

Johanna Ojala, Tom Bäcklund ja Niina Matikainen

Insulinooma tajuttomuuden syynä

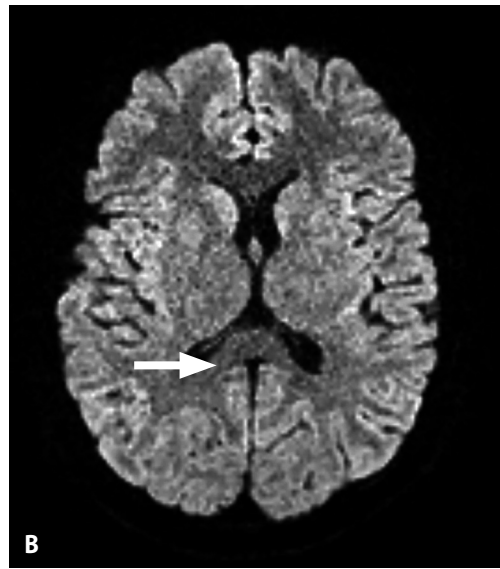
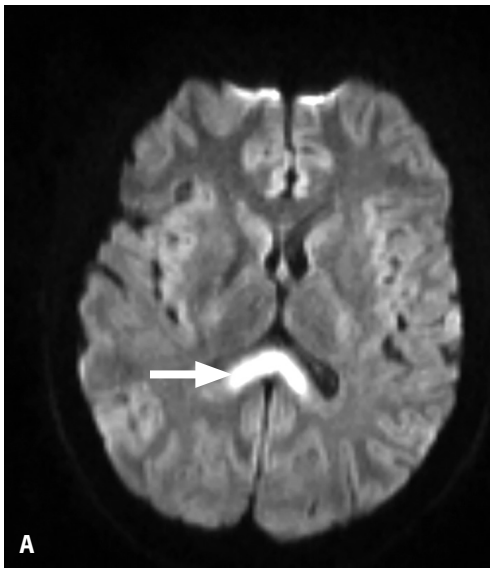
Insulinoomat ovat harvinaisia haiman insuliinia erittäviä neuroendokriinisia kasvaimia. Epätarkoituksenmukaisen insuliininerityksen myötä potilaat kärsivät hypoglykeemisistä oireista yleensä paaston tai rasituksen jälkeen. Diagnostikka on vaikeaa insulinooman harvinaisuuden ja epäspesifisten oireiden vuoksi. Diagnoosiviive on usein pitkä. Suurin osa potilaista kärsii neurologisista oireista kuten sekavuudesta, heikotuksesta, näköhäiriöistä ja vakavimmillaan kouristuksista ja hypoglykeemisestä tajuttomuudesta. Kuvaamme potilaan, jonka kouristukseen ja tajuttomuuteen johtaneen hypoglykemian taudalta todettiin insulinooma. Potilaalle tehtiin akuuttivaiheessa myös kattavat neurologiset tutkimukset, jotka jälkikäteen arvioituna olivat turhan laajat. Leikkaushoidon myötä potilaan hypoglykemiaaipumus ja neurologiset oireet korjaantuivat täysin.

Beetasoluista lähtöisin olevan insulinooman ilmaantuvuus on 1–4 tapausta/miljoonaa henkilöä/vuosi (1–4). Haiman toimivista neuroendokriinisista kasvaimista se on yleisin (1,2,5). Insulinooma ei katso ikää mutta on hieman yleisempi naisilla (5). Suurin osa insulinoomista on kooltaan alle 2 cm, hyvin erilaistuneita ja vain pieni osa, noin 10 % huonosti erilaistuneita tai etäpesäkkeitä lähettäviä (1,2). Jos insulinoomat ovat multippeleita ja esiintyvät nuorilla, suvuittain tai lisäkilpirauhasen liikatoimintaa sairastavalla, suurenee todennäköisyys geneettiselle taustasyylle, yleisimmin MEN 1 -oireyhtymälle (6).

Insulinooman oireet ovat usein epämääräisiä ja aiheuttavat haasteita alkuvaiheen diagnostiikassa ja voivat johtaa turhiin neurologisiin tai kardiologisiin tutkimuksiin. Oireet voidaan jaotella adrenergisiin ja neuroglukopeenisiin. Adrenergisina oireina voi esiintyä palpitaatioita, hikoilua, tärinää sekä kuumoituksen ja nälän tunnetta. Neuroglukopeenisiä oireita ovat sekavuus, heikotus, näköhäiriöt, muistihäiriöt, persoonallisuuden muutokset ja vakavimmillaan kouristus ja tajuttomuus, jopa kuolema. Potilaat oppivat usein syömään tiheään oireiden välttämiseksi, ja tämä voi johtaa lihomiseen (1,2,7).

Insulinooman diagnostiikassa lähtökohtana on Whipplen triadi: todettu hypoglykemia (plasman glukoosi alle 2,7–3,0 mmol/l), hypoglykemian aikaiset oireet ja niiden korjaantumisen glukoosin annolla (3). Lisäksi tulee osoittaa liiallinen insuliinineritys. Yksinkertaisimmillaan hypoglykemian aikana esimerkiksi päivystyspoliklinikassa otetaan talteen plasman glukoosi-, insuliini- ja C-peptidinäytteet ennen hoidon aloitusta. Usein riittäviä näytteitä ei ole, joten diagnostiikassa käytetään jopa 72 tuntia kestävää valvottua paastokoetta ja joskus myös ateriarasituskoetta, joiden aikana mitataan glukoosi-, insuliini-, C-peptidi- ja beetahydroksi-voihappopitoisuus säännöllisin väliajoin sekä oireisen hypoglykemian ilmaantuessa (2,3). Diabeteslääkkeiden käyttö voidaan tarvittaessa sulkea pois veri- ja virtsanäytteellä (2).

Biokemiallisen diagnostiikan jälkeen kasvaimen sijainti, koko ja mahdollinen levinneisyys pyritään selvittämään kuvantamistutkimuksia hyödyntäen (3). Hypoglykemia korjataan glukoosi-infuusiolla, jonka tarve voi jatkua usean päivän ajan. Säännöllisen verengluukoosin oma seurannan sekä ruokailu- ja elämäntapaohjauksen avulla pyritään ylläpitämään normaalia glukoosipitoisuutta leikkausta odotellessa.



KUVA 1. A) Pään MK:ssa todettiin akuuttivaiheessa diffuusiopainotteisissa kuvissa corpus callosumin spleniუმissa keskiviivan molemmiin puolin rajoittunut diffuusio. Tämän tyyppistä löydöstä tavataan hypoglykemiassa tai elektrolyyttihäiriöissä, mutta löydös on epäspesifinen ja voi liittyä myös muun muassa tulehdukseen tai lääkkitykseen. B) Pään MK-kontrollissa neljän kuukauden kuluttua tajuttomuudesta ja noin kuukausi leikkauksesta muutokset olivat täysin korjautuneet.

Ensilinjan lääkityksenä käytetään diatsoksidia, jonka lisäksi voidaan harkita somatostatiinianalogeja, akarboosia tai glukokortikoidihoitoa (4). Hoidon riittävyttä voidaan arvioida glukosisensoroinnilla.

Insulinooman ensisijainen ja usein parantava hoitomuoto on leikkaus (8). Paikallishoitoja (esimerksi radiotaajusablaatio) harkitaan vain, mikäli leikkaushoito ei ole ollut mahdollinen (1,5). Levinneen insulinooman hoitona on lisäksi käytetty everolimusia, sunitinibia, solunsalpaajia ja isotooppihoitoa ¹⁷⁷lutetium-oktreotaatilla (4). Viiden vuoden elossaoloennuste hyvänlaatuisten insulinoomien osalta on 97 % ja pahanlaatuisten kasvainten 30 % (4).

Vaikka insulinooma on harvinainen, se on syytä muistaa neurologisten oireiden taustalla. Esittelemme potilastapauksen, jossa insulinooma ilmeni erityisen vaikealla neurologisella oirekuvalla.

Oma potilas

Potilaamme on aikaisemmin terve 29-vuotias toimistotyötä tekevä mies, joka ei käyttänyt lääkkeitä. Hänellä

ei ollut päihteiden merkittävää käyttöä, ja mielialansa hän oli kokenut hyväksi. Paino oli pysynyt vakaana, ruokailutottumuksia hän ei ollut muuttanut, ja liikuntaa hän oli pystynyt harrastamaan normaalisti. Ystävät olivat kuitenkin olleet huolestuneita potilaasta, koska edeltävien kuukausien aikana mies oli muuttunut väsyneeksi ja myöhästynyt töistä toistuvasti useita tunteja. Herättyään myöhässä hän oli pariin otteeseen jäänyt vielä kotiin puuhastelemaan unenomaisessa tilassa, ennen kuin oli tajunnut kirehtiä töihin. Kaksoiskuvia oli esiintynyt lyhytkestoisesti viikkoa ennen sairaalaan tuloa. Aikaisempia terveydenhuollon käyntejä ei ollut.

Eräänä syyskuuisena päivänä hän ei saapunut töihin, eikä häneen saatu yhteyttä. Asuntoon päästiin sisään vuorokautta myöhemmin huoltomiehen avulla, ja potilas löydettiin tajuttomana sisäältä. Ambulanssi kutsuttiin paikalle, ja ensihoito totesi tajuttoman miehen, jolla oli puremajälki kieleessä ja virtsat alla. Verengluukoosi oli mitaamattoman pieni. Potilaalle annettiin glukoosi-infuusio, jolla hän virkosi nopeasti ja hänet tuotiin sairaalaan.

Sairaalassa potilas oli hämmentynyt ja hidastuneen oloinen. Hän yritti muun muassa pukea samaa sukkaa molempiin jalkoihin. Hänellä ei ollut kuumetta ja elintoiminnot olivat vakaat. Statuksessa todettiin vasemmanpuoleinen näkökentän kaventuminen, mutta muita poikkeavia löydöksiä ei ilmennyt potilaan kliinisessä tutkimuksessa. Perusverikokeissa mukaanlukien plasman kortisolipitoisuus ei ollut merkittävää poikkeavuutta,

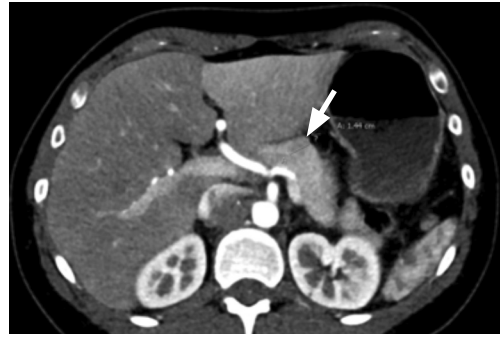
mutta normoglykemian ylläpitäminen vaati lähes jatkuvaa glukoosi-infuusiota, vaikka potilas söi normaalisti. Painoindeksi oli normaali.

Neurologi pyysi pään magneettikuvauksen, jossa todettiin corpus callosumin spleniumissa keskiviivan molemmin puolin rajoittunut diffuusio ja T2-painotteisissa kuvissa samalla alueella hentoa signaalilisää, joka sopi hypoglykemian aiheuttamaksi, mutta olisi saattanut johtua myös esimerkiksi infektiosta (**KUVA 1A**). Aivoselkäydinnestenäyte oli normaali. EEG:ssä todettiin puoliero oikean hemisfääriin jatkuvan hidasaaltohäiriön ja puuttuvan normaalin takaosien rytmisen toiminnan vuoksi. Löydös oli epäspesifinen.

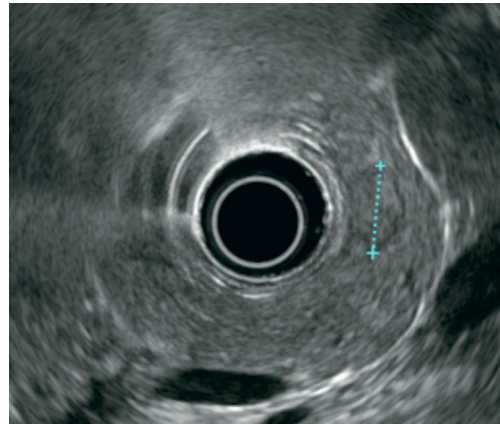
Hoidossa pyrittiin normoglykemian huomioiden kouristuksen jälkitila ja mahdollisesti jopa yli vuorokauden kestänyt tajuttomuus. Tulovaiheessa annettiin myös kerta-annos suonensisäistä epilepsialääkettä, levetirasetaamia. Normoglykemian aikana tehtyjen insuliini- ja C-peptidimääritysten perusteella ei ollut mahdollista diagnosoida epätarkoituksenmukaista insuliinieritystä, mutta C-peptidi-insuliinisuhteen perusteella ei herännyt epäilyä ulkoisesta insuliinin käytöstä. Sulfonyyliurean käyttöä ei näiden verikokeiden perusteella pystytty poissulkemaan, mutta myrkyveri- ja virtsanäytteet otettiin talteen alkuvaiheessa. Potilaan ja hänen ystäviensä haastattelussa ei herännyt epäilyä lääkkeiden väärinkäytöstä.

Insulinoomaepäilyn vuoksi edettiin kuvantamistutkimuksiin ja TT:ssä todettiin hitaasti tehostuva 14 mm:n läpimittainen muutos haiman runko-osassa (**KUVA 2**). Radiologisesti muutos sopi epätyypilliseksi neuroendokriiniseksi kasvaimeksi tai paikalliseksi haiman tulehdusmuutokseksi. Potilaille aloitettiin diatsoksidilääkitys, jonka turvin pyrittiin eroon glukoosi-infuusiosta. Useamman päivän glukoosi-infuusion ja lääketrauksen jälkeen veren glukoosipitoisuus saatiin pysymään arvossa yli 3 mmol/l. Tämä vaati vielä iltaisin pieniannoksisen glukokortikoidin käyttöä aamuyön hypoglykemian estämiseen. Potilas opetteli osastolla seuraamaan veren glukoosipitoisuuttaan ja sai ruokavalio-ohjausta. Hän kotiutui, ja selvittelyjä ja seuranta jatkettiin poliklinisesti. Gallium-PET-TT:ssä ei todettu poikkeavia kertymiä, mutta endoskooppisessa kaikukuvauksessa todettiin tyypillinen neuroendokriiniseksi kasvaimeksi sopiva 13 mm:n pesäke haiman runko-osassa (**KUVA 3**). Histologista neulanäytettä ei kuitenkaan saatu muutoksen hankalan sijainnin vuoksi.

Löydösten perusteella epäily insulinoomasta oli vahva, ja noin kome kuukautta sairaalaan joutumisesta potilaille tehtiin robottivasteinen laparoskooppinen haimakasvaimen enukleaatio. Poistettu kasvain oli kooltaan 1,5 x 1,2 x 0,6 cm, ja histologiassa todettiin erilaistumisasteen (gradus) 1 insulinooma, jonka proliferatioaste oli 2 %. Lääkitykset purettiin leikkauksen yhteydessä. Seuranta jatkettiin poliklinisesti kolmeen



KUVA 2. Ylävatsan valtimovaiheen TT:ssä todettiin haiman runko-osassa 14-millimetrinen hitaasti ja persistoiden tehostuva, haiman ääriviivasta pullistuva ekspansio. Muutoksen erotusdiagnostisina vaihtoehtoina kyseeseen tulivat epätyypilliseen tapaan tehostuva neuroendokriininen kasvain tai haiman paikallinen tulehdus. Muutoksella ei ole verisuonikontakteja eikä merkkejä levinneisyydestä todeta kuvatulla alueella.



KUVA 3. Endoskooppisessa kaikukuvauksessa todettiin haiman rungon ja hännän rajalla melko tarkkarajainen neuroendokriiniseksi tuumoriksi sopiva 13 mm:n muutos.

kuukauteen asti. Seuranta-aikana potilaalla ei esiintynyt hypoglykemiaoireita ja veren glukoopitoisuus pysyi normaalina. Sukuanamneesin, tutkimusten tai geenianalyysin perusteella ei todettu viitettä MEN 1 -oireyhtymästä. Pään magneettikuvauksen kontrollikuvauksessa neljän kuukauden kuluttua hypoglykemian aiheuttamat vauriot olivat myös täysin korjaantuneet (**KUVA 1B**).

Pohdinta

Potilaallamme oli esiintynyt hypoglykemiaoireita muutaman kuukauden ajan. Vaikeaan oirekuvaan liittyi amnesiaa ja adaptoitumista

TAULUKKO. Hypoglykemian syitä aikuisella. Sairaalahoidossa olevalla potilaalla on tavanomaista, että hypoglykemian taustalla on useampia syitä. Kasvainsairauksiin voi liittyä harvinaisena insuliininkaltaisen kasvutekijän tuotanto tai heikentynyt glukoosintuotanto maksan metastasoinnin yhteydessä.

Aiemmin terveeltä vaikuttava potilas	Sairaalahoidossa oleva tai huonokuntoinen potilas
Diabeteslääkkeiden tahallinen käyttö	Lääkkeiden aiheuttama
Alkoholi	Alkoholi
Insulinooma	Lääkitysvirhe (valmiste tai annos)
Lihavuusleikkauksen jälkitila	Vakava sairaus tai sepsis
Lääkitysvirhe (valmiste tai annos)	Maksan tai munuaisten vajaatoiminta
(Idiopaattinen) hyperinsulineeminen hypoglykemia-syndrooma (saarekesoluhyperplasia)	Hormonipuutokset
Autoimmunihypoglykemia (insuliinivasta-aineet)	Muut kuin haiman saarekesoluista lähtevät kasvaimet
Hormonipuutokset	
Maksan tai munuaisten vajaatoiminta	
Muut kuin haiman saarekesoluista lähtevät kasvaimet	
Geneettinen hypoglykemia	

hypoglykemiaan, eikä potilas ollut itse huolestunut oireistaan. Tästä syystä vasta hypoglykeeminen kooma, jota kielen puremisen perusteella oli edeltänyt kouristelu, toi potilaan sairaalaan.

Whiplen triadi toteutui, mutta hyperinsulinismin biokemiallinen diagnostiikka jäi ontuvaksi, koska hypoglykemiaa haluttiin aktiivisesti välttää vakavan oirekuvan ja hypoglykeemisen enkefalopatialöydöksen vuoksi, eikä paastokoetta katsottu turvalliseksi suorittaa. Viitearvoja normoglykemian aikaiselle insuliinipitoisuudelle ei ole, mutta tässä tapauksessa saatiin apua endokrinologilta, ja diagnostiikkaa edettiin poikkeuksellisesti suoraan kuvantamistutkimuksiin. Insulinooma paikannettiin sekä TT:llä että endoskooppisella kaikukuvauksella. Muista haiman NET-kasvaimista poiketen vain 25–85 % insulinoomista kerää galliumia, ja Gallium-PET-TT jäi tässäkin tapauksessa negatiiviseksi (6). Alkuvaiheessa mietittiin erotusdiagnostisina vaihtoehtoina etenkin lääkkeiden väärinkäyttöä ja muita hypoglykemian syitä, joita ei pidetty todennäköisenä aiemmin terveen ja työssäkäyvän potilaan kohdalla (**TAULUKKO**).

Lopuksi

Potilaan nuoren iän ja alkuvaiheen magneettikuvauslöydöksen vuoksi potilaalle tehtiin laajat neurologiset selvitykset ja hän sai myös epilepsialääkityksen tulovaiheessa. Taysin 23 insulinoomapotilaan aineistossa tajuttomuus oli oireena 48 %:lla ja kouristelu 17 %:lla potilaisista (7). Potilaamme oireet olivat siis tyypillisiä insulinoomalle, mutta sen harvinaisuus asettaa päivystäjän diagnostisen haasteen eteen. ■

JOHANNA OJALA, LL, sisätauteihin erikoituvaa lääkäri
Sisätaudit ja kuntoutus, Meilahden sairaala, HUS

TOM BÄCKLUND, LL, sisätautien erikoislääkäri
HYKS Akuutti, Meilahden sairaala, HUS

NIINA MATIKAINEN, dosentti, endokrinologian ja sisätautien erikoislääkäri
Endokrinologia, Vatsakeskus, Meilahden sairaala, HUS

SIDONNAISUDET

Johanna Ojala: Ei sidonnaisuuksia

Tom Bäcklund: Ei sidonnaisuuksia

Niina Matikainen: Apuraha (Novo Nordisk), luento-/asiantuntijapalkkio (Amgen, Novo Nordisk, MSD), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Sanofi, Amgen, Novo Nordisk, Ipsen, Pfizer), muut sidonnaisuudet (Konsultointi Orion, Sanofi, Novo Nordisk)

VASTUUTOIMITTAJA

Merja Laine

KIRJALLISUUTTA

1. Okabayashi T, Shima Y, Sumiyoshi T, ym. Diagnosis and management of insulinoma. *World J Gastroenterol* 2013;19:829–37.
2. Kauppinen-Mäkelin R, Otonkoski T. Hypoglykemia syyt aikuisella. Kirjassa: Välimäki M, Sane T, Dunkel L, toim. *Endokrinologia*. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2009, s. 786–90.
3. Kittah N, Vella A. Pathogenesis and management of hypoglycemia. *Eur J Endocrinol* 2017;177:R37–47.
4. Matej A, Bujwid H, Wronski J. Glycemic control in patients with insulinoma. *Hormones* 2016;15:489–99.
5. Tarchouli M, Ali A, Ratbi M, ym. Long-standing insulinoma: two case reports and review of the literature. *BMC Res Notes* 2015;8:444.
6. Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, ym. ENETS consensus guidelines update for the management of patients with functional pancreatic neuroendocrine tumors and non-functional pancreatic neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2016;103:153–71.
7. Uitto E, Hannula P, Metso S, ym. Insulinomat Tampereen yliopistollisen sairaalan erityisvastuualueella 1980–2010. *Duodecim* 2015;131:1598–604.
8. Ore A, Barrows C, Solis-Velasco M, ym. Robotic enucleation of benign pancreatic tumors. *J Vis Surg* 2017;3:151.

SUMMARY

Case report: insulinoma as a cause of unconsciousness

Insulinomas are rare neuroendocrine tumors deriving from insulin-secreting pancreatic beta cells. Most of the insulinomas are benign, under 2 cm in diameter and solitary. Patients suffer from hypoglycemic symptoms usually after fasting and exercise. Neurologic symptoms include convulsions and hypoglycemic coma that may lead to neurologic investigations and treatments unless the possibility of hypoglycemia is considered in differential diagnosis. We describe a patient case where hypoglycemic neurologic symptoms including coma were cured with pancreatic surgery and removal of insulinoma.