

Joanna Celban¹, Jacek Łuczak²¹Stowarzyszenie Opieki Hospicyjnej Ziemi Częstochowskiej w Częstochowie²Katedra i Klinika Medycyny Paliatywnej Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Przyczyny zespołu hipoglikemii głodowej u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową

The causes of starving hypoglycaemia in patients suffering from advanced malignancy

Streszczenie

W pracy przedstawiono przypadek 42-letniego pacjenta, leczonego z powodu oponiaka, a następnie obłoniaka, u którego rozpoznano także mezenchymalny guz wątroby. Główną dolegliwością chorego oprócz bólu głowy są często nawracające hipoglikemie głodowe, znacznie pogarszające jakość jego życia. Ich występowanie najprawdopodobniej wiąże się z guzami stwierdzonymi w wątrobie, jednak u przedstawionego chorego należy uwzględnić możliwe współistnienie kilku przyczyn zespołu hipoglikemii głodowej.

Słowa kluczowe: choroba nowotworowa, guz mezenchymalny, insulinopodobny czynnik wzrostu II, hipoglikemia głodowa

Abstract

Authors described a case of a 42-year-old male patient who has received treatment for meningioma and then haemangiopericytoma and in whom a fibrous liver mesothelioma has been diagnosed. Except for headache, he frequently suffered from frequently returning starving hypoglycaemia which has been deteriorating the quality of his life significantly. The most probable reason for it is connected with the tumours diagnosed in the liver, but it is necessary to pay attention to a possible coexistence of some causes of starving hypoglycaemia syndrome.

Key words: malignancy, localized fibrous mesothelioma, insulin-like growth factor II, starving hypoglycaemia

Wprowadzenie

Zastosowanie właściwego postępowania leczniczego, nawet w najcięższych przypadkach, może okazać się nieocenioną pomocą dla pacjenta i rodziny.

Opis przypadku

Mężczyzna w wieku 42 lat po raz pierwszy hospitalizowany w 1990 roku na Oddziale Neurologii z powodu bólów głowy, zaburzeń koncentracji uwagi, napadów padaczkowych typu ogniskowych napadów

Adres do korespondencji: lek. med. Joanna Celban
Stowarzyszenie Opieki Hospicyjnej Ziemi Częstochowskiej
ul. Krakowska 45, 42-200 Częstochowa
tel. +48 (0 34) 360 55 37, e-mail: joanna.celban@xl.wp.pl



Polska Medycyna Paliatywna 2004, 3, 1, 79-82
Copyright © 2004 Via Medica, ISSN 1644-115X

ruchowych oraz stwierdzonego w badaniu neurologicznym niedowładu połowiczego lewostronnego typu piramidowego (4 stopień w skali Lovetta) z osłabieniem czucia powierzchniowego lewej połowy ciała. W tomografii komputerowej mózgowia stwierdzono rozrostową zmianę zlokalizowaną przyszczałkowo w prawej okolicy czołowo-ciemieniowej. Wykonano kraniotomię czołowo-ciemieniową prawostronną, usuwając guz w całości. Rozpoznanie histopatologiczne wskazywało na oponiaka mieszanego, częściowo angioblastycznego.

W 1993 roku pacjenta ponownie hospitalizowano, a przeprowadzone badania wykazały wznowę oponiaka w okolicy przyszczałkowej. Wykonano 2-krotną kraniotomię ciemieniową z podejścia od strony prawej, potem lewej, usuwając guz w całości. Chorego wypisano w stanie ogólnym dobrym z niewielkim niedowładem połowicznym lewostronnym (4 stopień w skali Lovetta).

W grudniu 1999 roku chorego hospitalizowano po raz kolejny i operowano neurochirurgicznie z powodu guza okolicy potylicznej lewej, penetrującego do tylnej jamy czaszki. Rozpoznanie histopatologiczne — *haemangiopericytoma G2* (obłoniak). Guz usunięto w całości. W tomografii komputerowej mózgowia nie stwierdzono także cech wznowy operowanego procesu rozrostowego prawej półkuli mózgu.

W badaniach przygotowujących do zabiegu operacyjnego stwierdzono dodatni wynik przeciwciał anty-HCV, niskie wartości fibrynogenu rzędu 100 mg%, wymagające podania osocza i krioprecypitatu, przy prawidłowych wartościach wskaźnika protrombiny i antytrombiny III, Aspat 211 U/l, Alat 367 U/l, GGTP 461 U/l, AFP 2,2 IU/ml. Następnie przeprowadzono dalsze badania diagnostyczne dotyczące przypadkowo stwierdzonej patologii wątroby.

W badaniu USG jamy brzusznej w lewym płacie wątroby zobrazowano dobrze ograniczoną izoehogeniczną strukturę guzowatą wielkości 70 × 55 × 75 mm. Obraz opisywanego w USG guza w badaniu tomograficznym wskazywał na zmianę o charakterze naczyniaka. Zalecono okresową kontrolę ultrasonograficzną.

W okresie od lutego do kwietnia 2000 roku chorego napromieniano fotonami X o energii 20 MV na obszar łoża pooperacyjnej mózgu do dawki całkowitej 54,0 Gy/g w 30 frakcjach. Tolerancja leczenia promieniami była dobra.

Kontrolne badania USG jamy brzusznej wykonywane w 2000 roku nie wykazywały cech progresji zmiany w wątrobie, którą zdiagnozowano jako naczyniak.

W lipcu 2001 roku chorego hospitalizowano na Oddziale Chorób Metabolicznych z powodu bólów brzucha oraz nawracających stanów hipoglikemii

z zaburzeniami świadomości, występujących na czczo oraz po wysiłku fizycznym. Wykonane badanie rezonansu magnetycznego (NMR, *nuclear magnetic resonance*) jamy brzusznej wykazało obecność dużego guza w lewym płacie wątroby, dobrze ograniczonego, o wymiarach 20 × 11 cm, o niejednorodnej intensywności sygnału, uciskającego trzustkę. W guzie tym 2 lata wcześniej rozpoznano naczyniaka, a w kontrolnych badaniach USG wykonywanych w 2000 roku nie odnotowano jego powiększenia. Oprócz dużego guza stwierdzono inne, mniejsze o podobnym charakterze sygnału. Wykonana biopsja aspiracyjna cienkoigłowa (BAC) okazała się nie-diagnostyczna.

W badaniach laboratoryjnych uzyskano następujące wyniki: ALAT 59 U/l, ASPAT 54 U/l, ALP 125 U/l, GGTP 169 U/l, amylaza w surowicy krwi 40 U/l, bilirubina 0,76 mg/dl, fibrynogen 53 mg%, czas protrombinowy 12,7 s, INR 1,12, AT III 50 — 75%, anty-HCV — dodatni, HbsAg — ujemny.

Stan pacjenta ocenił Zespół Narządowy Głowy i Szyi — stwierdzono, że prawdopodobieństwo występowania przerzutów do wątroby z ogniska pierwotnego jest małe. Zdecydowano o konieczności wykonania laparotomii z pobraniem wycinka do badania histopatologicznego.

Jednocześnie poszukiwano przyczyny nawracających hipoglikemii głodowych. Chorego diagnozowano w kierunku guza z komórek β wysp trzustkowych (wyspiak — insulinoma). Wykonano wielokrotne oznaczenie stężenia insuliny we krwi i jednocześnie glikemii. Obliczone ilorazy insulinowo-glukozowe (stężenie insuliny [uj/ml] do stężenia glukozy [mg%]) wynosiły poniżej 0,30. U chorych z wyspiakiem iloraz ten jest z reguły większy od 0,30 [4]. Również wykonana próba glukagonowa nie przebiegała typowo dla wyspiaka (30–60 min po podaniu choremu 1 mg glukagonu dożylnie na czczo obserwuje się niewielki wzrost glikemii, a następnie po osiągnięciu wartości szczytowej duże zmniejszenie glikemii — w hiperinsulinizmie organicznym po zaprzestaniu działania glukagonu następuje duży wyrzut insuliny [4]).

W dniu 19 września 2001 roku przeprowadzono zabieg operacyjny usunięcia dużego guza w wątrobie. Badanie histopatologiczne wykazało nienabłonkowy (mezenchymalny) charakter guza. Wykonane barwienia immunohistochemiczne wskazały na nietypową postać międzybłoniaka wywodzącego się ze struktur submezotelialnych tkanki łącznej *Localized fibrous mesothelioma (subserosal fibroma)*.

Tomografia komputerowa jamy brzusznej, wykonana po zabiegu operacyjnym uwidoczniała łożę po usuniętej zmianie guzowatej w wątrobie oraz liczne

hiperwaskularne obszary wielkości od kilku milimetrów do kilku centymetrów, odpowiadające zmianom przerzutowym. Ponadto stwierdzono powiększenie śledziony, nierówne obrysy obu nerek, spowodowane obecnością zmian, które ulegały silnemu wzmocnieniu kontrastowemu o charakterze podobnym do zmian w wątrobie, być może pochodzenia przerzutowego.

W lutym 2003 roku chory otrzymał I cykl chemioterapii, zawierający ifosfamid, w dawce 18,7 g/cykl. W marcu 2003 roku zastosowano II cykl chemioterapii. Z powodu obserwowanej leukopenii i małopłytkowości po II cyklu, a także neurotoksyczności ifosfamid (której ryzyko szczególnie wzrasta przy niewydolności wątroby), nie zdecydowano się na podanie trzeciej dawki ifosfamid [9].

Obecny stan pacjenta według klasyfikacji Zubroda oceniono na 2, a według klasyfikacji Karnofskiego na 70. Główne dolegliwości to bóle głowy w okolicy potylicznej, wymagające stosowania długodziałającego preparatu morfiny w dawce 60 mg/dobę oraz nawracające hipoglikemie głodowe. Pogarszają one znacznie jakość życia chorego. Aby do nich nie dopuścić, niezbędne jest częste spożywanie bogatych w węglowodany posiłków, także przed snem oraz w nocy [7]. Odstępy między posiłkami, które pozwalają pacjentowi na uniknięcie hipoglikemii, są coraz krótsze. Głębokie niedocukrzenia często wymagają podaży glukagonu, jednak reakcja na lek jest słaba i krótkotrwała [7].

W badaniu przedmiotowym stwierdza się podwyższone ciśnienie tętnicze, powiększoną znacznie, guzową, tkliwą wątrobę, obrzęki kończyn dolnych.

W badaniu neurologicznym stwierdza się natomiast niedowład połowiczny lewostronny typu spastycznego (4 stopień w skali Lovetta), objaw Babińskiego dodatni obustronnie, obniżenie czucia powierzchniowego lewej połowy ciała, objawy oponowe ujemne.

Dyskusja

Oponiak stwierdzony u chorego w 1990 roku uznano za mieszany, łączący cechy oponiaka meningotelialnego i włóknistego (I stopień złośliwości wg klasyfikacji WHO) z komponentą angioblastyczną (II lub III stopień złośliwości wg klasyfikacji WHO) [6]. Guz mózgu stwierdzony w 1999 roku określono jako obłoniak — *haemangiopericytoma* G2. Jest to rzadki nowotwór ośrodkowego układu nerwowego, wywodzący się z pericytów. Przypomina oponiaka pod względem lokalizacji, manifestacji klinicznej i obrazu radiologicznego. Charakteryzuje się skłonnością do nawrotów (średnio 2 lata po operacji),

przerzuty odległe występują w co czwartym przypadku, najczęściej do płuc i kości. Upřednio zaliczano go do oponiaków i klasyfikowano jako oponiaka angioblastycznego [6].

Uwzględniając te dane, można przypuszczać [6], że nowotwory stwierdzone u pacjenta mają to samo pochodzenie (obłoniak — oponiak angioblastyczny), a guzy w obrębie wątroby to jednak zmiany przerzutowe z ośrodkowego układu nerwowego.

U pacjenta obserwuje się hipoglikemie o charakterze niereaktywnym, głodowym, przebiegające bez hiperinsulinizmu [3]. Stężenie glukozy w surowicy krwi u chorego zwykle spada poniżej 50 mg% (2,8 mmol/l), obserwowano nawet wartości 13, 18 mg%. Odróżnia to zespoły hipoglikemii głodowej od hipoglikemii reaktywnych [2]. Klinicznie przy takich wartościach glikemii u chorego stwierdza się objawy adrenergiczne — pocenie się, drżenie mięśniowe, kołatanie serca, bledność skóry oraz neurologiczne — splątanie, zaburzenia widzenia, nasilenie niedowładu, zaburzenia czucia [2, 4].

U opisanego chorego przyczyną zespołu hipoglikemii głodowej może być zwiększone zużycie glukozy przez dużą masę guza nowotworowego w wątrobie [3]. Glukoza jest głównym źródłem energii dla komórek nowotworowych. Guz może zużywać do kilkuset gramów glukozy na dobę. Komórki nowotworowe uzyskują większość energii z metabolizmu glukozy do mleczanów. Dokończenie cyklu — przemiana mleczanów do glukozy — następuje w wątrobie i nerkach (cykl Corich) [8].

Liczne zmiany przerzutowe w wątrobie, a także współistniejące przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C znacznie uszkadzają miąższ wątroby, powodując upośledzenie procesów glukoneogenezy i glikogenolizy wątrobowej, co prawdopodobnie także ma znaczenie w etiologii hipoglikemii głodowej u opisywanego w niniejszej pracy chorego [4].

Znaczenie może mieć także wydzielanie przez guz nieprawidłowego stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF II, *insulin-like growth factor* II) (u chorego nie oznaczono wartości IGF II), który nie ma właściwości przyłączania do białek nośnikowych osocza [1, 3, 10, 13]. Zwiększenie stężenia wolnego IGF II powoduje hipoglikemię poprzez receptory IGF I lub receptory insulinowe. Chociaż IGF II ma małe powinowactwo do receptorów insulinowych, to przy dużym stężeniu może aktywować dostateczną ich liczbę, aby spowodować biologiczne działanie podobne do działania insuliny [10, 13].

Rozważając inne przyczyny zespołu hipoglikemii głodowej, należy wykluczyć zespół wyniszczenia nowotworowego [3, 8], który bardzo często towarzyszy zaawansowanej chorobie nowotworowej.

W przypadku tego zespołu zmniejszenie podaży substratów do glukoneogenezy może być przyczyną hipoglikemii głodowej. U chorego nie stwierdzono cech zespołu wyniszczenia.

Wśród innych przyczyn hipoglikemii głodowej [2, 4], które mogą współistnieć u pacjenta, należy wymienić zespół złego wchłaniania, a także choroby gruczołów dokrewnych, takie jak niedoczynność przedniego płata przysadki mózgowej czy niedoczynność kory nadnerczy.

Niektórzy autorzy [4] wśród przyczyn hipoglikemii głodowej wymieniają także uszkodzenia w obrębie ośrodkowego układu nerwowego. Uwzględniając przebyte przez pacjenta 4 zabiegi neurochirurgiczne, można rozważyć współistnienie również tej przyczyny.

Podsumowanie

W piśmiennictwie [3, 4, 11–12, 13] znajdują się opisy ponad 100 przypadków, w których hipoglikemię głodową wywoływały guzy pozatrzustkowe pochodzenia mezodermalnego, ekto- i endodermalnego, umiejscowione w klatce piersiowej, w przestrzeni otrzewnowej lub zaotrzewnowej. Do tego rodzaju guzów należą złośliwy guz chromochłonny, rak jasnokomórkowy nerki, nerwiak osłonkowy, chłoniak, rak pierwotny wątroby, międzybłoniak, włókniakomięsak, mięsakomięsak.

Leczenie polega na usunięciu chirurgicznym guza, całkowitym lub częściowym, co powoduje ustąpienie hipoglikemii [3, 12, 13]. Pojawia się ona ponownie, gdy guz odrasta, osiąga większe rozmiary lub daje

zmiany przerzutowe. Leczenie objawowe jest trudne i uciążliwe dla pacjenta. Hipoglikemie tego pochodzenia słabo i krótkotrwale reagują na doraźne podawanie glukagonu [7]. Metodą z wyboru są wlewy dożylnie glukozy oraz częste spożywanie niewielkich, bogatych w węglowodany posiłków [7].

Piśmiennictwo

1. Beers M.H. The Merck Manual. Podręcznik diagnostyki i terapii. Urban & Partner, Wrocław 2001: 211–216.
2. Weihrauch W. Terapia internistyczna. Urban & Partner, Wrocław 1996: 1011–1014.
3. Wojtczak A. Choroby Wewnętrzne. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1995: 139–146.
4. Kokot F. Choroby Wewnętrzne. Wydanie VII. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2000: 955–958.
5. Jakubowski Z., Kabata J. Badania laboratoryjne. MAKmed, Gdańsk 1994: 59.
6. Aktualności Neurologiczne Nr 3 i 4 (02): 299–307. Sympozjum — Nowotwory ośrodkowego układu nerwowego w świetle klasyfikacji WHO. Medical Communications, Warszawa 2002.
7. Bączyk M., Ziemnicka K., Łuczak J. Zaburzenia regulacji glikemii u osób z zaawansowaną chorobą nowotworową. Polska Medycyna Paliatywna 2002; 1: 49–55.
8. Jarosz J. Wyniszczenie nowotworowe. Medipress, Medycyna paliatywna, Nr 1 2002; 3–13.
9. Danysz A. Kompendium farmakologii i farmakoterapii. Volumed, Wrocław 1995: 159–161.
10. Le Roith D., Roberts C.T. Jr. The insulin-like growth factor system and cancer. Cancer Lett. 2003; 195 (2): 127–137.
11. Gama R., Teale J.D. Hodgkin's lymphoma manifesting with hypoglycaemia. Endocr. Pract. 2003; 9 (1): 96–97.
12. Beekers M.M., Slee P.H., van Doorn J. Hypoglycaemia in a patient with gastrointestinal stromal tumour. Clin. Endocrinol. (Oxf). 2003; 59 (3): 402–404.
13. Zafar H., Takimoto C.H., Weiss G. Doege-Potter syndrome: hypoglycaemia associated with malignant solitary fibrous tumor. Med. Oncol. 2003; 20 (4): 403–408.