

Клинический случай редкой нейроэндокринной опухоли поджелудочной железы – проинсулиномы

**Волкова Н.И.¹, Поркшеян М.И.¹, Канаева С.А.¹,
Шитова Ю.С.¹, Бельцевич Д.Г.², Петров Р.В.³, Егоров В.И.³**

¹ ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет», Ростов-на-Дону

² ФГБУ «Эндокринологический научный центр», Москва

³ ГБУЗ «Городская клиническая больница №5 Департамента здравоохранения г. Москвы»

Проинсулинома – крайне редко встречающаяся нейроэндокринная опухоль поджелудочной железы с проинсулиновой активностью. Какие-либо данные о ее истинной распространенности, встречаемости в рамках синдрома множественных эндокринных неоплазий (МЭН) 1 типа отсутствуют. В доступной отечественной литературе вообще не описаны случаи этого заболевания, а в зарубежной – лишь несколько клинических случаев. Следствием этого является тот факт, что неизвестна тактика ведения таких пациентов, поскольку клинические рекомендации (протоколы) по ведению проинсулиномы отсутствуют. Исходя из этого, крайне важно детально описывать каждое наблюдение нового случая нейроэндокринных опухолей с проинсулиновой активностью для получения достаточного массива данных по этой патологии, поскольку на данный момент неясно, является ли правильным нижеописанное ведение таких пациентов или нет. В данной статье представлено описание клинического наблюдения пациентки с проинсулиномой. Подробно описана нетипичная клиническая картина гипогликемических состояний пациентки. Детально разобраны все этапы диагностического поиска с ключевыми ошибками; вынесены на широкое обсуждение спорные ключевые моменты в ведении данной категории больных, в частности, вопросы дифференциальной диагностики синдрома гипогликемии в реальной клинической практике, скрининга МЭН 1 типа и протокола дальнейшего наблюдения.

Ключевые слова: проинсулинома, инсулинома, нейроэндокринная опухоль поджелудочной железы, проинсулин.

Clinical case of rare neuroendocrine tumor of pancreas – proinsulinoma

**Volkova N.I.¹, Porksheyan M.I.¹, Kanaeva S.A.¹,
Shitova Y.S.¹, Beltsevitch D.G.², Petrov R.V.³, Egorov V.I.³**

¹ Rostov State Medical University, Rostov on Don, Russian Federation

² Russian State Scientific center for studying Endocrinology, Moscow, Russian Federation

³ Municipal Clinical Hospital №5, Moscow, Russian Federation

Proinsulinoma is very rare neuroendocrine tumor of pancreas with proinsulin activity. Today there is no data about its true prevalence and occurrence within the syndrome of Multiple Endocrine Neoplasia (MEN) type 1. We have found no one clinical cases of the disease in available domestic literature, but only few clinical cases in foreign literature. Actually the management of patients with proinsulinoma is unknown, because such clinical guidelines are absent. Therefore, it is essential to describe particularly every new case of this neuroendocrine tumor in order to obtain sufficient data about proinsulinoma, because it is unclear whether the following management of such patients is correct or not. The clinical case of patient with proinsulinoma is described in the article. Atypical clinical presentation of hypoglycemia is reported. All stages of diagnostic research with main errors, the disputed key issues of follow up are discussed in detail, especially differential diagnosis of hypoglycemia in real clinical practice, screening of syndrome of MEN type 1 and the protocol of further observation.

Key words: proinsulinoma, insulinoma, neuroendocrine tumor of pancreas, proinsulin.

Введение

Проинсулинома – это крайне редко встречающаяся нейроэндокринная опухоль (НЭО) поджелудочной железы с проинсулиновой активностью [1]. В доступной нам отечественной базе данных (eLibrary) вообще отсутствуют какие-либо упоминания о данном виде НЭО поджелудочной железы. В свою очередь в зарубежных (Medline, PubMed, ClinicalKey) встречаются лишь описания нескольких клинических случаев этого заболевания. Несмотря на то что лечение проинсулиномы такое же, как и инсулиномы, исходя из данных литературы, диагностика, а также дальнейшее послеоперационное ведение пациентов с проинсулиномой могут представлять значительные трудности. Эти аспекты мы бы и хотели продемонстрировать в описании следующего клинического наблюдения, а также вынести на широкое обсуждение спорные вопросы по ведению данных пациентов.

Описание клинического случая

В марте 2015 г. в клинику РостГМУ г. Ростова-на-Дону обратилась пациентка Р., 46 лет, с жалобами на внезапно возникающие приступы, сопровождающиеся дезориентацией во времени и пространстве, онемением губ, резкой слабостью в ногах и самостоятельно купирующиеся в течение 3–5 мин.

Представляет интерес анамнез заболевания. До 44 лет считала себя абсолютно здоровой, у врачей не наблюдалась. С января 2014 г. стала обращать внимание, что периодически, 1 раз в три месяца, стали возникать головокружение и чувство онемения носогубного треугольника, которые самостоятельно проходили в течение 10 мин. Поскольку это не тревожило пациентку, за медицинской помощью по этому поводу не обращалась. В дальнейшем, со слов родственников и коллег по работе, поведение пациентки все чаще и чаще становилось неадекватным. В частности, пациентка могла выполнять какую-то работу по дому, думая, что находится во сне. На работе довольно часто “отключалась” и не реагировала на обращение и вопросы, приходила в себя после приема сладкого чая. В январе 2015 г. по пути на работу у пациентки возникла резкая слабость в ногах и она упала, что происходило потом, помнит смутно. Очевидцы вызвали

скорую помощь, которая транспортировала пациентку в неврологическое отделение центральной районной больницы. В связи с вышеописанными симптомами был заподозрен инсульт и выполнена компьютерная томография головного мозга, по результатам которой органической патологии выявлено не было. Помимо этого было проведено расширенное неврологическое обследование, результаты которого были в пределах нормы. Таким образом, был выставлен диагноз “нейроциркуляторная дистония с паническими атаками”. Кроме того, пациентка была неоднократно консультирована терапевтом, кардиологом, психиатром, которые подтвердили ранее выставленный диагноз. В итоге был рекомендован прием антидепрессантов в совокупности с противосудорожными препаратами. В течение нескольких недель приема назначенного лечения состояние пациентки ухудшилось. Со слов родственников, пациентка стала еще более заторможенной, в связи с чем терапия была самостоятельно прекращена. В то же время приступы, сопровождающиеся резкой слабостью, онемением носогубного треугольника и самостоятельно купирующиеся, стали происходить все чаще и чаще. Интересен тот факт, что во время этих приступов у пациентки не было типичных нейрогликопенических и адренергических симптомов. В частности, у нее отсутствовали чувство голода, резкое потоотделение, дрожь и др. В начале марта 2015 г. в 5 ч утра супруг заметил, что у пациентки во сне начались судороги, попытки ее разбудить оказались безуспешными. Он немедленно вызвал бригаду скорой помощи, которая измерила уровень глюкозы крови, составивший 1,5 ммоль/л. После незамедлительного введения 40% раствора глюкозы сознание пациентки быстро восстановилось, симптомы купировались. Врачи скорой помощи настоятельно рекомендовали обратиться к эндокринологу.

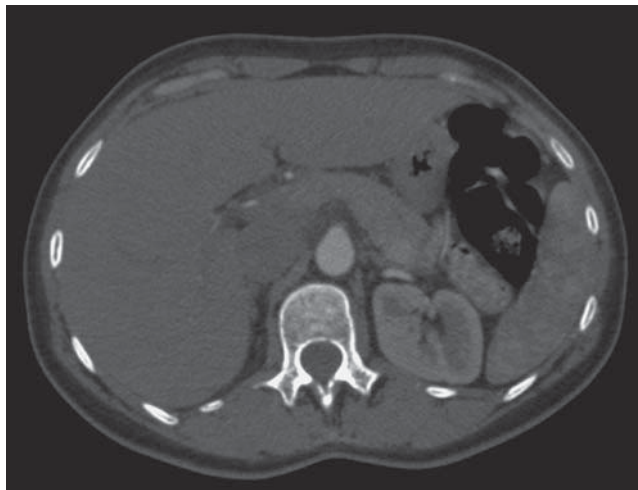
При общем осмотре пациентки обращали на себя внимание низконормальная масса тела (индекс массы тела 19 кг/м²), снижение веса за последнее время, темные кожные покровы.

Таким образом, с целью уточнения причины гипогликемических состояний было назначено следующее дообследование: определение базального кортизола крови и свободного кортизола в суточной моче (исключение надпочечниковой недостаточности), УЗИ органов брюшной полости и малого таза (поиск крупных мезенхи-

мальных опухолей, которые довольно часто секретируют инсулиноподобный фактор роста 2, имитирующий действие инсулина) и, конечно, 72-часовая проба с голоданием (верификация эндогенного гиперинсулинизма). По результатам кортизола крови и мочи, данных за надпочечниковую недостаточность не было. УЗИ брюшной полости и малого таза не выявило объемного патологического процесса.

В начале пробы с голоданием было выполнено исследование глюкозы (4,3 ммоль/л), инсулина (3,4 мкЕд/мл [3–25]) и С-пептида (0,69 нг/мл [0,78–5,19]). На 26-м часу голодания развилась клиническая и лабораторная гипогликемия (глюкоза крови 2,15 ммоль/л), полностью купированная 15 мл 40% раствора глюкозы. Взятые в период гипогликемии инсулин и С-пептид составили 8,8 мкЕд/мл [3–25] и 0,87 нг/мл [0,78–5,19]. Поскольку определение данных показателей не было выполнено методом, рекомендуемым международными клиническими рекомендациями по диагностике эндогенного гиперинсулинизма (иммунохемилюминетрический анализ) [2], то расчет отношения инсулина к глюкозе не был произведен. Учитывая, что дельта значений показателей была несущественной, а абсолютные значения укладывались в референсные значения, была заподозрена лабораторная ошибка. В пользу этого, на взгляд авторов, также свидетельствовал факт исключения других причин синдрома гипогликемии. В частности, у пациентки не было серьезной соматической патологии (сепсис, почечная и печеночная недостаточность), в анамнезе отсутствовал прием препаратов, влияющих на уровень глюкозы, а также состояний, приведших к недостаточности гормона роста (травмы, облучение и операции на голове). В пользу отсутствия аутоиммунного генеза гипогликемии свидетельствовал тот факт, что эпизоды гипогликемии не были связаны с приемом пищи, т.е. не развивались в постпрандиальный период. Таким образом, было принято решение о повторном проведении пробы с голоданием с исследованием показателей в другой лаборатории и определением не только инсулина, С-пептида, но и проинсулина.

В начале повторной пробы с голоданием уровень глюкозы составил 4,3 ммоль/л, инсулина – 3,4 мкЕд/мл [2,7–10,4], С-пептида – 381 пмоль/л [260–1730], проинсулина 42,9 пмоль/л [0,5–3,5]. На 29-й час голодания развилась клиническая и лабораторная гипогликемия (глюкоза крови



Трехфазная спиральная компьютерная томография. На границе тела и хвоста поджелудочной железы выявлено гиперваскулярное образование.

1,7 ммоль/л), полностью купированная 10 мл 40% раствора глюкозы. Взятые в период гипогликемии инсулин, С-пептид и проинсулин составили 4,0 мкЕд/мл [2,7–10,4], 560 пмоль/л [260–1730] и 44,2 пмоль/л [0,5–3,5] соответственно. Поскольку уровень проинсулина превышал нормальный более чем в 12 раз, при этом неоднократно и точно была зафиксирована триада Уиппла, полученные результаты исследования подтвердили наличие эндогенного гиперпроинсулинизма и позволили заподозрить у пациентки наличие НЭО с проинсулиновой активностью.

С целью топической диагностики была выполнена трехфазная спиральная компьютерная томография, описание: "...на границе тела и хвоста, по заднему контуру, в артериальную фазу визуализировано гиперваскулярное образование с достаточно четкими контурами размерами до 12 мм, отмечается быстрое вымывание контраста. **Заключение:** КТ-признаки гиперваскулярного образования поджелудочной железы" (рисунок).

Таким образом, пациентке был выставлен клинический диагноз "НЭО, проинсулинома поджелудочной железы" и рекомендовано оперативное вмешательство в условиях высокоспециализированного ЛПУ, имеющего достаточный опыт ведения пациентов с НЭО.

Так, в условиях городской клинической больницы №5, отделения общей онкологии (Москва) у пациентки был подтвержден ранее выставленный клинический диагноз и была выполнена дистальная спленосохраняющая резекция под-

желудочной железы. Согласно результату микроскопического исследования (заключение: “морфологическая картина соответствует высокодифференцированной нейроэндокринной опухоли – инсулиноме”) и иммуноморфологического исследования (описание: “диффузная экспрессия хромогранина А, синаптофизина, нейронспецифической енолазы в клетках опухоли, экспрессия Ki-67 в единичных клетках опухоли (менее 1%), иммуногистохимический профиль соответствует нейроэндокринной опухоли, grade 1”), был выставлен окончательный клинический диагноз: “высокодифференцированная нейроэндокринная опухоль (инсулинома) тела поджелудочной железы pT1_(менее 2 см), N0M0, V0P0 G1_(Ki-67 менее 1%, митозы 5/10HPF), стадия 1A”. На основании стадии заболевания и характера опухоли показано наблюдение в онкологическом диспансере по месту жительства (протокол PanNet-6), лучевая терапия не показана.

После хирургического вмешательства приступов гипогликемии больше не было, уровень глюкозы крови в норме, данных за вторичный сахарный диабет нет. Пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии и до настоящего момента не предъявляет никаких активных жалоб.

Мнения специалистов, участвующих в ведении пациентки, по поводу скрининга синдрома множественных эндокринных неоплазий (МЭН) 1 типа и дальнейшего наблюдения разделились. Вопрос остается открытым.

Дискуссия

Как было уже отмечено, проинсулинома – это крайне редкая НЭО. Однако интерес к данному клиническому случаю обусловлен не только редкостью заболевания, но и целым рядом выявленных клинических аспектов, которые, по нашему мнению, требуют активного обсуждения среди всех заинтересованных специалистов. Собственно поэтому мы и назвали этот раздел статьи “дискуссия”.

Первое, на что хотелось бы обратить внимание, – это низкая информированность врачей широкого круга специальностей о синдроме гипогликемии, что, на наш взгляд, требует обязательного обсуждения, но не на страницах данного высокоспециализированного журнала.

Во-вторых, нельзя не отметить своеобразную клиническую картину гипогликемий в данном случае. Так, отсутствовали классические нейрогликопенические и адренергические симптомы. В последующем сама пациентка описывала свое состояние так: “Я была не я... я как будто отсутствовала в реальности и смотрела на нее со стороны”. Под это описание хорошо подходит разрекламированное, но перефразированное нами выражение “ты не ты, когда в гипогликемии”.

В-третьих, безусловно, необходимо поднять вопрос о дифференциальной диагностике синдрома гипогликемии в реальной клинической практике. В первую очередь речь идет о пробе с голоданием. Представляется интересным, как часто эндокринологи в ходе пробы определяют проинсулин? Согласно национальному руководству по эндокринологии от 2013 г. и международным клиническим рекомендациям по диагностике эндогенного гиперинсулинизма, его определение показано в каждом случае [3, 4]. Но в действительности этот показатель редко доступен в условиях эндокринологических стационаров второго уровня (где чаще проводятся пробы с голоданием), поскольку в определении проинсулина нет необходимости в повседневной клинической практике. Таким образом, парадокс заключается в том, что, с одной стороны, всем пациентам с гипогликемическим синдромом, которым проводится проба с голоданием, показано определение не только С-пептида, инсулина и глюкозы, но и проинсулина, но из-за низкой доступности в реальной практике последний показатель практически никогда не определяется. А низкая доступность определения проинсулина в реальной практике обусловлена его редким определением.

Вероятно, решение этого парадокса заключается в том, чтобы напомнить всем эндокринологам, проводящим пробу с голоданием, что определение проинсулина строго показано.

Даже на примере нашего клинического наблюдения понятно, что в случае отсутствия определения проинсулина при том несущественном повышении С-пептида

и инсулина, которое имело место быть у нашей больной, дифференциальная диагностика зашла бы в тупик, так как большинство редких причин гипогликемии невозможно уточнить в реальной клинической практике.

Так, не представляется возможным достоверно исключить или подтвердить наличие опухоли, продуцирующей инсулиноподобный фактор роста II, который имитирует действие инсулина. То же самое касается и аутоиммунной гипогликемии, обусловленной наличием антител к инсулину или антител к рецептору инсулина, которые стимулируют действие последнего. Все упирается в полную зависимость от лабораторного этапа, учитывая тот факт, что ввиду редкой потребности определения этих показателей, неизвестен достоверный метод анализа, референсные значения и т.д. На наш взгляд, переход к диагностике редких причин гипогликемии, которые по сути являются диагнозом исключения в нынешних условиях, должен быть выполнен только в том случае, если строго и полностью соблюден протокол проведения пробы с голоданием, с определением всех необходимых показателей, включая проинсулин.

В-четвертых, хочется акцентировать внимание на том, что успех ведения пациентов с НЭО, в частности с проинсулиномой, зависит как от опыта специалиста, выполняющего хирургическое лечение, так и в не меньшей степени от высококачественного морфологического исследования, которое, в свою очередь, должен уметь правильно интерпретировать лечащий врач.

Еще один аспект, который мы хотели бы обсудить, связан с корректностью выставления окончательного диагноза. Так, согласно выписному эпикризу из стационара, окончательный диагноз у нашей больной был “инсулинома”. Однако, во-первых, диагноз “инсулинома” был выставлен на основании микроскопического исследования без определения присутствия проинсулина и инсулина в клетках с помощью иммуногистохимического исследования, во-вторых, лабораторно имело место значительное повышение проинсулина при нормальных показателях инсулина. В данном случае, на наш взгляд, правомерно выставить диагноз “проинсулинома”.

И, наконец, не менее важный вопрос – это протокол дальнейшего ведения пациентки в рамках синдрома МЭН. Стоит сказать, что синдром МЭН 1 типа с проинсулиномой описан [5]. Но вопрос о тактике ведения пациентки в отношении скрининга синдрома МЭН 1 типа остается открытым. Как известно, первичный гиперпаратиреоз – это обычно первое клиническое проявление МЭН 1 типа, пенетрация признака к 50-летнему возрасту достигает почти 100% [6]. Нашей пациентке на настоящий момент 46 лет, и у нее исключен первичный гиперпаратиреоз (на основании нормальных результатов ионизированного кальция и паратгормона). Однако это совсем не означает, что проинсулинома является спорадической, так как возможность манифестации других заболеваний, входящих в состав МЭН 1 типа, в последующем не исключена. На наш взгляд, окончательный ответ даст только генетическое исследование. Однако, как было уже указано, мнения специалистов, участвующих в ведении пациентки, по поводу скрининга синдрома МЭН 1 типа и дальнейшего наблюдения разделились. Кроме того, вне зависимости от наличия и отсутствия синдрома МЭН возникает очередной вопрос – каково же динамическое наблюдение пациентов с проинсулиномой и от чего оно зависит? Ввиду редкости и соответственно недостаточной изученности данного заболевания в настоящее время однозначных ответов на эти вопросы нет.

Заключение

В данном случае, на наш взгляд, правомерно выставить диагноз “проинсулинома”. Какие-либо данные о ее истинной распространенности, встречаемости в рамках синдрома МЭН 1 типа, а также клинические рекомендации (протоколы) по ведению пациентов с проинсулиномой отсутствуют. Как представляется авторам данного клинического наблюдения, крайне важно детально описывать каждое наблюдение нового случая проинсулиномы, поскольку на данный момент неясно, является ли правильным вышеописанное ведение таких пациентов или нет. А ответы на поставленные важные клинические вопросы может дать только доста-

точный массив данных, и в первую очередь описание серии клинических случаев.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Подготовка статьи проведена на личные средства авторов.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Персональные медицинские данные пациентки публикуются с письменного разрешения.

Список литературы

1. Fadini GP, Maran A, Valerio A, et al. Hypoglycemic syndrome in a patient with proinsulin-only secreting pancreatic adenoma (proinsulinoma). *Case Reports Med.* 2011;2011:1-5. doi: 10.1155/2011/930904.
2. Service FJ, Hirsch IB, Mulder JE. Hypoglycemia in adults without diabetes mellitus: Diagnostic approach [Internet]. *UptoDate*. [updated 2015 Aug 04; cited 2015 Aug 21]. Available from: http://www.uptodate.com/contents/hypoglycemia-in-adults-without-diabetes-mellitus-diagnostic-approach?source=search_result&search=hypoglycemia&selectedTitle=1%7E150
3. Эндокринология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. – 752 с. [*Endocrinology. National guidelines. Compact edition. Ed by I.I. Dedov, G.A. Mel'nichenko. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. – 752 p. (In Russ.)*]
4. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(3):709-728. doi: 10.1210/jc.2008-1410.
5. The Endocrine Society's 97th Annual Meeting & Expo. Master Clinician Session: Evaluation and Management of Neuroendocrine Tumors. Gerlof D. Valk A MEN 1 patient with hypoglycemia. [Internet]. *Endosessions*. [cited 2015 Aug 21]. Available from: <http://www.endosessions.org/console/playerr/26123?mediaType=slideVideo&>
6. Эндокринная хирургия / под ред. И.И. Дедова, Н.С. Кузнецова, Г.А. Мельниченко. – М.: Литтерра, 2014. – 344 с. [*Endocrine surgery. Ed by I.I. Dedov, N.S. Kuznetsov, G.A. Mel'nichenko. Moscow: Litterra; 2014. 344 p.*]

Волкова Наталья Ивановна – д.м.н., профессор, проректор по научной работе, заведующая кафедрой внутренних болезней №3, заведующая отделением терапии (эндокринологический профиль коек), ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия.

Поркшеян Мария Игоревна – к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней №3 ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия.

Канаева Саида Алигаджиевна – ординатор-эндокринолог 2 года обучения кафедры внутренних болезней №3 ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия.

Шитова Юлия Сергеевна – студентка 6 курса ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия.

Бельцевич Дмитрий Германович – д.м.н., главный научный сотрудник отдела хирургии ФГБУ “Эндокринологический научный центр” Минздрава России, Москва, Россия.

Петров Роман Валерьевич – к.м.н., врач-онколог отделения общей онкологии ГБУЗ “Городская клиническая больница №5 ДЗ г. Москвы”, Москва, Россия.

Егоров Вячеслав Иванович – д.м.н., профессор, заместитель главного врача по онкологии ГБУЗ “Городская клиническая больница №5 ДЗ г. Москвы”, Москва, Россия.



Поркшеян Мария Игоревна – maria.i.antonenko@gmail.com