

Ekstrapankreatisk tumorinduceret hypoglykæmi

Reservelæge Rasmus Rabøl, 1. reservelæge Jan Frystyk Nielsen, professor Preben Kirkegaard, afdelingslæge Anne Mellon Mogensen & overlæge Klaus Johansen

Storstrøms Sygehus, Medicinsk afdeling, Århus Universitetshospital, Medicinsk Forskningslaboratorium, Klinisk Institut og Medicinsk Afdeling M, H:S Rigshospitalet, Patologiafdeling PA, og Kirurgisk Gastroenterologisk Klinik CTX

Ekstrapankreatisk tumorinduceret hypoglykæmi forekommer yderst sjældent. Det drejer sig ofte om mesenkymale tumorer eller lymfomer, der producerer store mængder *insulin-like growth factor II* (IGF II), som har insulinlignende virkning. Vi beskriver en patient med fasthypoglykæmi forårsaget af en sjælden mesenkymal tumor, der udgik fra leveren [1]. Den producerede excessive mængder IGF-II.

Sygehistorie

En 53-årig tidligere rask mand kom gående ind i modtagelsen på sygehuset. Hustruen havde fundet ham rodende og sorttalende. Patienten havde haft en lignende episode nogle dage før, men symptomerne forsvandt efter morgenmaden. Hverken patienten eller familiemedlemmerne var i behandling med antidiabetisk medicin. Kapillært blodglukose var ved ankomsten 1,8 mmol/l. Patienten klarede op under infusion af glukose. Han kunne herefter oplyse, at han det seneste halve årstid havde følt sig alment utilpas og irriteret om natten, men sløv om morgenen, hvor han ofte havde voldsom svedtendens og hjertebanken. Symptomerne aftog efter morgenmaden. De seneste måneder forud for indlæggelsen havde patienten været meget træt og utilsigtet tabt ca. 5 kg i vægt. Han havde fået tiltagende maveomfang og kraftig hårvækst på krop og ekstremiteter og havde bemærket vækst af næsen og området ved kæbevinklerne. Ved en klinisk undersøgelse fandtes en stor udfyldning, som nåede en håndsbredde under højre kurvatur.

Serumkoncentrationerne af insulin, C-peptid og proinsulin var suppresserede (**Tabel 1**). De totale (frit plus bundet) serumkoncentrationer af IGF-I og IGF-II lå inden for referenceområderne, mens de frie serumkoncentrationer af IGF-I og IGF-II var forhøjede, og især frit IGF-II var kraftigt forhøjet. Koncentrationen af væksthormon var lav. Ved en computertomografi (CT) sås en stor tumor i venstre leverlap. Der blev ikke fundet tegn på dissemineret sygdom. Histologien baseret på en grovnbalsbiopsi viste en benign mesenkymal tumor af leiomyomatøs type.

Patienten blev overflyttet til H:S Rigshospitalet, hvor der blev foretaget hemihepatektomi. Man fandt hele venstre leverlap omdannet til en velafgrænset, kuglerund fast tumor. Hele tumoren, der vejede 3,6 kg, blev fjernet. Der var ikke makroskopisk tegn på metastasering. En mikroskopi viste efter markørfarvninger, at det drejede sig om en mesenkymalt derivedet, benign, fibrøs tumor og hverken et leiomyom eller en gastrointestinal tumor. Resultatet af markørundersøgelse for chromogranin, CD56, insulin og adrenokortikotrop hormon var på nær CD56 negative. Kort efter operationen var patienten i velbefindende uden hypoglykæmiske anfald, hirsutismen forsvandt og ansigtstrækkene normaliseredes.

Diskussion

Lav koncentration af blodglukose ved ekstrapankreatisk tumorinduceret hypoglykæmi skyldes tumorens produktion af IGF-II, der har insulinlignende aktivitet. IGF-II krydsreagerer med høj affinitet med både IGF-I-receptoren og insulinreceptoren, og man antager, at IGF-II's hypoglykæmiske effekt skyldes krydsreaktion med en af disse receptorer.

Ekstrapankreatisk tumorinduceret hypoglykæmi er karakteriseret ved fasthypoglykæmi, suppresseret seruminsulin, C-peptid og proinsulin og solid ekstrapankreatisk tumor. Serumkoncentrationen af frit IGF-II er ofte forhøjet, og dette fund synes at være en stærk diagnostisk markør for ekstrapankreatisk tumorinduceret hypoglykæmi. Koncentrationen af serum-total-IGF-II er sædvanligvis normal eller nedsat.

Koncentrationerne af frit IGF-I og -II i patientens serum var markant forhøjede, mens serumkoncentrationen af total IGF-I og II var inden for referenceområdet. Normalt udgør frit IGF-I og -II kun omkring 0,5% af den cirkulerende IGF-koncentration. Hos patienter med ekstrapankreatisk tumorinduceret hypoglykæmi udgør de relative koncentrationer af frit IGF-II en langt højere andel. Koncentrationen af frit IGF-I i serum var også forhøjet. Man må antage, at den øgede kon-

Tabel 1. Laboratoriedata.

Fasteværdier	Præoperativt	Tre uger postoperativt	Referenceområde
Blodglukose (mmol/l)	3,1	6,1 ^a	<6,1
Serum (S)-C-peptid (pmol/l)	32	690 ^a	200-700
S-insulin (pmol/l)	< 5	42 ^a	5,0-69
S-proinsulin (pmol/l)	1,7	10 ^a	2,1-13
S-væksthormon (µg/l)	0,03	0,08	–
S-frit <i>insulin-like growth factor</i> (IGF)-II (µg/l)	56,16	0,59	0,59-2,87
S-frit IGF-I (µg/l)	7,63	0,25	0-0,92
S-total IGF-I (µg/l)	214	149	55-220
S-total IGF-II (µg/l)	882	860	380-1051

a) Fire måneder postoperativt.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | AKADEMISKE AFHANDLINGER

centration af IGF-II ved kompetitiv binding til de IGF-bindende proteiner kan udkonkurrere og dermed frigøre IGF-I [2]. Patienten fik akromegaloide ansigtstræk. Der foreligger en kasuistik om udvikling af akromegaloide ansigtstræk hos en patient med ekstrapancreatisk tumorinduceret hypoglykæmi med en serum total IGF-I-koncentration, som lå lavt i referencområdet [3]. Vor patient havde en normal koncentration af total IGF-I, mens frit IGF-I præoperativt var på niveau med, hvad der ses ved aktiv akromegali. Postoperativt normaliseredes frit IGF-I, og samtidig svandt de akromegaloide træk. Det forhøjede niveau af frit IGF-I præoperativt har sandsynligvis medvirket til udviklingen af såvel hypoglykæmi som de akromegaloide træk.

Histologien viste en benign, solid, fibrøs tumor, sandsynligvis derivet fra vaskulært endotel [4]. Disse tumorer angives at have et benignt forløb med en vis risiko for lokalt recidiv og metastasering ved ikke-radikal fjernelse [5].

Ekstrapancreatisk tumorinduceret hypoglykæmi skyldes i over halvdelen af tilfældene enten fibrosarkom, rabdomyosarkom, leiomyosarkom, mesoteliom og hæmangiopericytom. En mindre andel udgøres af retroperitoneale maligne fibrose histiocytomer. Kirurgisk behandling med komplet fjernelse af tumor er som regel kurativ. Behandling med glukokortikoid, væksthormon og glukagon er palliativ i de tilfælde, hvor tumoren ikke kan fjernes kirurgisk. Måling af frit IGF-II kan anvendes til diagnose, screening for recidiv efter kirurgi og til monitorering under palliativ behandling.

Korrespondance: *Klaus Johansen*, Medicinsk Afdeling, Storstrøms Sygehus, DK-4800 Nykøbing Falster. E-mail: klausjoh@dadlnet.dk

Antaget: 31. marts 2005
Interessekonflikter: Ingen angivet

Taksigelse: Tak til overlæge *B.M. Egense*, Røntgenafdelingen, Storstrøms Sygehus, for beskrivelse af computertomografi af abdomen.

Litteratur

- Chithrithi M, Jaibaji M, Vandermolen R. Solitary fibrous tumor of the liver with presenting symptoms of hypoglycaemia. *Am Surg* 2004;70:291-3.
- Frystyk J, Skjærbaek C, Zapf J et al. Increased levels of circulating free insulin-like growth factors in patients with non-islet cell tumour hypoglycaemia. *Diabetologia* 1998;41:589-94.
- Trivedi N, Mithal A, Sharma AK et al. Non-islet cell tumour induced hypoglycaemia with acromegaloïd facial and acral swelling. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;42:433-5.
- Neeff H, Obermaier R, Technau-Ihling K et al. Solitary fibrous tumour of the liver: case report and review of the literature. *Langenbecks Arch Surg* 2004;389:293-8.
- Kageyama K, Moriyama T, Hizuka N et al. Hypoglycemia associated with big insulin-like growth factor II produced during development of malignant fibrous histiocytoma. *Endocrine J* 2003;50:753-8.

> AKADEMISKE AFHANDLINGER

Læge Ann Christine Lyngberg:

Migraine and tension-type headache: prevalence, incidence, prognosis and impact

Ph.d.-afhandling

Forf.s adresse: Beldringevej 12, DK-2700 Brønshøj.
E-mail: ann@dadlnet.dk
Forsvaret finder sted den 7. februar 2006 kl. 14.00, Festsalen Nord, Amtssygehuset i Glostrup, Nordre Ringvej, Glostrup.
Bedømmere: Mag.scient.soc. *Elsebeth Lyngbe, Lars Jacob Stovner*, Norge, og *Tage Søndergaard Kristensen*.
Vejledere: *Rigmor Jensen, Birthe Krogh Rasmussen* og *Torben Jørgensen*.

Cand.scient.Jesper Graakjær:

Intracellulær telomerlængdedynamik i humane celler

Ph.d.-afhandling



Forf.s adresse: Department of Cell Biology, UT Southwestern Medical Center, 5323 Harry Hines Boulevard, Dallas, Texas 75390-9039, USA.
E-mail: *Jesper.Graakjaer@UTSouthwestern.edu*
Forsvaret fandt sted den 27. januar 2006.
Bedømmere: Research Director *Laure Sabatier*, Frankrig, Professor *Nicol Keith*, UK, og professor *Bjørn A. Nexø*.
Vejleder: *Steen Kolvraa*.

Find referater af denne uges akademiske afhandlinger på www.ugeskriftet.dk under >Seneste nummer >Akademiske afhandlinger