

Insulinoma

วทันญ พาราพิบูลย์, พ.บ.*
ชวศักดิ์ กนกกันทพงษ์, พ.บ.*

Insulinoma เป็นเนื้องอก neuroendocrine ที่พบได้บ่อยและเป็นสาเหตุที่สำคัญของภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำในผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นเบาหวาน เนื่องจากมี endogenous hyperinsulinemia ที่สร้างจากเนื้องอกของ pancreatic islet cell โดยมีรายงานผู้ป่วยครั้งแรกในปี ค.ศ.1927⁽¹⁾ ส่วนใหญ่ของ insulinoma เป็นเนื้องอกชนิดไม่ร้ายแรงและประมาณร้อยละ 5.8 ที่เป็นเนื้องอกชนิดร้ายแรง⁽²⁾

อุบัติการณ์

อุบัติการณ์ก่อนข้างต่ำ รายงานจากสหรัฐอเมริกา พบ 1 รายต่อประชากร 250,000 คนต่อปี พบในวัยกลางคนมากกว่าช่วงอายุอื่น อายุเฉลี่ย 47 ปี ร้อยละ 59 เป็นเพศหญิง ร้อยละ 7.6 ของผู้ป่วยพบร่วมกับ Multiple endocrine neoplasia type I (MEN I) และในกลุ่ม MEN I พบใน ผู้ป่วยอายุน้อยเฉลี่ยที่ 25 ปี⁽²⁾

อาการและอาการแสดง

อาการของภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ ประกอบด้วยอาการทาง neuroglycopenic และ autonomic อาการ neuroglycopenic ได้แก่ พฤติกรรมเปลี่ยนแปลง อ่อนเพลีย สับสน ชัก หมดสติ จนอาจเสียชีวิตได้ ส่วนอาการทาง autonomic ได้แก่ หัวใจเต้น มือสั่น เหงื่อออก หนาวตามร่างกาย⁽³⁾ การวินิจฉัยต้องครบเกณฑ์ของ whipple triad⁽⁴⁾ คือ มีอาการของน้ำตาลในเลือดต่ำ น้ำตาลในเลือดต้องน้อยกว่า 45 mg/dL และอาการดังกล่าวหายไปหลังจากให้น้ำตาลเข้าเส้นเลือด

น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นเป็นอาการที่พบได้ประมาณร้อยละ 18 ของผู้ป่วย⁽⁵⁾ ผู้ป่วยส่วนใหญ่กลับมาโรงพยาบาลด้วยอาการน้ำตาลต่ำอีกหลายครั้งและอาจวินิจฉัยว่าเป็นภาวะช้ำเนื่องจากแพทย์ไม่ได้คิดถึงภาวะนี้⁽⁶⁾

* กลุ่มงานอายุกรรม โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา จ.นครราชสีมา 30000

เนื้องอกเกือบทั้งหมดของ insulinoma ขนาดก้อนจะเล็กกว่า 2 เซนติเมตร โดยขนาดก้อนไม่สัมพันธ์กับความรุนแรงของอาการน้ำตาลในเลือดต่ำ มักไม่พบอาการของก้อนเนื้องอกไปเบียดอวัยวะข้างเคียงหรือคลำได้ก้อนที่หน้าท้อง⁽⁷⁾

การวินิจฉัย

ขณะที่ร่างกายมีภาวะน้ำตาลในเลือดน้อยกว่า 40 mg/dL ไม่ว่าจะเกิดขึ้นเองหรือกระตุ้นให้เกิดโดยการทดสอบอดอาหาร 72 ชั่วโมง ระดับฮอร์โมนอินซูลินในเลือดจะต้องต่ำกว่า 6 IU/ml แต่ในผู้ป่วย insulinoma ขณะที่น้ำตาลในเลือดน้อยกว่า 45 mg/dL ระดับฮอร์โมนอินซูลินในเลือดยังคงเท่ากันหรือสูงกว่า 6 IU/ml ซึ่งแสดงว่าร่างกายไม่สามารถยับยั้งการหลั่งฮอร์โมนอินซูลินได้ ในอดีตมีการใช้ค่าสัดส่วนระหว่างฮอร์โมนอินซูลินต่อน้ำตาลกลูโคสในเลือด เพื่อช่วยในการวินิจฉัย พบว่าไม่มีความแม่นยำเพียงพอ⁽⁸⁾

ระดับ C-peptide ในเลือดที่มีค่าสูงกว่า 0.2 nmol/L ในระหว่างที่มีน้ำตาลในเลือดน้อยกว่า 40 mg/dL บ่งว่าฮอร์โมนอินซูลินในเลือดที่สูงมาจาก endogenous insulin สามารถช่วยในการวินิจฉัย insulinoma และสามารถแยกผู้ป่วยที่มีภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำจาก exogenous insulin ออกไปได้⁽⁹⁾

การวินิจฉัยแยกโรค

1. Non islet cell tumor ได้แก่ hepatoma, adrenocortical tumor, carcinoid tumor อาจมีอาการน้ำตาลในเลือดต่ำในผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นโรคเบาหวาน เกิดจากสาร Insulin-like Growth factor (IGF) ที่สร้างจากก้อนเนื้องอก โดยที่ฮอร์โมนอินซูลินในเลือดจะต่ำในช่วงที่มีน้ำตาลในเลือดต่ำ

2. Insulinoma อาจพบร่วมกับ MEN I โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยอายุน้อย ซึ่งเป็น autosomal dominant

disease โดยมีอวัยวะอื่นที่ผิดปกติร่วมด้วย คือ parathyroid hyperplasia ทำให้เกิดภาวะ hyperparathyroid, prolactinoma และ pancreatic islet อื่นๆ เช่น gastrinoma, VIPoma เป็นต้น การชักประวัติครอบครัวและค้นหาภาวะ hyperparathyroid จะช่วยวินิจฉัยแยกโรคนี้ได้

3. ยา ได้แก่

- sulfonylurea ผู้ป่วยที่ได้ยากลุ่ม sulfonylurea เช่น glibenclamide, glipizide ซึ่งทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดต่ำแต่ฮอร์โมนอินซูลินในเลือดและ c-peptide จะสูง เพราะเป็น endogenous insulin ซึ่งคล้ายคลึงกับภาวะ insulinoma แต่สามารถแยกภาวะนี้ออกไปได้ ถ้ามีประวัติกินยากลุ่มนี้ หรือส่งตรวจระดับยาในเลือดและปัสสาวะ

- exogenous insulin ซึ่งจะมีระดับ c-peptide ที่ต่ำ และมีประวัติได้รับยาอินซูลินชัดเจน

- quinine, quinidine ในการใช้รักษามาลาเรีย, pentamidine ในการใช้รักษา pneumocystis pneumonia, methimazole ซึ่งเป็นยาที่มี thiol group ใช้ในการรักษา hyperthyroidism ยาเหล่านี้สามารถทำให้น้ำตาลในเลือดต่ำได้ การชักประวัติเรื่องยาที่ได้รับ และโรคที่ผู้ป่วยเป็นอยู่สามารถแยกสาเหตุนี้ออกไปได้

4. Critical illness เช่น severe sepsis, renal failure, congestive heart failure, hepatic failure ซึ่งเป็นสาเหตุของภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำได้ในผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวอยู่เดิม

ยังมีสาเหตุอื่น ๆ ของภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ ซึ่งอาจแยกเป็นคนปกติ ผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวอยู่ก่อน และผู้ป่วยที่นอนในโรงพยาบาล ดังตารางที่ 1⁽⁸⁾

การตรวจทางรังสีวิทยา

ส่วนใหญ่ของ insulinoma มีก้อนเดียวขนาดเล็กกว่า 2 เซนติเมตร ประมาณร้อยละ 10 พบหลายก้อน มักพบร่วมกับ MEN I⁽⁷⁾ เนื่องจากก้อนมีขนาดเล็ก การตรวจอัลตราซาวด์ผ่านทางหน้าท้องมีรายงานสามารถพบก้อน

ตารางที่ 1 Clinical Classification of Hypoglycemic Disorders

Healthy-appearing patient

No coexisting disease

Cause or predisposing condition

Drugs

Ethanol

Salicylates

Quinine

Haloperidol

Insulinoma

Factitious hypoglycemia induced by insulin

Intense exercise

Ketotic hypoglycemia

Coexisting disease under treatment

Cause or predisposing condition

Drugs

Dispensing error

Disopyramide

Beta-adrenergic-blocking agents

Drugs containing sulfhydryl or thiol

autoimmune insulin syndrome

Ackee-fruit poisoning and under nutrition

Ill-appearing patient

Cause or predisposing condition

Drugs

Pentamidine for pneumocystis pneumonia

Trimethoprim-sulfamethoxazole and renal failure

Propoxyphene and renal failure

Quinine for cerebral malaria

Quinidine for malaria

Topical salicylates and renal failure

Illness or condition

Small size for gestational age in infants

Beckwith-Wiedemann syndrome

Erythroblastosis fetalis

Hyperinsulinemia in infants due to maternal diabetes

Glycogen storage disease

Defects in amino acid and fatty acid metabolism

Reye's syndrome

Cyanotic congenital heart disease

Hypopituitarism

Isolated growth hormone deficiency

Isolated corticotropin deficiency

Addison's disease

Galactosemia

Hereditary fructose intolerance

Carnitine deficiency

Defective type 1 glucose transporter in the brain

Acquired severe liver disease

Large non-beta-cell tumor

Sepsis

Renal failure

Congestive heart failure

Lactic acidosis

Starvation

Anorexia nervosa

Surgical removal of pheochromocytoma

Insulin-antibody hypoglycemia

Hospitalized patient

Cause or predisposing condition

Hospitalization for a predisposing illness

Total parenteral nutrition and insulin therapy

Interference of cholestyramine with glucocorticoid absorption

Shock

สูงสุดได้เพียงร้อยละ 60 ของผู้ป่วยทั้งหมด⁽¹⁰⁾ การศึกษาการตรวจทางรังสีวิทยาก่อนการผ่าตัดของ National Institute of Health พบว่าการตรวจอุลตราซาวด์ การเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ การตรวจแม่เหล็กไฟฟ้าและ angiography visualized tumor สามารถพบก้อนเนื้องอก

ได้เพียงร้อยละ 26, 17, 25 และ 35 ตามลำดับ⁽¹¹⁾

ในรายที่มีปัญหาในการวินิจฉัยหาตำแหน่งของก้อนเนื้องอก มีรายงานการใช้ arterial stimulation and hepatic venous sampling (ASVS) technique โดยฉีด intra-arterial calcium เพื่อไปกระตุ้นให้ insulinoma หลั่ง

ฮอร์โมนอินซูลินออกมาแต่ไม่มีผลกระตุ้น Beta cell ที่ปกติและวัดระดับฮอร์โมนอินซูลินในเลือดที่ right hepatic vein มีรายงานความไวสูงถึงร้อยละ 96⁽¹²⁾

ถึงแม้การตรวจทางรังสีวิทยาจะไม่พบก้อน insulinoma ก่อนการผ่าตัด ศัลยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญสามารถคลำพบก้อนได้ระหว่างผ่าตัดเกือบทั้งหมดและสามารถผ่าตัดก้อนนี้ออกออกได้⁽¹³⁾

การรักษา

การผ่าตัดเอาก้อนเนื้องอกออกเป็นการรักษาที่ดีที่สุด อาจตัดออกเฉพาะก้อนเนื้องอก, partial distal pancreatectomy, Whipple operation หรือ total pancreatectomy ขึ้นอยู่กับตำแหน่งของก้อนและประสิทธิภาพของศัลยแพทย์ ผลการรักษาโดยการผ่าตัดส่วนใหญ่จะหายขาดจากอาการน้ำตาลในเลือดต่ำ ส่วนน้อยที่ยังคงมี persistent hypoglycemia ซึ่งมักพบว่าเป็น malignant insulinoma หรือเป็น multiple tumor อุบัติการณ์ของการกลับเป็นซ้ำ โดยเฉลี่ยอยู่ที่ร้อยละ 5 และ 7 ที่ระยะเวลา 10 และ 20 ปี แต่ในกลุ่ม MEN I อุบัติการณ์ของการกลับเป็นซ้ำจะสูงถึงร้อยละ 21 ที่ 10 ปี⁽²⁾

การรักษาโดยใช้ยา ใช้กรณีที่ผู้ป่วยไม่พร้อมผ่าตัด หรือ ไม่สามารถหาตำแหน่งก้อนเนื้องอกได้ชัดเจนในก่อนหรือระหว่างการผ่าตัด โดยจุดมุ่งหมายของการรักษาด้วยยา คือ ป้องกันภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ ยานี้ได้รับประทานที่นำมาใช้และมีข้อมูลมากที่สุดคือ diazoxide ซึ่งเป็นยาลดความดันในกลุ่ม nondiuretic benzothiadiazine derivative ที่มีผลข้างเคียงทำให้เกิดภาวะ reversible hyperglycemia จากการยับยั้งการหลั่งฮอร์โมนอินซูลินและได้นำมาใช้ในผู้ป่วย insulinoma ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1963⁽¹⁴⁻¹⁶⁾ ผลข้างเคียงของยาที่สำคัญได้แก่ ชนคกเกลือกั่งในร่างกายและบวมจำเป็นต้องใช้ร่วมกับยาขับปัสสาวะอาจเป็น loop diuretics หรือ thiazide ที่สามารถลดอาการบวมลงได้ มีรายงานการใช้ยา

diazoxide ได้ผลดีในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม 1 ราย⁽¹⁷⁾ นอกจากนี้ diazoxide ยังมีรายงานการใช้ยา phenytoin และ verapamil ใช้ได้ผลในผู้ป่วย insulinoma^(18,19)

Somatostatin analogue เป็นยากลุ่มใหม่ที่สามารถใช้รักษา insulinoma ได้ผลดี⁽²⁰⁻²³⁾ ออกฤทธิ์ในการลดการหลั่งฮอร์โมนอินซูลินจากก้อนเนื้องอกแต่มีรายงานการใช้ยานี้ทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำมากขึ้นได้ เนื่องจากยานี้มีผลต่อ counter regulatory hormone ที่ควบคุมระดับน้ำตาล⁽²⁴⁾

สรุป

ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำเป็นภาวะฉุกเฉินทางอายุรศาสตร์ที่พบได้บ่อย ซึ่งส่วนใหญ่พบในผู้ป่วยเบาหวานแต่ควรต้องระวังภาวะนี้จากเนื้องอก insulinoma โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่ไม่เป็นเบาหวานและเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำหลาย ๆ ครั้ง

เอกสารอ้างอิง

1. Wilder RM, Allan FH, Power MH, Robertson HE. Carcinoma of the islets of the pancreas: Hyperinsulinism and hypoglycemia. JAMA 1927; 89: 348-55.
2. Service FJ, McMahon MM, O'Brien PC, Ballard DJ. Functioning insulinoma-incidence, recurrence, and long-term survival of patients: a 60-year study. Mayo Clin Proc 1991; 66: 711-19.
3. Dizon AM, Kowalyk S, Hoogwerf BJ. Neuroglycopenic and other symptoms in patients with insulinomas. Am J Med 1999; 106: 307-10.
4. Whipple AO. The surgical therapy of hyperinsulinism. J Int Chir 1938; 3: 237-76.
5. Harrington MG, McGeorge AP, Ballantyne JP, Beastall G. A prospective survey for insulinomas in a neurology department. Lancet 1983; 1: 1094-5.
6. Graves TD, Gandhi S, Smith SJ, Sisodiya SM, Conway

- GS. Misdiagnosis of seizures: insulinoma presenting as adult-onset seizure disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1091-2.
7. Service FJ, Dale AJ, Elveback LR, Jiang NS. Insulinoma: clinical and diagnostic features of 60 consecutive cases. *Mayo Clin Proc* 1976; 51: 417-29.
8. Service FJ. Hypoglycemic disorders. *N Engl J Med* 1995; 332: 1144-52.
9. Service FJ, O'Brien PC, McMahon MM, Kao PC. C-peptide during the prolonged fast in insulinoma. *Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 655-9.
10. Modlin IM, Tang LH. Approaches to the diagnosis of gut neuroendocrine tumors: the last word (today). *Gastroenterology* 1997; 112: 583-90.
11. Doherty GM, Doppman JL, Shawker TH, Miller DL, Eastman RC, Gorden P, et al. Results of a prospective strategy to diagnose, localize, and resect insulinomas. *Surgery* 1991; 110: 989-96.
12. Wiesli P, Brandle M, Schmid C, Krahenbuhl L, Furrer J, Keller U, et al. Selective arterial calcium stimulation and hepatic venous sampling in the evaluation of hyperinsulinemic hypoglycemia: potential and limitations. *J Vasc Interv Radiol* 2004; 15: 1251-6.
13. Starke AA, Frilling A, Becker H, Roher HD, Berger M. Are CAT-scans necessary for preoperative localization of insulinomas?. *Eur J Med* 1992; 1: 411-3.
14. Marks V, Rose FC, Samols E. Hyperinsulinism due to metastasizing insulinoma: treatment with diazoxide. *Proc R Soc Med* 1965; 58: 577-8.
15. Gill GV, Rauf O, MacFarlane IA. Diazoxide treatment for insulinoma: a national UK survey. *Postgrad Med J* 1997; 73: 640-1.
16. Goode PN, Farndon JR, Anderson J, Johnston ID, Morte JA. Diazoxide in the management of patients with insulinoma. *World J Surg* 1986; 10: 586-92.
17. Shaer AJ. Management of hyperinsulinemia with diazoxide in an elderly hemodialysis patient. *Nephron* 2001; 89: 337-9.
18. Cohen MS, Bower RH, Fidler SM, Johnsonbaugh RE, Sode J. Inhibition of insulin release by diphenylhydantoin and diazoxide in a patient with benign insulinoma. *Lancet* 1973; 1: 40-1.
19. Imanaka S, Matsuda S, Ito K, Matsuoka T, Okada Y. Medical treatment for inoperable insulinoma: clinical usefulness of diphenylhydantoin and diltiazem. *Jpn J Clin Oncol* 1986; 16: 65-71.
20. von Eyben FE, Grodum E, Gjessing HJ, Hagen C, Nielsen H. Metabolic remission with octreotide in patients with insulinoma. *J Intern Med* 1994; 235: 245-8.
21. Longnecker SM. Remission of symptoms of chemotherapy-refractory metastatic insulinoma using octreotide. *Drug Intell Clin Pharm* 1988; 22: 136-8.
22. Tanaka Y, Funahashi H, Imai T, Naruse T, Suzumura K, Oda Y. The effectiveness of administering a minimal dose of octreotide long-term prior to surgery for insulinoma: report of a case. *Surg Today* 2000; 30: 541-3.
23. Craig CE, Gallen IW. Possible functional regression of insulinoma with prolonged octreotide. *Postgrad Med J* 2002; 78: 623-4.
24. Stehouwer CD, Lems WF, Fischer HR, Hackeng WH, Naafs MA. Aggravation of hypoglycemia in insulinoma patients by the long-acting somatostatin analogue octreotide (Sandostatin). *Acta Endocrinol (Copenh)* 1989; 121: 34-40.