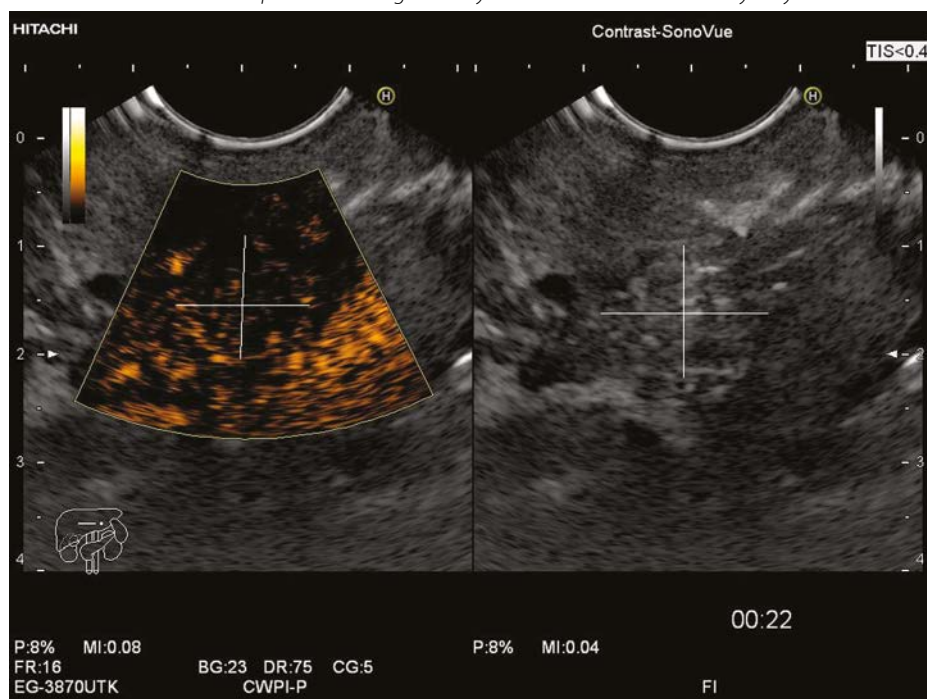
ky fokálnej hyperplázie beta buniek pankreasu. U pacientky bolo opakovane realizované aj endosonografické vyšetrenie. Pri úvodnom endosonografickom vyšetrení bolo identifikované nie úplne ohraničené, hypoechogénne ložisko v oblasti hlavy pankreasu veľkosti 13 × 4 mm, bez známk nadmernej vaskularizácie, telo a chvost pankreasu boli bez ložiskových zmien. Keďže je endosonografické vyšetrenie výrazne závislé od skúseností vyšetrujúceho, realizovali sme kontrolné endosonografické vyšetrenie na inom pracovisku s bohatými skúsenosťami v diagnostike fokálnych lézií pankreasu. Uvedené vyšetrenie nepreukázalo žiadny nález fokálnej lézie popisovanej pri prvom vyšetrení. Pri následnej kontrolnej endosonografii preto dopĺňame postkontrastné vyšetrenie, ktorým bolo opätovne verifikované mierne hyperechogénne ložisko veľkosti 11 × 10 mm s nehomogénnou štruktúrou v dopplerovskom zobrazení vykazujúce výraznejšie prekrvenie. Po podaní kontrastnej látky došlo v arteriálnej fáze ku diskkrétne vyššiemu prietoku kontrastných mikrobublín, čo je typické pre prítomnosť hypervaskulárneho inzulínómu (obrázok 1). V priebehu endosonografického vyšetrenia bolo realizované elastometrické vyšetrenie pomocou RTE (*real-time elastography*), ktoré preukázalo nižšiu elasticitu ložiska v porovnaní s okolitým tkanivom pankreasu (obrázok 2).

Vzhľadom na suponovanú diagnózu inzulínómu stanovenú na základe kontrastného endosonografického vyšetrenia a elastometrie bola indikovaná laparotomická explorácia s peroperačnou ultrasonografiou. V priebehu chirurgickej intervencie bolo palpačne identifikované ložisko veľkosti cca 12 mm. Peroperačným histologickým vyšetrením sa potvrdila neuroendokrinná neoplázia typu inzulínóm, ktorá bola následne enukleovaná. V období po extirpácii lézie a vo včasnom pooperačnom období bol u pacientky zaznamenaný sklon k hyperglykémiam do 14,7 mmol/l s následným spontánnym poklesom na hodnotu okolo 7 mmol/l. V súčasnosti je pacientka od chirurgického výkonu bez neuroglykopenických ťažkostí, v pravidelných intervaloch absolvuje ambulantné kontroly v detskej endokrinologickej a gastroenterologickej ambulancii Kliniky detí a dorastu v Martine.

Diskusia

Inzulínóm je neuroendokrinný tumor pankreasu spôsobujúci endogénnu nadprodukciiu

Obr. 1. Kontrastné endoskopické ultrasonografické vyšetrenie – inzulínóm označený bielym krížikom

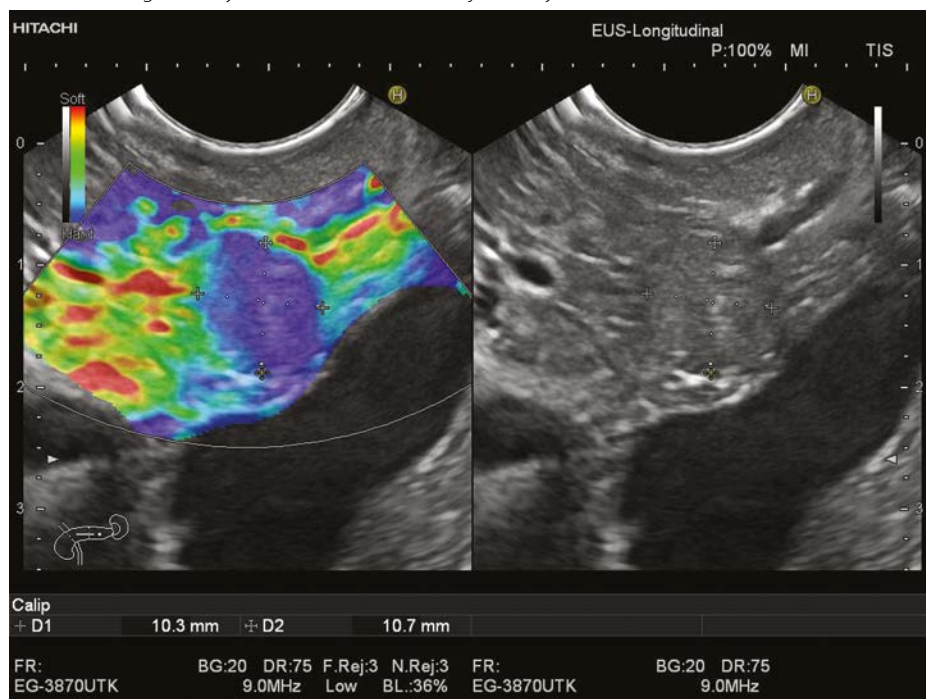


inzulínu. Je najčastejšou príčinou hypoglykémii a jeho výskyt je 1–4 prípady na 1 milión. Inzulínomy sa môžu objaviť vo všetkých vekových kategóriách rovnako u žien ako aj u mužov, tvoria asi 1–2% všetkých pankreatických neoplázií (2). Väčšina inzulínomov je menších ako 2 cm, zriedkavo metastázujú a okrem typickej pankreatickej lokalizácie sa raritne vyskytujú aj extrapancreaticky, a to hlavne v stene duodena (asi 2% všetkých prípadov) (2). Etiológia ako aj patogenéza inzulínomov sú zatiaľ nejasné. Inzulínomy sa môžu vyskytovať aj spolu s ďalšími neopláziami endokrinných orgánov (prištítna telieska a hypofýza), ako je to v prípade viacpočetnej endokrinnnej neoplázie (MEN1 – *multiple endocrine neoplasia typ 1*) (2).

Klinicky sa inzulínóm často manifestuje v spojitosti so stavom lačnenia alebo v návaznosti na predchádzajúcu fyzickú aktivitu. Klinická diagnóza inzulínómu je postavená na splnení kritérií Whippleho triády. Ide o hypoglykémiu, neuroglykopenické symptómy a promptnú úpravu symptómov po podaní glukózy (3). Typické epizodické hypoglykemické záchvaty sú spôsobené intermitentnou sekréciou inzulínu tumorom. Autonómne príznaky inzulínómu zahŕňajú tremor, palpitácie a potenie zatiaľ čo neuroglykopenické symptómy predstavujú zmätenosť, zmeny správania a osobnosti, poruchy videnia, kŕčový stav až kómu (4). Pri pretrvávajúcej kŕčovej aktivite s kvantitatívnou poruchou vedomia a negatívnom EEG zázname je potrebné myslieť na inzulínóm (5). Oneskorenie v diagnostike inzulínomov je spôsobené príznakmi, ktoré sú mylne pripisované psychiatrickým, neurologickým alebo kardiologickým ochoreniam (6). U dospelých s neuroglykopenickými príznakmi a s hypokémiou je potrebné realizovať biochemické vyšetrenie plazmatickej glukózy, C-peptidu, inzulínémie a proinzulínu počas 72 hodín trvajúceho hladového testu (7). U pacientov s inzulínómom je pomer plazmatického inzulínu a C-peptidu menej ako 1. Je potrebné zdôrazniť, že normálna koncentrácia inzulínu v plazme nevylučuje prítomnosť inzulínómu, absolútna hodnota plazmatického inzulínu nemusí byť zvýšená u všetkých pacientov s inzulínómom. Koncentrácia proinzulínu je často zvýšená a v kombinácii s hypoglykémiou je vysoko suspektná z prítomnosti inzulínómu (8).

V diagnostike inzulínomov a v ich presnejšej lokalizácii sú dostupné viaceré neinvazívne zo-

Obr. 2. Elastografické vyšetrenie s nálezom zníženej elasticity v mieste inzulínómu



brazovacie techniky. Vzhľadom na nízku senzitivitu transabdominálnej ultrasonografie v lokalizácii neuroendokrinných tumorov sú výhodnejšie zobrazovacie modalita ako CT a MRI vyšetrenie. CT vyšetrenie je v súčasnosti akceptované v prvej línii vizualizácie inzulínomov. Pomocou CT vizualizácie dokážeme určiť presnú lokalizáciu inzulínómu, jeho vzťah k iným vitálnym štruktúram a prípadné metastázy (9). V CT obraze sú inzulínomy typicky hypervaskulárne a počas kontrastného vyšetrenia vykazujú vyšší stupeň zosilnenia signálu v porovnaní s okolitým zdravým tkanivom pankreasu (10). MRI je bezpečné, rýchle a neinvazívne vyšetrenie v detekcii inzulínomov a ich prípadných metastáz. Súčasné moderné MRI prístroje sú schopné maximálne redukovať pohybové artefakty, čím umožňujú kontrastné vyšetrenie pankreasu počas arteriálnej aj venózneho fázy s vyššou senzitivitou ako CT (10). Typickými charakteristikami inzulínómu v priebehu MRI vyšetrenia je zníženie intenzity signálu v T1 vážených obrazoch a vyššia intenzita signálu v T2 váženom obraze (11). Napriek viacerým výhodám v porovnaní s CT vyšetrením aj v súčasnej praxi ostáva MRI vyšetrenie v druhej línii určovania lokalizácie inzulínomov. Prítomnosť inzulínomov sa obvyčajne pomocou vyšetrenia oktreetidovým skenom nepreukáže (12).

Endoskopická ultrasonografia (EUS) a arteriálna stimulácia s venóznym snímaním (ASVS) sú v súčasnosti využívané v predoperačnom lokalizovaní inzulínomov a pre ich vysokú

presnosť sú považované za nadradené pred zobrazovacími modalitami ako CT či MRI (13). EUS je v západných krajinách metódou voľby v diagnostike inzulínomov, ktorá však značne závisí na skúsenosti vyšetrujúceho. Typický nález inzulínómu na EUS predstavuje homogénne hypoechogénne zaoblené ložisko s výraznými okrajmi (13). Hoci je EUS doporučovaná spoľahlivá metóda v lokalizácii inzulínomov, je spojená s viacerými limitáciami. Pre elimináciu falošne pozitívnych ale aj falošne negatívnych výsledkov si toto vyšetrenie vyžaduje dostatočne erudovaného a skúseného vyšetrujúceho (14). Niektoré inzulínomy sú na EUS kompletne izoechogénne a tak nemusia byť v priebehu tohto vyšetrenia detekované. Ďalšie limitujúce faktory EUS vyšetrenia predstavujú nízky body-mass index (BMI), ženské pohlavie a nízky vek pacienta (15). Senzitivita EUS vyšetrenia je závislá aj od veľkosti a lokalizácie tumoru. Lepšia senzitivita je pri léziách hlavy pankreasu, senzitivita vyšetrenia klesá pri tumoroch lokalizovaných v chvoste pankreasu a v prípade extrapancreatických tumorov (2). Počas EUS je možné realizovať kontrastné vyšetrenie, pri ktorom dochádza k zvýrazneniu inzulínomového ložiska vzhľadom na jeho hypervaskularizáciu. Po intravenózne aplikácii kontrastnej ultrasonografickej látky, ktorá má minimum nežiadúcich účinkov a nie je alergizujúca, dochádza v arteriálnej fáze vyšetrenia ku charakteristickému

rýchleho zosilneniu signálu, čo sa prejaví ako hyperechogénne ložisko v porovnaní s okolitým tkanivom pankreasu (16). Počas venózne fázy vyšetrenia dochádza k postupnému vyplavovaniu kontrastných mikrobublín z ložiska, čo je charakteristické hypoechogénnym vykreslením ložiska. Toto vyšetrenie ešte nie je zaradené do bežnej klinickej praxe, avšak ako sme dokumentovali na príklade našej pacientky, má svoje využitie v charakterizácii a v určovaní lokalizácie inzulínomov. Arteriálna stimulácia s venóznym snímaním (ASVS) je vysoko senzitívna metóda umožňujúca lokalizovať inzulínóm na základe jeho hormonálnej aktivity. Počas vyšetrenia je intravaskulárne aplikovaný hyperosmolárny roztok kalcia, po ktorom nastáva degranulácia a vylúčenie inzulínu z buniek inzulínómu (17). Pomocou vyšetrenia je možné tiež detegovať

vzdialené ložiská inzulínómu napríklad v pečeni a v pankrease.

U väčšiny pacientov s inzulínómom je indikovaná chirurgická intervencia, hoci sa v menežmente pacientov s inzulínómom používajú aj iné liečebné modalities, ako napríklad injekcia oktreotidu, EUS asistovaná alkoholová ablácia, rádiovlnová ablácia alebo embolizácia inzulínómu pankreasu (17–21). Typ a rozsah operácie závisí od veľkosti a lokalizácie inzulínómu. V prípade malých, benígnych inzulínomov lokalizovaných v tele alebo chvoste je preferovaná laparoskopická resekcia lézie. Rádiovlnová ablácia a alkoholová ablácia, označované aj ako minimálne invazívne procedúry sa najviac uplatňujú v liečbe primárnych pečenných tumorov alebo hepatálnych metastáz (19, 20).

Záver

Napriek tomu, že inzulínómy sú vo všeobecnej populácii extrémne zriedkavé, môžu spôsobovať viaceré nešpecifické ťažkosti, ktoré ohrozujú pacienta na živote a to aj v pediatrickom období. V diagnostike a bližšej lokalizácii týchto tumorov sa okrem štandardných laboratórnych a zobrazovacích modalít ponúka aj možnosť kontrastnej EUS s prípadným elastometrickým vyšetrením. Počas takéhoto vyšetrenia dochádza k zvýrazneniu inzulínomového ložiska v arteriálnej fáze a k jeho zoslabeniu vo venózne fáze vyšetrenia. Elastometriou bola preukázaná vyššia tuhosť inzulínómu v porovnaní s príľahlým pankreatickým tkanivom. Uvedené diagnostické metódy majú svoje uplatnenie v bližšej charakterizácii fokálnych lézií pankreasu, o čom sme sa presvedčili aj v prípade našej pacientky s inzulínómom.

LITERATÚRA

- Mansour JC, Chen H. Pancreatic endocrine tumors. *J Surg Res*. 2004; 120: 139–161.
- Sotoudehmanesh R, Hedayat A, Shirazian N, et al. Endoscopic ultrasonography (EUS) in the localization of insulinoma. *Endocrine*. 2007; 31: 238–241.
- Rostambeigi N, Thompson GB. What should be done in an operating room when an insulinoma cannot be found? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 70: 512–515.
- Suzuki K, Miyamoto M, Miyamoto T, et al. Insulinoma with early-morning abnormal behavior. *Intern Med*. 2007; 46: 405–408.
- Brndiarová M, Čiljaková M, Hyrdelová E, et al. Inzulínóm - príčina recidivujúcich hypoglykémii u 16-ročného pacienta. *Čes-slov Pediatr* 2009; 64(3): 115–119.
- Kar P, Price P, Sawers S, et al. Insulinomas may present with normoglycemia after prolonged fasting but glucose-stimulated hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91: 4733–4736.
- Service FJ, Natt N. The prolonged fast. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85: 3973–3974.
- Vezzosi D, Bennet A, Fauvel J, et al. Insulin, C-peptide and proinsulin for the biochemical diagnosis of hypoglycaemia related to endogenous hyperinsulinism. *Eur J Endocrinol*. 2007; 157: 75–83.
- McAuley G, Delaney H, Colville J, et al. Multimodality pre-operative imaging of pancreatic insulinomas. *Clin Radiol*. 2005; 60: 1039–1050.
- Noone TC, Hosey J, Firat Z, et al. Imaging and localization of islet-cell tumours of the pancreas on CT and MRI. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2005; 19: 195–211.
- Balci NC, Semelka RC. Radiologic features of cystic, endocrine and other pancreatic neoplasms. *Eur J Radiol*. 2001; 38: 113–119.
- Čiljaková M, Jesenak M, Brndiarová M, et al. Management Approach to Hypoglycemia. In: *Diabetes - Damages and Treatments*, Prof. Everlon Rigobelo (Ed.), Rijeka: InTech. 2011, 3–26. ISBN 978-953-307-652-2. DOI: 10.5772/24781. Available from: <https://www.intechopen.com/books/diabetes-damages-and-treatments/management-approach-to-hypoglycemia>.
- Okabayashi T, Shima Y, Sumiyoshi T, et al. Diagnosis and management of insulinoma. *World Journal of Gastroenterology*. 2013; 19(6): 829–837.
- Kann PH, Rothmund M, Zielke A. Endoscopic ultrasound imaging of insulinomas: limitations and clinical relevance. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2005; 113: 471–474.
- Kann PH, Ivan D, Pfützner A, et al. Preoperative diagnosis of insulinoma: low body mass index, young age, and female gender are associated with negative imaging by endoscopic ultrasound. *Eur J Endocrinol*. 2007; 157: 209–213.
- D'Onofrio M, Mansueto G, Falconi M, et al. Neuroendocrine pancreatic tumor: value of contrast enhanced ultrasonography. *Abdom Imaging* 2004; 29: 246–258.
- Jackson JE. Angiography and arterial stimulation venous sampling in the localization of pancreatic neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2005; 19: 229–239.
- Rott G, Biggemann M, Pfohl M. Embolization of an insulinoma of the pancreas with trisacryl gelatin microspheres as definitive treatment. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2008; 31: 659–662.
- Jürgensen C, Schuppan D, Naser F, et al. EUS-guided alcohol ablation of an insulinoma. *Gastrointest Endosc*. 2006; 63: 1059–1062.
- Limmer S, Huppert PE, Juetz V, et al. Radiofrequency ablation of solitary pancreatic insulinoma in a patient with episodes of severe hypoglycemia. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2009; 21: 1097–1101.
- Vezzosi D, Bennet A, Courbon F, et al. Short- and long-term somatostatin analogue treatment in patients with hypoglycaemia related to endogenous hyperinsulinism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 68: 904–911.