

# Ostry zespół wieńcowy indukowany napadami hipoglikemii w przebiegu wyspiaka trzustki – opis przypadku

Acute coronary syndrome induced by hypoglycaemia in the course of insulinoma – a case report

Andrzej Curzytek<sup>1</sup>, Krzysztof Gutkowski<sup>2</sup>, Justyna Barwinek<sup>3</sup>, Arkadiusz Widuliński<sup>1</sup>, Tomasz Bilkiewicz<sup>1</sup>, Wojciech Lubas<sup>1</sup>, Wiesław Guz<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Oddział Chorób Wewnętrznych z Pododdziałem Intensywnej Opieki Kardiologicznej, Szpital MSWiA, Rzeszów

<sup>2</sup> Instytut Fizjoterapii, Wydział Medyczny, Uniwersytet Rzeszowski

<sup>3</sup> Zespół Opieki Zdrowotnej Nr 2, Rzeszów

<sup>4</sup> Ośrodek Tomografii Komputerowej i Rezonansu Magnetycznego, Szpital Wojewódzki Nr 2, Rzeszów

## Abstract

Insulinoma is the most frequent endocrine tumour of the pancreas derived from the beta cells which, while retaining the ability to synthesise and secrete insulin, is autonomous from the normal feedback mechanisms. The characteristic clinical manifestation of this neoplasm is fasting hypoglycaemia, with sympathoadrenal and neuroglycopenic symptoms. In extremely rare cases insulinoma can be a cause of acute coronary syndrome. Surgical removal is the treatment of choice and recurrences are uncommon. We report a case of a 74-year-old man with acute coronary syndrome caused by adrenergic stimulation during severe hypoglycaemic seizures in the course of insulinoma.

**Key words:** acute coronary syndrome, insulinoma, hypoglycaemia, neuroglycopenia

Kardiol Pol 2008; 66: 67–69

## Wstęp

Wyspiak trzustki (*insulinoma*) jest najczęstszym hormonalnie czynnym guzem tego narządu, roczna zapadalność to ok. 4 przypadki na milion mieszkańców. Nie obserwuje się zróżnicowania zapadalności pod względem płci, a średnia wieku chorych w chwili rozpoznania wynosi ok. 47 lat [1]. Przeważająca większość guzów ma charakter zmiany pojedynczej o łagodnym charakterze, natomiast tylko ok. 7% może przebiegać jako zmiany wieloogniskowe, które cechuje stosunkowo wysoki stopień złośliwości [2]. Do grupy wysokiego ryzyka należą chorzy z zespołem gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 1 (ang. *multiple endocrine neoplasia type 1*, MEN-1). W tej populacji odsetek zmian wieloogniskowych wynosi ok. 60%. Szacuje się, że 90% chorych ze zmianami łagodnymi przeżywa 10 lat, natomiast u chorych ze złośliwą postacią *insulinoma* odsetek ten wynosi zaledwie 30% [1]. Wiodącymi objawami wyspiaka są napadowo pojawiające się zaburzenia neurovegetatywne w postaci bla-

dości powłok, zlewnych potów i tachykardii oraz objawy neuroglikopenii. U niektórych chorych pobudzenie układu adrenergicznego wywołane napadami głębokiej hipoglikemii może wywoływać bóle wieńcowe, a w skrajnych przypadkach może być przyczyną ostrego zespołu wieńcowego (ang. *acute coronary syndrome*, ACS) [3, 4].

Przedstawiamy przypadek ACS z dodatnimi wartościami troponiny, którego przyczyną było pobudzenie adrenergiczne wywołane napadami głębokiej hipoglikemii w przebiegu wyspiaka trzustki.

## Opis przypadku

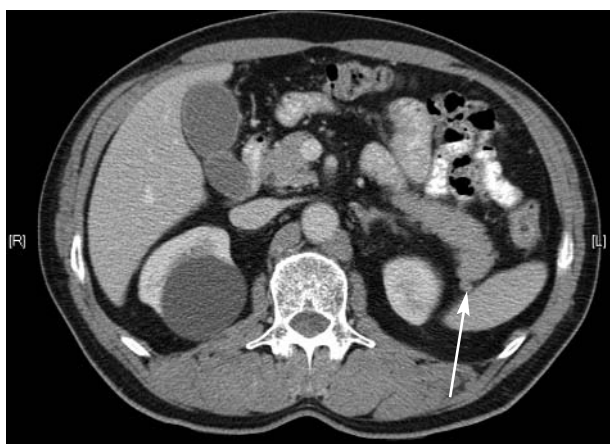
Chory w wieku 74 lat został przyjęty na nasz Oddział w celu diagnostyki nawracających epizodów zastąbnień połączonych ze stanami dezorientacji, którym towarzyszyła tachykardia z uczuciem dławienia w klatce piersiowej, wzmożona potliwość oraz drżenia mięśniowe. Na podstawie wywiadu ustalono, że chory był leczony od wielu lat z powodu nadciśnienia tętniczego i cukrzycy

---

## Adres do korespondencji:

lek. med. Andrzej Curzytek, Oddział Chorób Wewnętrznych z Pododdziałem Intensywnej Opieki Kardiologicznej Szpitala MSWiA, ul. Krakowska 16, 35-111 Rzeszów, tel.: +48 17 863 09 39 w. 289, +48 603 119 280, e-mail: acurzytek@tlen.pl

Praca wpłynęła: 21.06.2007. Zaakceptowana do druku: 11.07.2007.



**Rycina 1.** Standardowe badanie trzustki za pomocą tomografii komputerowej po podaniu środka kontrastowego. Faza żylna badania. Strzałka wskazuje widoczny w obrębie ogona trzustki guz o średnicy 11 mm

typu 2 (wyłącznie dieta) oraz że przebył 3-krotnie zawał mięśnia sercowego z plastyką naczyń wieńcowych: w 2004 r. – tętnicy przedniej zstępującej (LAD) i w 2006 r. – gałęzi okalającej (Cx) i gałęzi marginalnej (OM). Ponadto pozostawał pod kontrolą poradni neurologicznej z uwagi na przebycie w przeszłości kilku przemijających epizodów niedokrwienych mózgu.

Przy przyjęciu stan chorego oceniono jako średni, a zgłaszanym przez niego objawem dominującym był ból stenokardialny. W badaniu przedmiotowym z istotnych odchyłeń od stanu prawidłowego stwierdzono podwyższone wartości ciśnienia tętniczego (RR 195/90 mmHg), bez cech niewydolności krążenia. W EKG stwierdzono rytm zatokowy, miarowy, o częstotliwości 60/min z lewoogramem i płaskimi załamkami T w odprowadzeniach kończynowych i  $V_6$ . W badaniach laboratoryjnych stwierdzono następujące nieprawidłowości: stężenie glukozy w surowicy krwi wynosiło 51 mg/dl, troponiny I – 0,12 i 0,17  $\mu\text{g/l}$  (norma  $<0,01 \mu\text{g/l}$ ), izoenzym MB kinazy kreatyniny – 7,20 ng/ml (norma  $<6,8 \text{ ng/ml}$ ), fosfokinaza kreatyniny – 236 U/l (norma 25–192 U/l). Wyniki pozostałych badań biochemicznych nie odbiegały od wartości referencyjnych.

Na podstawie całokształtu obrazu chorobowego i uzyskanych wyników badań rozpoznano ACS z dodatnią troponiną.

W trakcie hospitalizacji chory kilkakrotnie sygnalizował pogorszenie samopoczucia i wystąpienie dolegliwości zgłaszanych przy przyjęciu. Oznaczane wówczas stężenia glukozy wahały się od 28 do 35 mg/dl, a dożylnie infuzje roztworów glukozy powodowały szybkie ustąpienie objawów.

Przeprowadzono diagnostykę różnicową, wykluczając przyczyny obserwowanych napadów hipoglikemii, takie jak przyjmowanie leków (insulina, doustne leki przeciw cukrzycowe, salicylany, propranolol), substancje obniżające

poziom glikemii (np. alkohol), choroby wątroby, choroby rozrostowe, zaburzenia hormonalne (niedoczynność przysadki, niedoczynność nadnerczy), reaktywna hipoglikemia, choroby autoimmunologiczne z obecnością przeciwciał przeciwinsulinowych, wyspiak trzustki.

Ponadto w diagnostyce różnicowej wzięto pod uwagę rzadkie schorzenia, w których objawy mogą naśladować, a wyniki uzyskanych badań biochemicznych mogą być identyczne jak w *insulinoma*, tj. rodzinna, przetrwała hipoglikemia hiperinsulinemiczna, pierwotna hiperplazja wysp trzustkowych oraz hipoglikemia pochodzenia trzustkowego, niezwiązaną z występowaniem guza insulinowego (ang. *noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia*, NIPH), której cechą charakterystyczną jest występowanie hipoglikemii wyłącznie poposiłkowej.

Na podstawie wywiadu wykluczono stosowanie leków i substancji, które mogły obniżać stężenia glukozy. W wykonanych badaniach laboratoryjnych, RTG klatki piersiowej i badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej wykluczono procesy rozrostowe, choroby wątroby, choroby autoimmunologiczne oraz niedoczynność przysadki mózgowej i kory nadnerczy. Ze względu na brak związku pojawiania się objawów z czasem przyjmowania posiłków oraz na podstawie przedłużonego testu obciążenia glukozą wykluczono hipoglikemię reaktywną.

W trakcie dwóch epizodów hipoglikemii (28 i 35 mg/dl) oznaczono poziomy insuliny, które wynosiły w obu przypadkach  $>1000 \mu\text{U/ml}$  (norma 2,6–24,9  $\mu\text{U/ml}$ ), oraz C-peptydu – 22,36 ng/ml (norma 1,1–4,4 ng/ml).

Następnym krokiem diagnostycznym było wykonanie wielorządowej tomografii komputerowej jamy brzusznej. Uzyskane obrazy pozwoliły na uwidocznienie w okolicy ogona trzustki zmiany ogniskowej o średnicy 11 mm i średniej gęstości 40–45 j.H. Po podaniu kontrastu zmiana ta uległa w fazie tętnicznej silnemu, niejednorodnemu wzmocnieniu (60–135 j.H.) oraz średniemu wzmocnieniu w fazie żylniej i miąższowej (80–90 j.H.) (Rycina 1). Biorąc pod uwagę wywiad i wyniki badań biochemicznych, uznano, że stwierdzony w badaniu tomograficznym guz jest najprawdopodobniej wyspiakiem.

Dzięki uprzejmości pana prof. Grzegorza Wallnera chorego przekazano do Kliniki Chirurgii Ogólnej Akademii Medycznej w Lublinie w celu leczenia operacyjnego. Zabieg odbył się w trybie planowym bez powikłań, a wynik badania histopatologicznego potwierdził rozpoznanie wyspiaka trzustki.

## Dyskusja

Historia przedstawionego przez nas chorego wydaje się interesująca, ponieważ w dostępnym piśmiennictwie fachowym (baza MEDLINE do końca maja 2007 r.) nie ma prezentacji przypadków chorych z ACS w przebiegu wyspiaka trzustki.

Patogeneza ACS może być pierwotnie związana z patologią naczyń wieńcowych, niedokrwienie może rów-

nież wynikać z zaburzenia równowagi pomiędzy popytem a podażą tlenu w miokardium. Według Braunwalda wyróżnia się pięć typów procesów patofizjologicznych prowadzących do ACS – pęknięcie blaszki miażdżycowej z wytworzeniem zakrzepu, dynamiczne zmiany światła naczyń spowodowane np. jego skurczem, narastające zwężanie światła naczyń przez postępujący proces miażdżycowy, stan zapalny i/lub infekcja oraz tzw. wtórne postacie niestabilnej dusznicy bolesnej wynikające ze zwiększonego zapotrzebowania mięśnia sercowego na tlen czy zbyt małej podaży tlenu niezwiązanej z patologią naczyń wieńcowych (gorączka, nadczynność tarczycy, zapalenie płuc, stan hiperadrenergiczny) [5].

Objawy ostrej glikopenii mogą być bardzo różnorodne i odmienne u każdego chorego. Ich zakres jest uzależniony od szybkości narastania i stopnia hipoglikemii. Nierzadko glikopenia przejawia się tylko jednym objawem, np. bólami dławicowymi [6]. Sam spadek stężenia glukozy w surowicy krwi powoduje m.in. wyrzut amin katecholowych, co w konsekwencji prowadzi do zwiększenia zapotrzebowania mięśnia sercowego na tlen i może prowokować wystąpienie bólu wieńcowego. U prezentowanego przez nas chorego ten właśnie mechanizm był szczególnie eksponowany, ponieważ obecność zmian miażdżycowych w naczyniach wieńcowych *a priori* ograniczała perfuzję miokardium. Na podkreślenie zasługuje fakt, że insulina uwalnia ze śródbłonna tlenek azotu wykazujący wpływ rozkurczający na naczynia wieńcowe, jednak jej działanie aktywujące układ adrenergiczny i uwolnienie amin katecholowych z rdzenia nadnerczy i zakończeń nerwowych jest znacznie silniejsze i prowadzi do skurczu naczyń, zmniejszając tym samym perfuzję tkanek i powodując niedokrwienie [7].

Postępowaniem z wyboru, a zarazem jedyną formą terapii mogącą doprowadzić do całkowitego wyleczenia chorego z wyspiakiem trzustki jest zabieg operacyjny. Należy podkreślić, że w okresie okołoperacyjnym niezbędne jest częste oznaczanie glikemii, ponieważ zarówno przed, jak i w trakcie zabiegu może dochodzić do jej spadków. Jeżeli wykonanie zabiegu operacyjnego nie jest możliwe, można podjąć próbę leczenia farmakologicznego diazoksydem, który zmniejsza wydzielanie insuliny i pozwala na prawidłową kontrolę glikemii u 50% chorych [8]. Inną możliwością leczenia zachowawczego jest zasto-

sowanie analogów somatostatyny, np. oktreotydu o przedłużonym działaniu. Jednak ich wprowadzenie nie jest możliwe u ok. 30% chorych, ponieważ nie posiadają oni receptorów dla somatostatyny (sst2 i sst5) na komórkach guza. Ponadto, u niektórych chorych z prawidłową ekspresją receptorów podanie leku może prowadzić do wystąpienia nagłych i głębokich hipoglikemii [9, 10]. Dlatego podjęcie decyzji o zastosowaniu analogu somatostatyny o przedłużonym działaniu warto zawsze poprzedzić próbnym podaniem krótko działającej postaci leku. Chorych z wyspiakiem trzustki leczonych zachowawczo należy poinformować o konieczności częstego przyjmowania posiłków i posiadania przy sobie słodyczy, co pozwala na zmniejszenie częstości incydentów głębokiej, objawowej hipoglikemii.

Przedstawiony przez nas chory od 6 mies., tj. od czasu usunięcia guza, nie wymagał hospitalizacji z przyczyn kardiologicznych, nie zgłaszał epizodów bólu wieńcowego, a jego stan ogólny określamy jako dobry.

#### Piśmiennictwo

1. Service FJ, McMahon MM, O'Brien PC, et al. Functioning insulinoma – incidence, recurrence, and long-term survival of patients: a 60-year study. *Mayo Clin Proc* 1991; 66: 711-9.
2. De Herder WW. Insulinoma. *Neuroendocrinology* 2004; 80 Suppl 1: 20-2.
3. Dizon AM, Kowalyk S, Hoogwerf BJ. Neuroglycopenic and other symptoms in patients with insulinomas. *Am J Med* 1999; 106: 307-10.
4. Service FJ. Hypoglycemic disorders. *N Engl J Med* 1995; 332: 1144-52.
5. Cannon CP, Braunwald E. Unstable angina. In: Braunwald E (ed.). *A textbook of cardiovascular medicine*. WB Saunders, Philadelphia 2001; 1232-71.
6. Tatoń J. Diabetologia praktyczna. PZWL, Warszawa 1993; 229-32.
7. Dembińska-Kieć A. Miażdżycza tętnic. In: Giec L, Trusz-Gluza M (eds.). *Choroba niedokrwienna serca*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1999.
8. Goode PN, Farndon JR, Anderson J, et al. Diazoxide in the management of patients with insulinoma. *World J Surg* 1986; 10: 586-92.
9. De Herder WW, Van der Lely AJ, Lamberts SW. Somatostatin analogue treatment of neuroendocrine tumours. *Postgrad Med J* 1996; 72: 403-8.
10. Bertherat J, Tenenbaum F, Perlemoine K, et al. Somatostatin receptors 2 and 5 are the major somatostatin receptors in insulinomas: an in vivo and in vitro study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5353-60.