

Diferenciální diagnostika bezvědomí z pohledu endokrinologa

MUDr. Ľubica Cibičková, Ph.D.¹, doc. MUDr. Zdeněk Fryšák, CSc.¹, MUDr. Igor Tozzi, Ph.D.², prim. doc. MUDr. David Karásek, Ph.D.¹

¹Fakultní nemocnice Olomouc, 3. interní klinika – nefrologická, revmatologická, endokrinologická

²Fakultní nemocnice Olomouc, 2. interní klinika – gastro-enterologická a hepatologická

Předkládaná kazuistika popisuje případ mladé pacientky, u které byla opakovaná bezvědomí řadu let mylně považována za epilepsii. Pravou příčinou bezvědomí byly stavy těžké hypoglykemie, jejichž důvodem byl inzulinom pankreatu. Stanovení správné diagnózy stavů bezvědomí umožnilo jejich cílenou terapii – chirurgickou resekci, a tím výrazné zlepšení kvality života.

Klíčová slova: bezvědomí, inzulinom, hypoglykemie.

Differential diagnosis of unconsciousness from the perspective of an endocrinologist

Present case report describes young patient with repeated unconsciousness which were considered to be of epileptic origin. The real cause of unconsciousness was severe hypoglycemia caused by pancreatic insulinoma. Finding out the cause of unconsciousness enabled their targeted therapy – surgical resection and expressive improvement of quality of life.

Key words: unconsciousness, insulinoma, hypoglycemia.

Interní Med. 2014; 16(1): 35–37

Úvod

Současná medicína disponuje donedávna nevídaným, ale nákladným diagnostickým potenciálem. Proti této skutečnosti je stále více zdůrazňována snaha zrychlovat a zkracovat diagnostický proces. Pokud se uvedené faktory zkombinují se simplifikací chápání méně obvyklého problému, následné řešení se jednoznačně musí odrazit na výsledné kvalitě diagnostického výstupu. Vyhláška č. 277/2004 Sb, §10 ukládá lékařům povinnost upozornění na zdravotní nezpůsobilost řidiče, který disponuje řidičským průkazem: „Pokud řidič získal na základě dosavadních právních předpisů řidičské oprávnění a jestliže lékař zjistí nebo získá podezření, že jeho zdravotní způsobilost k řízení motorových vozidel neodpovídá zdravotní způsobilosti podle této vyhlášky, upozorní písemně na tuto skutečnost řidiče a posuzujícího lékaře, pokud je mu znám.“ Až potud nemůže být pochyb o tom, že má vyhláška pravdu. Následující kazuistika mladé pacientky, u které se v průběhu 2 let opakovaně objevovaly stavy bezvědomí, chce upozornit na to, že přímočaré, jednoznačné vysvětlení obtíží nemusí být vždy ku prospěchu nemocného. Správná a přiměřeně široká diferenciální diagnostika může kompletně změnit prognózu nemocného a obrátit jeho vyhlídky jak *quod vitam* tak i *quod sationem*.

Popis případu

24letá pacientka s dosud negativní interní anamnézou byla odeslána ze spádového interního

oddělení k došetření recidivujících hypoglykemií spojených s bezvědomím. Rodinná anamnéza byla negativní až na tumor mozku u bratra. U pacientky se objevovaly řadu let stavy bezvědomí, které byly považovány za projevy epilepsie a kvůli kterým jí byl odebrán i řidičský průkaz. Když jí byla po letech konečně změřena hladina glykemie, byla zjištěna výrazná hypoglykemie s hodnotami až 1,5 mmol/l. Stavy bezvědomí se manifestovaly hlavně v druhé polovině noci a bylo možné je navodit předchozí fyzickou námahou či sníženým příjmem potravy. Poté, co jsme u pacientky vyloučili onemocnění jater, ledvin a nadledvin, poruchu výživy, abúzus alkoholu, sulfonylurey či exogenního inzulinu, jsme provedli škálu laboratorních vyšetření k vyloučení vzácnějších příčin hypoglykemií – hypopituitarismus, dědičné poruchy metabolismu, přítomnost protilátek proti inzulinovému receptoru. Vše s negativním výsledkem. Jako nejpravděpodobnější se jevila diagnóza inzulinomu, a proto jsme provedli hladový test. Již první hodnota glykemie změřená ráno nalačno byla nízká – 2,8 mmol/l, při hladině inzulinu 11 mIU/l (norma 1,9–23 mIU/l) a C-peptidu 837 pmol/l (norma 260–1 728 pmol/l) – obojí tedy v normálním rozmezí. Při hladovém testu došlo již během dopoledních hodin prvního dne k poklesu glykemie na nejnižší hodnotu 1,7 mmol/l (30 mg/dcl) při hladině inzulinu 5,9 mIU/l a k tomu odpovídající hodnotě C-peptidu 811 pmol/l. Při těchto hodnotách měla již pacientka neuroglykopenické příznaky a test byl ukončen podáním i.v. glukózy následovanou úpravou stavu. Po tomto podání následoval prudký vzestup glykemie a také in-

zulinu na 20,1 mIU/l a C-peptidu na 1 860 pmol/l. Na radiální endosonografii byl ozřejmen dobře ohraničený tumor pankreatu velikosti 10×13 mm

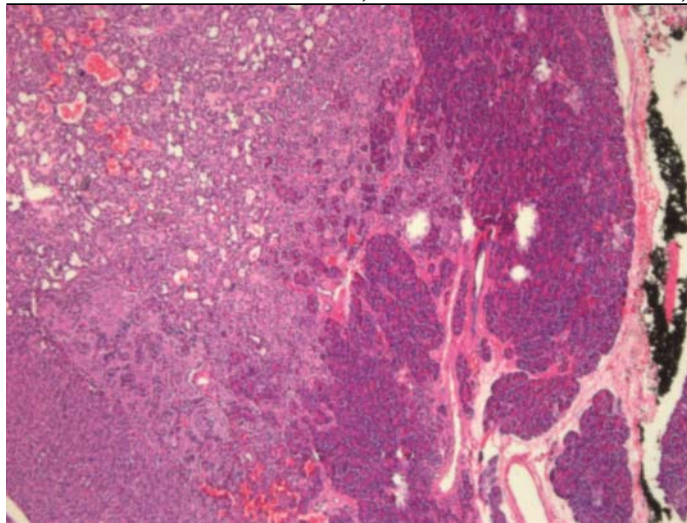
Obrázek 1. Endosonografie pankreatu: Na začátku ocasu diferencován opakovaně ovoidní tumor velikosti 13×10 mm, ohraničený, prakticky izoechogenní, označen šipkou



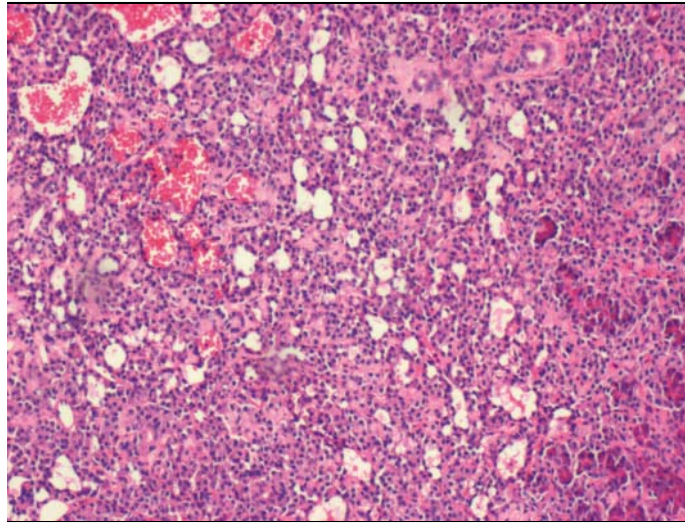
Obrázek 2. Magnetická rezonance pankreatu: Na přechodu těla - kauda ovoidní ložisko v T1 hypo-intenzivní, postkontrastně se dosycující, velikosti cca 13×10 mm, ostře ohraničené



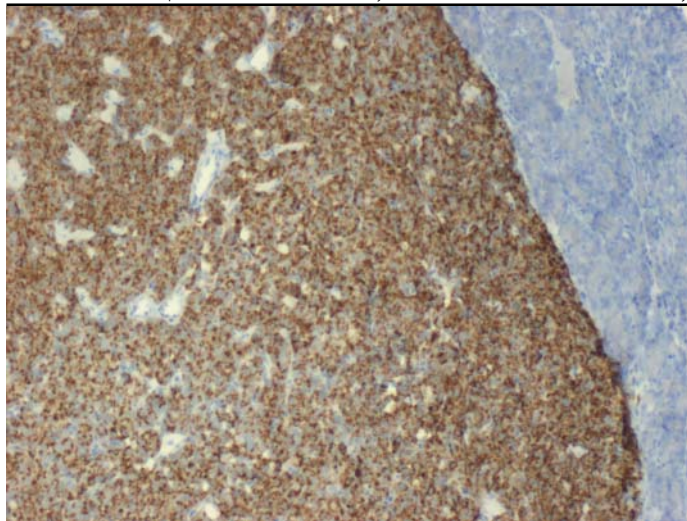
Obrázek 3. Přehledné zvětšení 40×, barvení HE (hematoxylin-eozin). Na snímku zprava doleva: černě označená resekční linie / lem pankreatické tkáně / ohraničený, ale neopouzdřený okraj nádoru / struktury dobře diferencovaného neuroendokrinního nádoru. Poskytnuto laskavostí MUDr. Petra Váchy



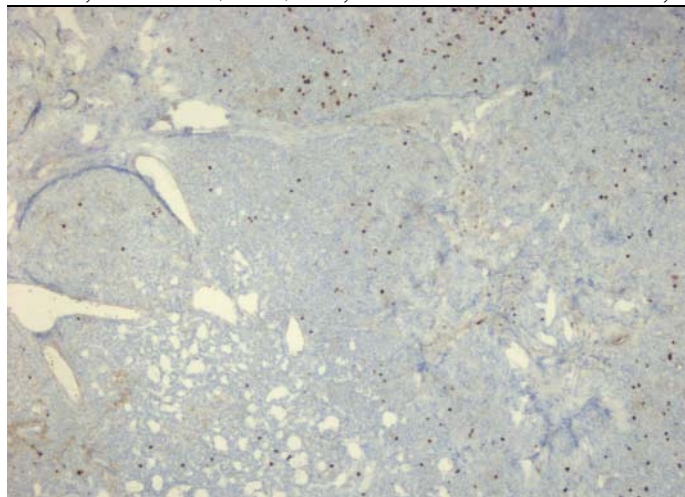
Obrázek 4. Detailní zvětšení 100×, barvení HE. Solidně binární a mikrocystické utváření je pro tento typ nádoru typické. V periferii několik ostrůvků reziduální pankreatické tkáně, „zazděných“ v tumoru – bez jejich destrukce. Poskytnuto laskavostí MUDr. Petra Váchy



Obrázek 5. Zvětšení 100×, imunohistologický marker Chromogranin. Prokazuje masivní přítomnost neuroendokrinních granulí v nádoru – a nepřítomnost těchto v sousední pankreatické tkáni. Poskytnuto laskavostí MUDr. Petra Váchy



Obrázek 6. Zvětšení 100×, imunohistologický marker Ki67. Jeho jaderná exprese značuje proliferaci, která v nádoru evidentně kolísá od úplné absence (vlevo od středu) přes střední intenzitu (centrálně a dole) k dosti vysoké aktivitě (nahore). Poskytnuto laskavostí MUDr. Petra Váchy



na přechodu hlavy do kaudy pankreatu (obrázek 1), který byl také patrný na doplněné magnetické rezonanci (obrázek 2). Tento nálezn představoval jednoznačnou indikaci k chirurgickému odstranění nádoru, kterou pacientka následně podstoupila. Do operace byla ke snížení produkce inzulínu zajištěna 2x50mg diazoxidu, který dobře tolerovala a při jehož užívání již obávané noční hypoglykemie neměla. Histologické vyšetření doložilo přítomnost dobře diferencovaného endokrinního tumoru benigní povahy (s expresí neuron-specifické enolázy, synaptofyzinu a chromograninu A a nízkou proliferací aktivitou Ki67 < 2) (obrázky 3–6). Od operace se u pacientky již hypoglykemické stavy neopakovaly, nejnižší glykémii si naměřila 5,5 mmol/l. Vzhledem k tomu, že nádory endokrinního pankreatu mohou být součástí syndromu mnohočetné endokrinní neoplázie (MEN I), vyloučili jsme ještě primární hyperparatyreózu a nádor hypofýzy.

Kauzální léčba inzulinomu následovaná vymizením hypoglykemických stavů provázených bezvědomím pozitivně ovlivnila běžný život naší nemocné. Její zdravotní klasifikace byla přehodnocena, bylo možné původní scestnou neurologickou diagnózu epilepsie opustit, a tak jí mohl být navrácen řidičský průkaz, pro nemocnou nezbytný profesní nástroj.

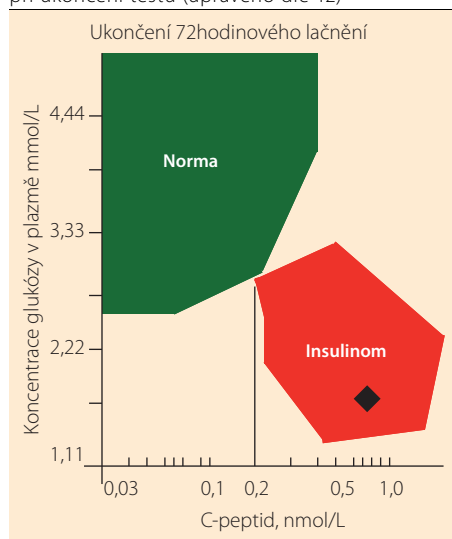
Diskuze

Krátkodobé kvantitativní poruchy vědomí jsou velmi častou problematikou v ordinacích internistů i neurologů. V rámci diferenciálně diagnostické rozvahy je nutno pomýšlet na synkopu (která sama o sobě má řadu příčin), tranzitorní ischemickou ataku, epilepsii, tumor či komoci mozku, hypoventilační syndrom, nejrozličnější druhy intoxikací, důsledky užívání návykových látek a psychogenní pseudosynkopy. Jednou z variant může být i případná hypoglykemie,

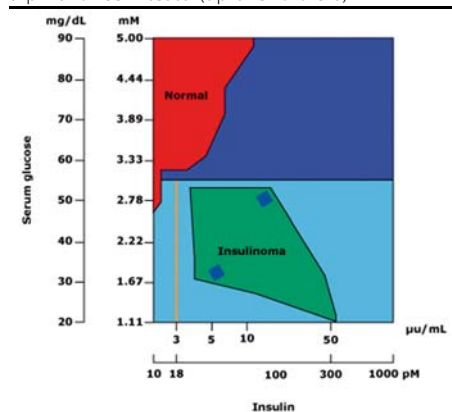
jejíž etiologie je rovněž velmi variabilní (1). Dle tohoto stručného výčtu je zřejmé, že spolehlivé určení příčiny bezvědomí je obtížné pro široký rozsah potenciálních diagnóz, ale také proto, že pacient je v době vyšetření již většinou bez obtíží. Klinický nálezn je v mezidobí chudý anebo zcela normální a dobře odebraná anamnéza má naprosto zásadní význam (1). Naši kazuistiku ilustrujeme, kam může vést nesprávné pojmenování základní příčiny bezvědomí s veškerými negativními dopady na život nemocného.

Příčinou opakovaných bezvědomí naší pacientky byl tumor pankreatu charakteru inzulinomu, který způsoboval těžké hypoglykemie. Obecně je hypoglykemie definována Wippleovou triádou – tedy sníženou koncentrací glukózy v krvi (pod 2,4 až 2,6 mmol/l), klinickou symptomatologií vyplývající z hypoglykemie a úpravu klinických potíží po podání

Graf 1. Koncentrace C-peptidu při hladovém testu. Vložena hodnota C-peptidu naší pacientky při ukončení testu (upraveno dle 12)



Graf 2. Koncentrace glukózy a inzulínu při hladovém testu. Vloženy hodnoty naší pacientky na začátku a při ukončení testu (upraveno dle 8)



glukózy a úpravě hypoglykemie (2). Můžeme rozlišit hypoglykemie nalačno anebo po jídle. U naší pacientky se typicky jednalo o hypoglykemie nalačno, a proto jsme v rámci diferenciální diagnostiky vylučovali její nejčastější příčiny, jako jsou choroby jater, onemocnění ledvin, hypokortizolismus, poruchu výživy, požití alkoholu, užívání (či zneužívání) sulfonylurey či exogenního inzulínu (3, 4). Mezi vzácnější příčiny hypoglykemií patří dále hypopituitarismus, dědičné poruchy metabolismu, přítomnost protilátek proti inzulínovému receptoru (4). Jako velmi vzácné příčiny hypoglykemie jsou popisovány tumory secernující růstový faktor IGF-2 (4). Patří mezi ně celá řada tumorů, jako jsou mezenchymální tumory, fibromy, carcinoid, myelom, lymfomy, hepatocelulární karcinom a kolorektální karcinom (5).

Jelikož se u naší pacientky na radiální endosonografii podařilo zobrazit tumor pankreatu, jevil se jako nejpravděpodobnější příčina hypoglykemií inzulinom. Inzulinom patří mezi tumory

vznikající z buněk Langerhansových ostrůvků. Každý buněčný typ Langerhansových ostrůvků pankreatu se může stát základem nádorové proliferace s následnou nadprodukcí hormonů. To platí jak pro hormony, jež jsou Langerhansovými ostrůvky běžně syntetizovány (inzulin, glukagon, somatostatin a pankreatický polypeptid), tak i pro hormony, které vnitřně sekretorickou částí pankreatu normálně syntetizovány nejsou (gastrin, kalcitonin atd.). Nádory vnitřně sekretorické části pankreatu se mohou vyskytovat nejen izolovaně, ale též v rámci tzv. mnohočetné endokrinní adenomatózy typu I (MEN I). Endokrinní nádory s sebou nesou dvojí riziko – klinické příznaky hypersekrece hormonálně aktivních látek, které vyvolávají různé endokrinní syndromy (např. hypoglykemie při inzulinomu) a častá malignita (pouze inzulinom bývá obvykle benigní). Léčba proto musí být vždy radikální chirurgická (2, 6, 7).

Pro inzulinom je typická hyperinzulinémie během hypoglykemie. Je to dáno chybním zpětné vazby při poklesu glykemie, tedy nedochází k útlumu sekrece inzulínu. Provádí se test kontrolovaného hladovění, který se ukončuje při rozvoji neuroglykopenických příznaků. K těmto došlo u naší pacientky již poměrně záhy (po několika hodinách). Velmi podstatná je pak schopnost vyšetřujícího interpretovat laboratorní výsledky. Přestože byla hladina inzulínu a C-peptidu v normálním rozmezí, hodnotili jsme ji jako nepřiměřeně normální výrazně nízké hodnotě glykemie. Již hodnota inzulínu 3 mU/l při glykemii pod 3 mmol/l je považována za excesivní a je kompatibilní s diagnózou inzulinomu (8). C-peptid nám pomáhá rozlišit mezi endogenním a exogenním inzulínem. Nález glykemie pod 2,8 mmol/l spojené s hodnotami C-peptidu nad 200 pmol/l byly nalezeny u všech pacientů s inzulinomem a u žádného bez inzulinomu (8). Naše pacientka splňovala obě kritéria – vyšší hodnotu inzulínu i C-peptidu (graf 1 a 2).

V lokalizační diagnóze je u inzulinomu méně spolehlivý octreoscan (7), protože přibližně 60 % inzulinomů má nedostatek specifických somatostatinových receptorů nezbytných k detekci inzulinomů pomocí scintigrafie. Naopak se cení vyšetření pomocí radiální endosonografie (9), což jsme si ověřili i u naší pacientky. Stran lokalizace inzulinomů má tato technika stejnou senzitivitu jako octreoscan a je navíc schopna detekovat pankreatické léze již od velikosti 3 mm (9). Podle různých studií je senzitivita 80–95 % a specifita až 95 % (10). Nádor pankreatu velikosti 10x13mm nebyl u naší pacientky patrný ani na abdominální sonografii ani na CT břicha, až teprve endosonografie poskytla jednoznačný a nesporný důkaz.

Důvodem obtížnosti zobrazení endokrinních tumorů pankreatu je jasnější echostruktura než je echostruktura adenokarcinomu, v některých případech mají endokrinní nádory isoechogenní strukturu jako okolní tkáň pankreatu (11). Tyto nádory jsou typicky dobře ohraničené a zapouzdřené. Nález tumoru byl pak potvrzen pomocí zobrazení magnetickou rezonancí.

Popsali jsme případ pacientky, u které byla opakovaná bezvědomí zprvu mylně považována za epilepsii, a že až za řadu let došlo k zjištění pravé příčiny těchto stavů, což umožnilo jejich cílenou terapii a tím výrazné zlepšení kvality života.

Děkujeme za spolupráci endoskopickému pracovišti 2. interní kliniky Fakultní nemocnice Olomouc. Dále děkujeme MUDr. Ireně Trávníčkové z Radiologické kliniky Fakultní nemocnice Olomouc za zhotovení magnetické rezonance pankreatu a MUDr. Petru Váchovi z Ústavu klinické a molekulární patologie Fakultní nemocnice Olomouc za poskytnutí histopatologické dokumentace nádoru.

Literatura

1. Česka R. Poruchy vědomí. In: Česka R. Interna. Triton 2010: 15–16.
2. Zamrazil V. Hypoglykemie. In: Stárka L, Zamrazil V, a kol. Základy klinické endokrinologie. Jessenius Maxdorf, Praha, 2005: 297–302.
3. Škrha J. Hypoglykemie endokrinního původu. In: Stárka L. Endokrinologie. Triton 2010: 96–97.
4. Dyer PH, Chowdhury TA, Milles J. Recurrent hypoglycaemia. Postgrad Med J 1998; 74(4): 279–281.
5. de Groot JW, Rikhof B, van Doorn J, Bilo HJ, Alleman MA, Honkoop AH, van der Graaf WT. Non-islet cell tumour-induced hypoglycaemia: a review of the literature including two new cases. Endocr Relat Cancer 2007; 14(4): 979–993.
6. Poršová-Dutoit I. Nádory endokrinního pankreatu. In: Endokrinologie v praxi. Grada 1995: 102–103.
7. Zamrazil V. Neuroendokrinní tumory. Interní Med 2007; 9(11): 514–519.
8. Service FJ. Diagnostic approach to adults with hypoglycemic disorders. Endocrinol Metab Clin North Am. 199; 28(3): 519–532.
9. Ardengh JC, Rosenbaum P, Ganc AJ, et al. Role of EUS in the preoperative localization of insulinomas compared with spiral CT. Gastrointest Endosc 2000; 51(5): 552–555.
10. Louthan O. Diagnostika neuroendokrinních nádorů – lokalizační techniky. <http://neuroendokrinní-nadory.cz/downloads/diagnostika-nen-techniky.pdf>.
11. Modlin IM, Tang LH. Approaches to the diagnosis of gut neuroendocrine tumors: the last word (today). Gastroenterology 1997; 112(2): 583–590.
12. Service FJ. Hypoglycemic disorders. N Engl J Med 1995; 332(17): 1144–1152.

Článek přijat redakcí: 11. 4. 2013
Článek přijat k publikaci: 2. 12. 2013

MUDr. Ľubica Cibíčková, Ph.D.
Fakultní nemocnice Olomouc,
3. interní klinika – nefrologická,
revmatologická, endokrinologická
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
cibickova@seznam.cz

