

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ РЕДКОЙ НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ ОПУХОЛИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ПРОИНСУЛИН-СЕКРЕТИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТЬЮ



© А.Р. Волкова*, С.В. Дора, Е.Н. Остроухова, А.В. Лискер, Г.В. Семикова, Е.Ю. Демиденко

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

В данной работе представлен клинический случай с описанием гипогликемических состояний с нетипичной симптоматикой у пациентки молодого возраста в раннем послеродовом периоде. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости обнаружено крупное образование в области крючка поджелудочной железы, которое в дальнейшем подтверждено по данным эндо-УЗИ, компьютерной и магнитно-резонансной томографии. Учитывая наличие образования поджелудочной железы, документированной триады Уиппла и данные о гиперинсулинизме, на амбулаторном этапе сложилось представление об инсулиноме. Однако при проведении пробы с 72-часовым голоданием не наблюдалось существенного повышения уровня инсулина и С-пептида. После исключения иных причин гипогликемии заподозрено наличие проинсулиномы. Исследование уровня проинсулина выявило его значительное повышение. Выполнена гастропанкреатодуоденальная резекция. Выявлена высокодифференцированная нейроэндокринная опухоль поджелудочной железы с экспрессией CD56, NSE, синаптофизина и хромогранина А, индекс Ki-67 — около 1%. После хирургического лечения гипогликемические состояния не наблюдались.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: клинический случай; проинсулин; инсулинома; нейроэндокринная опухоль поджелудочной железы; гипогликемия.

A RARE CASE OF PANCREATIC NEUROENDOCRINE TUMOR WITH PROINSULIN SECRETING ACTIVITY

© Anna R. Volkova*, Svetlana V. Dora, Elena N. Ostrouchova, Anna V. Lisker, Galina V. Semikova, Ekaterina U. Demydenko

First Pavlov State Medical University of Saint Petersburg, Saint Petersburg, Russia

This paper presents a clinical case describing hypoglycemic condition with atypical symptoms in a young patient in the early postpartum period. Abdominal ultrasound revealed a large formation in the hook region of the pancreas, which was subsequently confirmed according to endoscopic ultrasound, CT and MRI. The idea of insulinoma was formed according to the presence of pancreatic formation, documented Whipple's triad, and data on hyperinsulinism at the outpatient stage. However, the 72-hour fasting test showed no significant increase in insulin and C-peptide levels. After excluding other causes of hypoglycemia, the patient was suspected of having proinsulinoma, which was confirmed by increased blood proinsulin level. Gastropancreatoduodenal resection was performed. We detected a highly differentiated neuroendocrine pancreatic tumor with the expression of CD56, NSE, synaptophysin and chromogranin A, with a Ki-67 index of about 1%. After surgical treatment, hypoglycemic conditions were not observed.

KEYWORDS: case report; proinsulin; insulinoma; pancreatic neuroendocrine tumor; hypoglycemia.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы (НЭОПЖ) представляют собой гетерогенную группу новообразований, происходящих из островковых клеток, имеющих различную гормональную активность. Инсулинома — наиболее часто встречающаяся опухоль из функционирующих НЭОПЖ, выявляемость оценивается в 1–3 случая на 1 млн населения в год [1]. В отличие от инсулиномы, опухоли, секретирующие проинсулин (проинсулиномы), встречаются крайне редко [2]. Несмотря на то что биологическая активность проинсулина составляет около 5–10% активности инсулина, гормоны имеют сходные физиологические функции [3]. Проинсулин-секретирующие опухоли проявляются симптоматической, подтвержденной лабораторно гипогликемией при нормальном или низком уровне инсулина [4]. Средний возраст пациентов составляет 56,8 года, чаще

опухоли встречаются у женщин (2:1). В большинстве случаев образование доброкачественное, средний диаметр составляет 1,2 см. В 80% случаев опухоли локализируются в теле или хвосте поджелудочной железы. После резекции у большинства пациентов наступает нормализация уровня гормонов [4]. Тактика лечения проинсулиномы и инсулиномы не отличается, но существуют различия в диагностике. Обычно при проведении компьютерной (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) удается визуализировать большинство НЭОПЖ, в то же время ценными дополнениями в диагностике проинсулиномы являются эндо-УЗИ и интраоперационное ультразвуковое исследование (ИОУЗИ) [2]. Лечение диазоксидом и октреотидом может улучшить симптомы при инсулиномах, но их эффективность при проинсулиномах спорна (в некоторых случаях октреотид не улучшает симптомы, а может усугубить гипогликемию) [4, 5].

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

13 ноября 2019 г. в отделение скорой медицинской помощи обратилась пациентка Ш., 38 лет, с жалобами на частые эпизоды гипогликемии до 1,6 ммоль/л, сопровождающиеся чувством голода, потливостью, бледностью, обморочными состояниями с последующей мышечной и выраженной общей слабостью в течение дня. Пациентка находилась в раннем послеродовом периоде. Амбулаторно выполнено УЗИ органов брюшной полости, где было выявлено изоэхогенное образование в проекции крючка поджелудочной железы размерами 2,9×2,0×2,7 см (рис. 1). С подозрением на инсулиному пациентка госпитализирована в эндокринологическое отделение.

Необходимо отметить, что до 38 лет пациентка считала себя абсолютно здоровой, за медицинской помощью не обращалась. В январе 2019 г. впервые, во время подъема по лестнице, возникло пресинкопальное состояние, сопровождающееся потливостью, бледностью, мышечной слабостью. Самочувствие улучшилось спонтанно, уровень гликемии не исследовался. После этого эпизода пациентка по собственной инициативе выполнила МРТ головного мозга (пациентка — врач) — патологии не выявлено. Позже, уже зная о своем диагнозе, пациентка вспомнила о произошедшем с ней ДТП в декабре 2018 г., когда за рулем автомобиля у нее внезапно возникли рассеянность внимания, нарушение зрения и потеря контроля над управлением. Травм и серьезных повреждений выявлено не было.

В феврале 2019 г. наступила вторая, самостоятельная беременность. Во время наблюдения в женской консультации постоянно выявлялась глюкозурия (4,7–5,6 ммоль/л), от проведения перорального глюкозотолерантного теста и консультации эндокринолога пациентка отказалась.

Во время обследования в октябре 2019 г. выявлена гликемия натощак 3,6 ммоль/л (3,5–5,9 ммоль/л). Набор массы тела за период гестации составил 14 кг. 27.10.2019 г. — вторые, срочные роды через естественные родовые пути, ребенок весом 3026 г, здоров. В день выписки из родильного дома, на фоне активной лактации (кормление каждые 4 ч), ощутила слабость, потливость, мужем отмечены бледность, расширение зрачков и спутанность сознания. Вызвана служба СМП, выявлена гликемия 1,8 ммоль/л, внутривенно введен раствор 40% глюкозы, на фоне чего самочувствие улучшилось.

Предложена госпитализация, от которой пациентка отказалась (по причине необходимости грудного вскармливания). В последующие дни отмечалась заторможенность («муж не смог разбудить утром»), неадекватные ответы на вопросы, при приеме сладких напитков самочувствие улучшалось. По показаниям глюкометра (со слов) гликемия от 1,7 до 3,7 ммоль/л на фоне регулярного питания и лактации.



Рисунок 1. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости с образованием в поджелудочной железе.

Ночью 11.11.2019 г. — эпизод потери сознания, врачом СМП выполнена инфузия 40% раствора глюкозы с восстановлением сознания, пациентка вновь от госпитализации отказалась. При амбулаторном обследовании от 12.11.2019 г.: инсулин — 19,5 мкЕД/мл (2,7–10,4), С-пептид — 879 пкмоль/л (260–1730) при уровне глюкозы венозной плазмы 1,7 ммоль/л, уровень кортизола (утренняя точка) — 668 нмоль/л (138–635), хромогранин А — 62,25 мкг/л (<100). После получения результатов обследования 13 ноября 2019 г. пациентка обратилась в отделение скорой медицинской помощи ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

Из анамнеза жизни: наследственность: у отца — Т-клеточная лимфосаркома, у бабушки — сахарный диабет 2 типа. Значимых сопутствующих заболеваний у пациентки выявлено не было.

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования

За время госпитализации проводился круглосуточный мониторинг уровня гликемии каждые 4 ч (табл. 1).

Таблица 1. Гликемический профиль пациентки до начала терапии аналогами соматостатина

Время / Дата	14.11.2019	15.11.2019	16.11.2019	17.11.2019
0:00	3,6	3,2	2,6	3,9
4:00	3,8	3,1	2,7	2,0
8:00	4,4	3,5	3,6	3,3
12:00	4,2	3,2	3,4	2,3
16:00	3,2	2,6	3,9	2,2
20:00	3,6	2,1	1,7	3,5

Таблица 2. Показатели инсулина, глюкозы и С-пептида во время проведения пробы с 72-часовым голоданием

№ образца крови	Глюкоза, ммоль/л	Инсулин, мкМЕ/мл	С-пептид, нг/мл
1	2,6	19,7	2,280
2	2,4	30,79	2,950
3	2,1	14,75	1,490
Референсные значения [6]	<3,0	>3,0	>0,6

Пациентке рекомендовано частое дробное питание с использованием сложных углеводов, сбалансированном содержанием белков, жиров, молочных продуктов.

Исследованы фоновые уровни глюкозы, инсулина, С-пептида натощак: инсулин 6,07 мкМЕ/мл (3,21–16,32), С-пептид — 1,140 нг/мл (0,800–4,200), на фоне гликемии 4,77 ммоль/л. Следует отметить отсутствие повышения уровня инсулина в базальной точке. В дальнейшем в клинической картине фиксировались спонтанные гипогликемические состояния вне связи с физической нагрузкой на фоне частого питания и прекращения лактации (прием каберголина).

Пациентка обследована на предмет поиска иных причин гипогликемических состояний: данных в пользу первичной недостаточности коры надпочечников, синдрома Шихана, синдрома Хирата, хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта, сопровождающихся мальабсорбцией, хронической болезни почек не получено, исключен и синдром множественных эндокринных неоплазий 1 типа (МЭН-1). Использование инсулина или пероральных сахароснижающих препаратов пациентка отрицала. Исследованы скрининговые онкомаркеры (раково-эмбриональный антиген, Са 19–9) — отрицательные.

В условиях реанимации проведена проба с 72-часовым голоданием: проба завершена через 16 ч 25 мин, в связи с лабораторным подтверждением гипогликемии — 1,6 ммоль/л (глюкометр), венозная плазма 2,1 ммоль/л (37,8 мг%), которая купировалась введением 5% раствора глюкозы. Клинические проявления гипогликемии у пациентки отсутствовали. Во взятых пробах крови исследован уровень глюкозы, инсулина, С-пептида (табл. 2).

Согласно рекомендациям, наличие симптомов гипогликемии при концентрации глюкозы в плазме <3,0 ммоль/л (55 мг/дл), инсулина >3,0 мкМЕ/мл (18 пмоль/л), С-пептида >0,6 нг/мл (0,2 нмоль/л) и проинсулина >5,0 пмоль/л свидетельствует об эндогенном гиперинсулизме [6]. Следовательно, несмотря на отсутствие клинических симптомов гипогликемии, лабораторно подтверждено наличие эндогенного гиперинсулизма у данной пациентки.

Начата терапия аналогами соматостатина короткого действия. Однако эпизоды гипогликемий периодически отмечались и на фоне проводимой терапии. На высоте гипогликемии, после подкожного введения октреотида, взят анализ крови на инсулин, С-пептид и глюкозу: инсулин 5,65 мкМЕ/мл, С-пептид 2,500 нг/мл при уровне глюкозы венозной плазмы 2,90 ммоль/л, что свидетельствует о подавлении секреции инсулина под влиянием октреотида.

Поскольку гипогликемические состояния сохранялись на фоне терапии аналогами соматостатина, было принято решение дополнительно исследовать уровень

проинсулина. Так, при очередном возникновении симптомов гипогликемии исследован уровень глюкозы капиллярной крови — 2,7 ммоль/л (3,5–5,56), при этом уровень проинсулина составил 62,2 пмоль/л (3,2–28,0), инсулина — 2,7 мкЕД/мл (2,7–10,4). По данным некоторых исследований, уровень проинсулина более 22 пмоль/л при уровне гликемии 2,5–3,3 ммоль/л обладает 100% специфичностью. Проведение дополнительных исследований (в т. ч. пробы с голоданием) для подтверждения эндогенного гиперинсулизма нецелесообразно [7]. У описанной пациентки выявлено повышение уровня проинсулина более чем в 2 раза при низконормальном уровне инсулина (<3 мкМЕ/мл), что не укладывалось в критерии диагностики инсулиномы. Таким образом, нельзя было исключить наличие у данной пациентки редкой нейроэндокринной опухоли с проинсулиновой активностью — проинсулиномы. Уточнение диагноза не повлияло на дальнейшую тактику ведения пациентки.

С целью топической диагностики и определения хирургического доступа, выполнено эндоскопическое УЗИ: в структуре ткани поджелудочной железы в области крючковидного отростка определяется округлое новообразование изоэхогенной структуры, размерами 3,5×3,2 см; с учетом изоэхогенного характера образования, гиперваскуляризации по эхографическим признакам, образование подозрительно в плане инсулиномы. Диагноз подтвердился данными МРТ (рис. 2) и КТ органов брюшной полости.

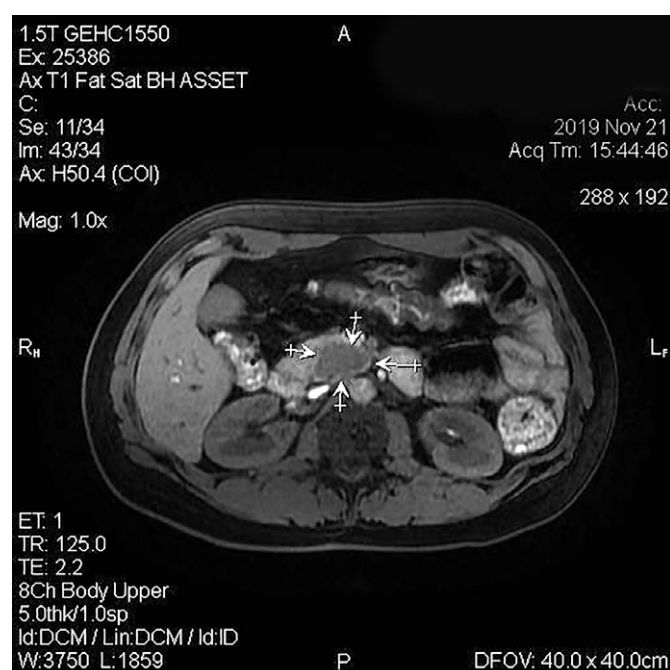


Рисунок 2. Магнитно-резонансная томография органов брюшной полости с контрастным усилением. Стрелками показано образование в поджелудочной железе.

Принимая во внимание размер и локализацию образования (оттеснение вирсунгова протока), выполнение энуклеации образования не представлялось возможным. Оптимальным вариантом при данной топографии опухоли избрана панкреатодуоденальная резекция. До проведения операции продолжалась терапия аналогами соматостатина. 03.12.2019 г. в плановом порядке выполнена гастропанкреатодуоденальная резекция. При исследовании операционного материала выявлена опухоль головки поджелудочной железы диаметром 2,2 см в тонкой фиброзной капсуле. При гистологическом исследовании подтверждена морфологическая картина аденомы поджелудочной железы преимущественно солидного строения, с аденоматозным и ангиоматозным компонентами, с очаговыми кровоизлияниями и формированием мелких кист в центре. По результатам иммуногистохимического исследования с помощью тест-системы Bond Polymer Refine Detection была выявлена экспрессия CD56, NSE, синаптофизина и хромогранина А клетками островков Лангерганса и опухолевыми клетками; доля Ki-67-позитивных клеток — около 1%. Определение инсулина и проинсулина проводилось методом иммунофенотипирования. Содержание инсулина и проинсулина не обнаружено, что может быть обусловлено ускоренной экскрецией инсулина и проинсулина из опухолевых клеток.

Пациентка наблюдалась в течение 3 нед послеоперационного периода; симптомы гипогликемии не рецидивировали. Данных за развитие сахарного диабета не получено (С-пептид от 18.12.19 — 1,740 нг/мл (0,800–4,200)). Рекомендовано наблюдение онколога по месту жительства.

ОБСУЖДЕНИЕ

На примере данного клинического случая продемонстрирована неспецифичность симптомов гипогликемии, что, в свою очередь, затрудняет своевременную диагностику заболевания.

Нередким вариантом клинической картины при проинсулиноме является отсутствие классических адренергических симптомов гипогликемии, что и наблюдалось

у описанной пациентки [8]. Как показывает данный клинический случай, дифференциальная диагностика синдрома гипогликемии затруднительна. В данном случае диагностически важным оказалось повышение уровня проинсулина при отсутствии значимого повышения уровня инсулина и С-пептида.

В настоящее время не существует клинических рекомендаций по ведению таких пациентов, поэтому нам представилось важным детально описать клинический случай проинсулин-секретирующей опухоли. Также открытым остается вопрос динамического наблюдения пациентов с проинсулиномой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проинсулинома — редко встречающаяся, преимущественно доброкачественная нейроэндокринная опухоль поджелудочной железы с проинсулиновой активностью [3].

Данный клинический случай показывает, что диагностика органических причин гипогликемии, при отсутствии повышения уровней инсулина и С-пептида, может быть затруднительной, однако дополнительное исследование проинсулина в крови позволит уточнить диагноз. Нетипичной оказалась и локализация опухоли, которая была расположена в толще ткани головки поджелудочной железы. Тактика хирургического лечения была продиктована особенностями локализации опухоли и оказалась радикальной с учетом гистохимической характеристики образования.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Согласие пациента. Медицинские данные опубликованы с письменного согласия пациента.

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

Участие авторов. Все авторы внесли существенный вклад в написание, редактирование и подготовку статьи, прочли и одобрили итоговую версию до публикации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Бельцевич Д.Г. Согласительные рекомендации ENETS (Европейское общество по нейроэндокринным опухолям) по ведению больных с нейроэндокринными опухолями ЖКТ: функционирующие нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы // Эндокринная хирургия. — 2012. — Т. 6. — №3. — С. 8–40. [Beltsevich DG. ENETS consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms of the digestive system. *Endocrine Surgery*. 2012;6(3):8–40. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/2306-3513-2012-3-8-40>
- Murtha TD, Lupsa BC, Majumdar S, et al. A Systematic Review of Proinsulin-Secreting Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *J Gastrointest Surg*. 2017;21(8):1335–1341. doi: <https://doi.org/10.1007/s11605-017-3428-8>
- de Herder WW, Niederle B, Scoazec J-Y, et al. Well-Differentiated Pancreatic Tumor/Carcinoma: Insulinoma. *Neuroendocrinology*. 2006;84(3):183–188. doi: <https://doi.org/10.1159/000098010>
- Piovesan A, Pia A, Visconti G, et al. Proinsulin-secreting neuroendocrine tumor of the pancreas. *J Endocrinol Invest*. 2003;26(8):758–761. doi: <https://doi.org/10.1007/BF03347360>
- Gama R, Marks V, Wright J, Teale JD. Octreotide exacerbated fasting hypoglycaemia in a patient with a proinsulinoma; the glucostatic importance of pancreatic glucagon. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995;43(1):117–120. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1995.tb01901.x>
- 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: <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1410>
- Юкина М.Ю., Нуралиева Н.Ф., Трошина Е.А., и др. Гипогликемический синдром (инсулинома): патогенез, этиология, лабораторная диагностика. Обзор литературы (часть 1) // Проблемы эндокринологии. — 2017. — Т. 63. — №4. — С. 245–256. [Yukina MY, Nuralieva NF, Troshina EA, et al. The hypoglycemic syndrome (insulinoma): pathogenesis, etiology, laboratory diagnosis (review, part 1). *Problems of Endocrinology*. 2017;63(4):245–256. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl2017634245-256>
- Волкова Н.И., Поркшеян М.И., Канаева С.А., и др. Клинический случай редкой нейроэндокринной опухоли поджелудочной железы — проинсулиномы // Эндокринная хирургия. — 2015. — Т. 9. — №4. — С. 26–31. [Volkova NI, Porksheyan MI, Kanayeva MA, et al. Clinical case of rare neuroendocrine tumor of pancreas — proinsulinoma. *Endocrine surgery*. 2015;9(4):26–31. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/serg2015426-31>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Волкова Анна Ральфовна**, д.м.н., профессор [Anna R. Volkova, MD, PhD, Professor]; адрес: 198218, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8 [address: 6/8, Lva Tolstogo street, St. Petersburg, 198218, Russian Federation]; телефон: 89213342963; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5189-9365>; eLibrary SPIN: 4007-1288; e-mail: volkovaa@mail.ru

Дора Светлана Владимировна, к.м.н., доцент [Svetlana V. Dora, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8249-6075>; eLibrary SPIN: 9845-0065; e-mail: doras2001@mail.ru

Остроухова Елена Николаевна, к.м.н., доцент [Elena N. Ostrouchova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6542-7959>; eLibrary SPIN: 4103-7025; e-mail: elenikos9@gmail.com

Лискер Анна Владимировна [Anna V. Lisker, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4295-1202>; eLibrary SPIN: 3688-1505; e-mail: a.lisker@mail.ru

Семикова Галина Владимировна [Galina V. Semikova, MD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0791-4705>; eLibrary SPIN: 4534-0974; e-mail: semikovagv@yandex.ru

Демыденко Екатерина Юрьевна, клинический ординатор [Ekateryna U. Demydenko, medical resident]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0993-1384>; eLibrary SPIN: 5968-4870; e-mail: ek.dem1209@gmail.com

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 04.03.2020. Одобрена к публикации: 16.06.2020.

ЦИТИРОВАТЬ:

Волкова А.Р., Дора С.В., Остроухова Е.Н., Лискер А.В., Демыденко Е.Ю., Семикова Г.В. Клиническое наблюдение редкой нейроэндокринной опухоли поджелудочной железы с проинсулин-секретирующей активностью // *Эндокринная хирургия* — 2020. — Т. 14. — №2. — С. 16-20. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12342>

TO CITE THIS ARTICLE:

Volkova AR, Dora SV, Ostrouchova EN, Lisker AV, Demydenko EU, Semikova GB. A rare pancreatic neuroendocrine tumor with proinsulin-secreting activity. *Endocrine surgery*. 2019;14(2): 16-20. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12342>