

Cyclische episoden van verwardheid en bewegingsstoornissen: denk aan hypoglykemieën en insulinoom

C.J. Verschoor^a, W.A. Oranje^b, H.A.A.M. Maas^a

Cyclic episodes of confusion and movement disorders: consider hypoglycemia and insulinoma

Insulinomas are rare neuroendocrine tumours of the pancreas which present with neuroglycopenic and autonomic symptoms induced by hypoglycemic periods. The onset is insidious. Because of atypical symptoms like temporary movement disorders and behavioural disturbances the diagnosis is often made at a late stage.

We describe two patients with cyclic behavioural and movement disorders caused by already present but not recognised insulinomas. The treatment options are discussed, in which the most common surgical therapy is not always a first choice in elderly patients with comorbidity. With drug therapy patients can be free of symptoms for a longer period without any significant complications.

Keywords: insulinoma, neuroglycopenic symptoms.

Tijdschr Gerontol Geriatr 2011; 42: 96-100

Samenvatting

Insulinomen zijn zeldzame neuroendocriene tumoren van de pancreas die zich presenteren met neuroglycopene en autonome symptomen geïnduceerd door hypoglykemische episoden. Het ontstaan is vaak sluipend en door specifieke symptomen als bewegingsstoornissen en passagère gedragsveranderingen wordt het ziektebeeld wellicht niet tijdig herkend. We beschrijven twee ziektegeschiedenissen met cyclisch optredende gedragsveranderingen en bewegingsstoornissen ten gevolge van al langer bestaande, niet eerder herkende insulinomen. De behandelopties worden besproken waarbij de meest gangbare therapie (chirurgie) niet de eerste keus hoeft te zijn bij oudere patiënten met co-morbiditeit. Met medicamenteuze therapie kunnen patiënten gedurende een langere periode

^a Klinisch geriater, TweeSteden ziekenhuis Tilburg

^b Internist-endocrinoloog, TweeSteden ziekenhuis Tilburg

Correspondentie: C. J. Verschoor. Afd. Geriatrie, TweeSteden ziekenhuis, Dr. Deelenlaan 5, 5042 AD Tilburg. Email: cverschoor@tsz.nl

klachtenvrij blijven zonder significante complicaties.

Trefwoorden: Insulinomen; neuroglycopene symptomen

Introductie

Wanneer een patiënt zich presenteert met een acute verwardheid of andere neuropsychiatrische symptomen dient men differentiaal diagnostisch altijd aan hypoglykemie te denken. Wanneer hypoglykemieën herhaaldelijk optreden en er geen sprake is van het gebruik van glucose verlagende medicatie moet worden gedacht aan een insulinoom. Patiënten met een insulinoom presenteren zich vaak met combinaties van autonome en neuropsychiatrische verschijnselen. Neuropsychiatrische symptomen worden vaak (60%) verkeerd gediagnosticeerd als psychiatrisch of neurologisch ziektebeeld. Bij 64 % werd pas 1 jaar na eerste consultatie de diagnose gesteld.¹ De mediane duur van de symptomen voor het stellen van de diagnose is 18 (1-240) maanden.² Bij ouderen overheersen vaak neuropsychiatrische symptomen. De behandeling van een insulinoom kan bij ouderen moeilijk zijn vanwege de aanwezige co-morbiditeit, operatierisico's en ernstige bijwerkingen van de behandeling. In deze klinische les beschrijven we twee patiënten met een insulinoom die zich presenteerden met herhaalde periodes van verwardheid en afwijkend gedrag en bespreken we bovengenoemde dilemma's.

Patiënt A: Een 75 jarige vrouw, bekend met hypertensie, M. Parkinson en een mammaamputatie rechts (carcinoom) werd opgenomen op de afdeling geriatrie in verband met sinds een half jaar bestaande dagelijks terugkerende perioden van verwardheid en vreemd gedrag. Zij had geen diabetes. Als medicatie gebruikte zij tamoxifen en levodopa/carbidopa. Haar echtgenoot meldde dat zij bijna dagelijks, in de ochtend, een opvallende verwardheid liet zien waarbij zij ernstig gedesoriënteerd was in tijd en plaats. Ze was niet in staat om routinehandelingen te verrichten zoals zich aan te kleden of de tafel te dekken. Regelmatig liep zij met grote passen door de kamer. Ze viel frequent. Deze perioden duurden een half uur tot enkele uren. Zelf klaagde ze over lichte geheugenstoornissen en interesseverlies. Ze kon zich de periodes van verwardheid niet herinneren. Bij gedragsneurologisch onderzoek zagen we een vrouw met een helder bewustzijn en een goede aandacht en concentratie. Het denken was normaal van tempo en inhoud. Er waren stoornissen in het korte termijngeheugen en een

lichte desoriëntatie in tijd. De spraak was normaal. Hallucinaties werden niet waargenomen. De MMSE (Mini Mental State Examination) score bedroeg 26/30, de Kloktekentest 10/10. Bij algemeen intern onderzoek werden geen afwijkingen gevonden. Neurologisch onderzoek toonde een discrete parese van het linker been en een licht verminderde vaardigheid van de linker arm en hand.

Routine laboratoriumonderzoek was normaal, het glucose gehalte was 5,7 mmol/l (bepaald in de middag).

CT-scan van de hersenen toonde een centrale atrofie met diffuse periventriculaire ischaemische veranderingen.

Gedurende de opname werd hetzelfde gedragspatroon geobserveerd. Hierbij scoorde ze laag op de MMSE (6/30) en de klokteken test (0/10). Serumglucose was op die momenten meestal rond de 1,4 mmol/l. Na eten of glucose toediening verdween de verwardheid en functioneerde ze weer normaal, met een verbetering op de MMSE (25/30) en Kloktekentest (10/10). Aanvullend neuropsychologisch onderzoek (bij normaal glucose) toonde een licht dementiesyndroom.

Met deze bevindingen werd voldaan aan de trias van Whipple: vaststellen van een hypoglykemie tijdens symptomen en verdwijnen van de symptomen na adequate behandeling.³

Tijdens de perioden met lage bloedsuikers waren de insulinewaarden verhoogd, oplopend tot 60 µU/ml (normaal 6 tot 35 µU/ml). Het C-peptide was eveneens verhoogd; 4,0 nmol/l (normaal 0,20 - 1,0 nmol/l). Hiermee kon exogene insulinetoediening worden uitgesloten. Testen op gebruik van orale bloedsuikerverlagende middelen waren negatief, derhalve kon met grote waarschijnlijkheid de diagnose insulinoom gesteld worden.

Lokaliserend onderzoek (echografie en MRI) toonde geen afwijkingen. Naderhand vertelde haar zoon dat een aantal jaren geleden ook sprake was geweest van lage bloedsuikers, waarvoor dieet adviezen werden gegeven. Nadere diagnostiek werd toen niet verricht.

Besloten werd om haar nu medicamenteus te behandelen temeer daar zij iedere invasieve ingreep afwees. Gestart werd met een proefbehandeling diazoxide (200 mg per dag). De gedragsstoornissen en verwardheid werden nadien niet meer waargenomen. Bij poliklinische follow up bleek er in loop van twee jaar sprake van progressie van de geheugenstoornissen in alle modaliteiten en desoriëntatie met name in tijd.

Patiënt B: Een 74 jarige vrouw werd op opgenomen op de afdeling geriatrie in verband met recidiverende collaps, verwardheid, en onduidelijke bewegingstoornissen.

De voorgeschiedenis vermeldde een mamma-amputatie (1980), aortaklepprothese en pacemaker (wegens sick sinus). De weken voor opname had zij twee maal de spoedeisende hulp bezocht in verband met onwelworden en vallen. Analyse door neuroloog en cardioloog leverde geen verklaring voor de klachten. Een CT-cerebrum toonde behoudens lichte atrofie en diffuse ischaemische schade, geen recente afwijkingen. Het EEG liet geen epileptiforme activiteit zien, 24-uurs hartritme analyse was ongestoord. Achteraf bleek in die periodes de bloedsuikers verlaagd te zijn (tot 3,1 mmol/l), hierop was geen actie ondernomen.

Sinds een aantal maanden had ze regelmatige wegrakingen dan wel momenten waarbij zij zich licht in het hoofd voelde, met name 's avonds en 's morgens. Ze was enkele malen gevallen. Ze staarde daarbij voor zich uit met een agressieve blik en motorische onrust. Ze vertoonde repeterende motorische bewegingen (staan/zitten), ze kon daarbij niet goed lopen. Ze voelde de 'aanvallen' niet aankomen. Tijdens die periode van aanvallen noemde haar zoon haar 'dement'. Hallucinaties werden niet waargenomen. Buiten deze periodes imponeerde zij geestelijk adequaat. Zij klaagde over malaise, vermoeidheid, slaperigheid en futloosheid. Ze lag veel op bed en was slechter gaan lopen.

Als medicatie gebruikte zij haloperidol 1 maal daags 1 mg en ferrofumaraat. Zij gebruikte geen alcohol.

Bij onderzoek werd een heldere vrouw gezien met intacte cognitieve functies zonder aanwijzingen voor een delier. Het algemeen intern onderzoek was niet afwijkend. Neurologisch onderzoek toonde een lichte fascialis parese rechts en er was sprake van een lichte ataxie en lichte balansstoornissen. Routine laboratoriumonderzoek toonde geen afwijkingen. Tijdens de aanvallen werden lage bloedsuikers gemeten tot 1,9 mmol/l, met daarbij een verhoogde insulineaarde van 27 µU/ml, en een C-peptide van 1,86 nmol/l. Opnieuw werd voldaan aan de trias van Whipple. In de urine waren geen sulfonylureum derivaten detecteerbaar. CT-abdomen toonde een 8 mm groot aankleurend gebied, gelegen in het caput van het pancreas.

Geconcludeerd werd dat er sprake was van recidiverende hypoglykemieën op basis een insulinoom. In overleg met patiënte werd gekozen voor operatieve behandeling. Onder tusschen werd zij succesvol behandeld met fre-

quente maaltijden en diazoxide, 100 mg per dag. Twee maanden na opname werd een locale resectie van het insulinoom verricht. Pathologisch anatomisch onderzoek bevestigde de diagnose insulinoom. Het postoperatieve beloop werd gecompliceerd door een nabloeding waarvoor re-laparotomie en een septisch beeld. Zij overleed 19 dagen na de initiële ingreep aan multi-orgaan falen, obstructie werd niet verricht.

Beschouwing

Neuro-endocriene tumoren van de pancreas zijn zeldzaam. De incidentie bedraagt ongeveer 1 op 100.000 en ze representeren 1-2% van de pancreastumoren. Het insulinoom is het meest voorkomend (incidentie van 2-4 patiënten per miljoen inwoners per jaar). De hoogste incidentie wordt gevonden in de leeftijdscategorie van 40-60 jaar met een lichte voorkeur voor het vrouwelijk geslacht.⁴ Insulinomen zijn echter ook op zeer hoge leeftijd beschreven.^{5,6} De etiologie en pathogenese zijn onbekend. De meeste insulinomen zijn klein (< 2,5 cm) en gelokaliseerd in de pancreas of in de directe omgeving. Insulinomen buiten de pancreas zijn uiterst zeldzaam. Van de insulinomen komt 85% solitair voor, 6-13% multipel en 4-6% is geassocieerd met Multipele Endocriene Neoplasie (MEN) type 1. Daarnaast kan hyperinsulinisme optreden als gevolg van eilandjeshyperplasie (nesidoblastose). De vijfjaars overleving bij een insulinoom is 97%. Slechts 5-10% van de insulinomen zijn maligne.^{2,4,7,8,9}

Symptomen

De klinische symptomen kunnen worden onderverdeeld in neuroglycopenie en autonome (sympatisch-adrenerge) symptomen (Tabel 1). Ze kunnen worden uitgelokt door vasten en inspanning, maar ook postprandiaal optreden.

Naast bovengenoemde symptomen wordt regelmatig hypothermie waargenomen. De correlatie tussen bloedglucose-waarden en neurologische symptomen is matig, verwardheid en gedragsveranderingen treden pas op bij bloedsuikers beneden 2,2 mmol/l, stupor, insulien en coma bij waarden beneden de 0,6 mmol/l.¹⁰ Neuropsychiatrische symptomen zijn bij de presentatie van insulinomen op oudere leeftijd het meest prominent aanwezig en voor elke patiënt volgt het symptoomcomplex vaak een herhaald stereotyp patroon, welke in de loop van de tijd kan toenemen.^{7,11}

Tabel 1 Symptomen hypoglykemie bij insulinoma ⁷	
	Frequentie %
<i>Neuroglycopene symptomen</i>	
Visus stoornissen	59
Bewustzijnsstoornis / verwardheid	75 - 80
Coma of amnesie	47
Afwijkend gedrag	36
Algehele zwakte	24 - 32
Insulten	17 - 23
<i>Sympathisch Adrenerge symptomen</i>	
Palpataties	10 - 12
Transpireren	12 - 69
Tremoren	17 - 24
Hyperphagie / obesitas	25 - 50

Diagnostiek.

De diagnose insulinoom berust vooral op de combinatie van klinische en biochemische gegevens. Allereerst dient vastgesteld te worden of de symptomen veroorzaakt worden door een hypoglykemie aan de hand van de trias van Whipple:

het optreden van neuroglycopene en/of autonome symptomen in aanwezigheid van een lage bloedsuiker (< 2,2 mmol/l) welke reversibel zijn na koolhydraat toediening. Als hierbij tevens een gelijktijdig verhoogd insulinegehalte en C-peptide aanwezig is, is er sprake van endogene insulineproductie. Hierbij dient het gebruik van bloedsuikerverlagende middelen te worden uitgesloten. Bij twijfel kan een 72-uurs vastenproef uitgevoerd worden.⁷

Indien er inderdaad sprake is van endogeen hyperinsulinisme, is er meestal sprake van een insulinoom en dient afbeeldend onderzoek plaats te vinden. De waarde van pre-operatief lokaliserend onderzoek is echter beperkt. Wanneer meerdere technieken gecombineerd worden kan 80% van de insulinomen adequaat pre-operatief gelokaliseerd worden.^{7,12}

Intra-operatieve echografie en/of palpatie heeft een detectiegraad van 98–100%. Uitgebreide pre-operatieve (invasieve) methoden zijn dus niet altijd geïndiceerd.^{2,13,14}

Behandeling.

Bij de behandeling van het insulinoom gaat primair de voorkeur uit naar chirurgische resectie

(tumor enucleatie).^{7,12} Complicaties (pseudocysten, abcessen en fistels) kunnen oplopen tot 45%.⁷ Recente literatuur laat zien dat laparoscopische verwijdering van de tumor gepaard gaat met beduidend minder complicaties.^{2,15}

Bij kwetsbare oudere patienten kan, wanneer het niet lukt de tumor te localiseren, er een te groot operatie risico is of operatie geweigerd wordt, gekozen worden voor een alternatieve therapie. Uiteraard dient, zoals eerder vermeld, exogene insulinetoediening of gebruik van orale bloedsuikerverlagende middelen te zijn uitgesloten.

Als besloten wordt niet te opereren, kan men door middel van dieet aanpassingen (frequente kleine maaltijden) de symptomen onderdrukken, maar dit is vaak niet voldoende.

Daarnaast kan gekozen worden voor medicamenteuze therapie, waarbij het medicament van eerste keuze diazoxide is. Diazoxide is een benzothiazide, welke direct de insuline release uit de bèta cellen blokkeert via stimulatie van alpha adrenerge receptoren. Daarnaast remt diazoxide c-AMP, wat de glycogenolyse bevordert.^{7,16} Het wordt gegeven in een aanvangsdosering van 150-200 mg per dag verdeeld over 2-3 doses, met een maximum van 400 mg per dag. Behandeling met diazoxide was effectief in een studie bij 40 patienten (57% van de patienten was ouder dan 70 jaar) met een insulinoom; 59% van de patienten was symptoomvrij, 38% had slechts af en toe klachten. Bijwerkingen worden regelmatig gerapporteerd, met name vochtretentie (30%).¹⁶ De goede symptomatische respons op diazoxide kan jarenlang aanwezig blijven.⁹ Daarnaast zijn en-

kele gunstige resultaten gemeld met gebruik van phenytoïne, verapamil en propranolol. Subcutane toediening van de somatostatine analogen octreotide en lantreotide leidt tot succes bij 40–60 % van de behandelingen. Deze middelen gaan vaak gepaard met gastrointestinale bijwerkingen en kunnen soms hypoglykemieën versterken door hun remmende werking op glucagon en groeihormoon spiegels.⁷

Wij stellen voor om de primaire keus voor chirurgische excisie te reserveren voor de behandeling van vitale ouderen. Dieetmaatregelen en medicamenteuze therapie kunnen als alternatieve behandeling gelden voor oudere risico patiënten, bijvoorbeeld de groep met reeds aanwezige ernstige functionele beperkingen of veel comorbiditeit. Het optreden van een aanzienlijk percentage complicaties bij nog jonge patiënten rechtvaardigt bij oudere risicopatiënten in elk geval een zorgvuldige afweging van de voor- en nadelen van chirurgische behandeling.

Dames en heren, beide patiënten manifesteerden zich met een beeld van cyclisch optredende ver-

wardheid en cognitieve stoornissen als gevolg van hypoglykemieën die (toevalligerwijs) al eerder vastgesteld maar niet juist geïnterpreteerd bleken. Alertheid op een weinig voorkomende maar behandelbare ziekte lijkt ons geboden. De behandeling was divers: bij patiënte A werd gekozen om haar medicamenteus te behandelen met diazoxide omdat ze operatieve behandeling van de hand wees, maar ook omdat de tumor pre-operatief niet gelokaliseerd kon worden. Onder deze behandeling bleef ze langdurig symptoomvrij en kon ze na klinische instelling verder poliklinisch behandeld worden. Patiënte B onderging operatieve therapie met uiteindelijk letale complicaties. Beide ziektebelopen betreffen slechts casuïstiek. Zij vormen met de aanvullende analyse van de literatuur inzake de behandeling van insulinomen wel een aanleiding om de work-up en behandeling op basis van individuele patiëntkenmerken kritisch te beschouwen en te verfijnen.

Literatuur

- Ding Y et al. Neuropsychiatric profiles of patients with insulinomas. *Eur Neurol*. 2010;63:48-51
- Nikfarjam M et al. Improved contemporary surgical management of insulinomas: a 25-year experience at the Massachusetts General Hospital. *Ann Surg* 2008;247:165-172
- Whipple, AO. The surgical therapy of hyperinsulinism. *J Int Chir* 1938;3:237-276
- Öberg K, Erikson B. Endocrine tumours of the pancreas. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2005;19:753-781
- Rasool I, Gupta I, Bennet G. Paroxysmal "funny turns" in an elderly woman – a 95 year old with an insulinoma. *Age Ageing* 2003;32:453-455
- Ulbrecht JS et al. Insulinoma in a 94-year-old woman: long term treatment with verapamil. *Diabetes Care* 1986;9:186-188.
- Mathur A, Gorden P, Libuti SK. Insulinoma. *Surg Clin N Am* 2009;89:1105-1121
- Service FJ, McMahon MM, O'Brien PC et al. Functioning insulinoma, recurrence, and long term survival of patients: a 60 year study. *Mayo Clin Proc* 1991;66:711-719
- van Sambeek MR. et al. Organisch hyperinsulinisme. *Ned. Tijdschr. Geneesk* 1995;139:1473-1475
- Aminoff MJ. Central nervous system complications of diabetes. Chap 21: 399-400. In: *Neurology and General Medicine*, 4th Edition, Churchill Livingstone Elsevier. 2008
- Pasieka JL, McLead MK, Thompson NW, Burney RE. Surgical approach to insulinomas: assessing the need for localisation. *Arch. Surg.* 1992;127:442-447
- Grant CS. Insulinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2005; 9:783-798
- Hashimoto LA, Walsh RM. Preoperative localization of insulinomas is not necessary. *J. Am. Coll. Surg.* 1999;189:368-373
- Tabachnick I, Gulbenkian A. Mechanism of diazoxide hyperglycemia in animals. *Ann NY Acad Sci* 1968;150:20-218
- Morgan KA, Adams DB. Solid tumors of the body and tail of the pancreas. *Surg Clin North Am*. 2010;90:287-30
- Gill GV., Rauf O., MacFarlane IA. Diazoxide treatment for insulinoma: a national UK Survey. *Postgrad Med. J.* 1997;73:640-641