

# Hormonalnie czynne neuroendokryne guzy trzustki

Hormonally active neuroendocrine tumors of the pancreas

Edward Franek

Klinika Chorób Wewnętrznych, Endokrynologii i Diabetologii, CSK MSWiA, Warszawa;

Zakład Badawczo-Lecznicy Endokrynologii Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN w Warszawie

Przegląd Gastroenterologiczny 2006; 1 (1): 22–28

**Słowa kluczowe:** insulinoma, gastrinoma, glucagonoma, somatostatinoma, vipoma.

**Key words:** insulinoma, gastrinoma, glucagonoma, somatostatinoma, vipoma.

**Adres do korespondencji:** dr hab. med. Edward Franek, Klinika Chorób Wewnętrznych, Endokrynologii i Diabetologii, CSK MSWiA, ul. Wołoska 137, 02-507 Warszawa, e-mail: Edward.Franek@cskmswia.pl

## Streszczenie

W pracy niniejszej podsumowano obecny stan wiedzy na temat hormonalnie czynnych nowotworów neuroendokrynych trzustki. Omówiono ich epidemiologię, objawy kliniczne, rozpoznanie i leczenie.

## Insulinoma

Jest najczęstszym hormonalnie czynnym guzem trzustki. Zapadalność wynosi 1–4/mln/rok [1]. Większość guzów jest łagodna, choć niewielka ich część (7%) może przebiegać w postaci wieloogniskowej [2]. Szczególnie dotyczy to chorych z zespołem MEN-1, u których postać wieloogniskową stwierdza się w blisko 60% przypadków i które wykazują większy stopień złośliwości. Wskazane jest zatem przeprowadzenie badań w kierunku obecności zespołu MEN-1 u chorych, u których stwierdzono insulinoma (szczególnie w młodym wieku, a także z wieloogniskową postacią choroby). Złośliwa postać insulinoma charakteryzuje się znacznie krótszym przeżyciem. Przeżycie 10-letnie wynosi bowiem ok. 30%, podczas gdy u chorych z niezłośliwą postacią choroby – ok. 90% [1].

Insulinoma w prawie 100% przypadków zlokalizowane są w trzustce [3]. Rozpoznawane są zwykle wcześnie, jako niewielkie guzki. Jedynie w ok. 10% insulinoma w momencie zabiegu operacyjnego średnica guza przekracza 2 cm, a w 40% przypadków jest mniejsza niż 1 cm [4]. W związku z tym przedoperacyjna lokalizacja insulinoma może być trudna.

## Abstract

The paper summarizes the present knowledge about hormonally active neuroendocrine tumors of the pancreas: insulinoma, gastrinoma, glucagonoma, somatostatinoma, vipoma and others. Epidemiology, clinical symptoms, diagnosis and therapy have been discussed.

## Rozpoznanie i różnicowanie

Na klasyczną triadę Whipple'a, sugerującą rozpoznanie insulinoma [5], składają się objawy hipoglikemii na czczo lub po wysiłku, towarzyszące objawom stężenie glukozy w surowicy poniżej 45 mg/dl oraz ustępowanie objawów po dożylnym lub doustnym podaniu glukozy. W chwili obecnej rozpoznanie insulinoma [6, 7] opiera się na:

- 1) obecności klinicznych objawów hipoglikemii (objawy neurovegetatywne: zlewne poty, błądliwość, uczucie głodu, bóle w klatce piersiowej, tachykardia) oraz neuroglikopenii (drżenia, zawroty głowy, osłabienie, zmiany osobowości, objawy psychiczne, podniecenie lub depresja, osłabienie odruchów, w końcu drgawki, zaburzenia świadomości i śpiączka),
- 2) stwierdzeniu hipoglikemii współistniejącej z hiperinsulinemią (a nawet z prawidłową, lecz nie niską insulinemią),
- 3) stwierdzeniu guza trzustki lub wykluczeniu innych możliwych przyczyn neuroglikopenii głodowej.

Podstawowym biochemicznym objawem insulinoma jest hipoglikemia współistniejąca z hiperinsulinemią. Za prawidłowy uważa się stosunek stężenia insuliny do stężenia glukozy w surowicy (UI/l przez mg/dl) wynoszący 0,3–0,4, w insulinoma jednak wartość tego

ilorazu jest większa i może zbliżyć się do 1,0 [6, 7]. Jeżeli stwierdza się u chorego taki profil biochemiczny, nie są już potrzebne testy prowokacyjne. W wielu wypadkach jednak hipoglikemia pojawia się jedynie w sposób napadowy. Podstawowym testem prowokacyjnym w takich wypadkach jest klasyczny test głodowy. Glikemię i insulinę oznacza się wyjściowo i co 6–12 godz. głodówki, aż do wystąpienia objawów hipoglikemii. Jeśli objawy takie nie występują, można prowadzić test nawet przez 72 godz. Niektórzy sądzą, że aż tak długi czas trwania testu nie jest konieczny, bowiem 48-godzinny test wykazuje podobną siłę diagnostyczną [8]. Trzeba jednak pamiętać, że czułość testu zmniejsza się wraz ze zmniejszeniem czasu jego trwania, wynosząc 98% dla testu 72-godzinnego, 90% dla 48-godzinnego, ale już tylko 75% dla testu 24-godzinnego [7].

Innym testem, którego zaletą jest możliwość przeprowadzenia w warunkach ambulatoryjnych, jest test wysiłkowy. Stężenie glukozy i insuliny oznacza się przed i co 10 min w trakcie 30-minutowego, intensywnego wysiłku oraz w trakcie 30 min po jego zakończeniu [8]. Inne testy prowokacyjne w chwili obecnej nie są stosowane.

Częstym problemem diagnostycznym jest stwierdzenie w trakcie testu prowokacyjnego hipoglikemii, której towarzyszy prawidłowa lub jedynie niewiele podwyższona insulinemia. Interpretując taki wynik pamiętać należy, że u zdrowego człowieka hipoglikemia poniżej 2,0 mmol/l powoduje szybką i prawie całkowitą supresję wydzielania insuliny. Zatem stwierdzenie nie obniżonego, ale prawidłowego lub niewiele nawet podwyższonego (>6–10 UI/l) stężenia tego hormonu w surowicy przy współwystępującej hipoglikemii (poniżej 2–2,5 mmol/l), przemawia za autonomicznym jego wydzielaniem. W razie problemów diagnostycznych lepiej jest przekazać chorego do ośrodka referencyjnego. Można w ten sposób uniknąć błędów diagnostycznych i niepotrzebnych, okaleczających chorego operacji.

Insulinoma należy różnicować przede wszystkim ze schorzeniami manifestującymi się hipoglikemią na czczo lub pod wpływem głodzenia (hipoglikemia reaktywna jest u tych chorych zwykle łatwa do wykluczenia). Lista tych chorób podana została w tab. I.

Pewne problemy diagnostyczne sprawiać mogą złośliwe insulinoma, które z uwagi na odróżnicowanie komórek nowotworowych mogą wydzielać insulinę nieczynną. Guzy te mogą przebiegać bez objawów hormonalnych. Ten fakt oraz większa dynamika wzrostu powoduje, że rozpoznawane są stosunkowo późno. Czasem rozpoznaje się w tych przypadkach jedynie guz neuroendokryny (na podstawie badania histopatologicznego albo na podstawie oznaczania chromograniny A w surowicy). Niektóre mniej zróżnicowane guzy neuroendokrynne

mogą wydzielać różne hormony, zatem ich obraz kliniczny może być niejednoznaczny i zmienny.

## Leczenie

W większości przypadków możliwe jest leczenie operacyjne, które jest jedyną terapią mogącą prowadzić do całkowitego wyleczenia chorego, a co za tym idzie, jest leczeniem z wyboru chorych z rozpoznaniem insulinoma.

Podczas kwalifikacji do zabiegu pamiętać należy, że rozpoznanie nie powinno budzić wątpliwości. Ponieważ czułość stosowanych obecnie badań obrazujących jest duża, a dodatkowo większość insulinoma można zlokalizować śródoperacyjnie, nie powinno się zalecać u chorych z niemożliwym do zlokalizowania guzem resekcji dużej ilości tkanki trzustkowej *na ślepo*. Jeżeli biochemiczne rozpoznanie nie budzi wątpliwości, wydaje się jednak rozsądne przeprowadzenie resekcji dystalnej części trzustki z pobraniem materiału na badanie histopatologiczne celem wykluczenia neisidioblastozy.

W grupie 224 chorych pochodzących z Mayo Clinic [1] aż u 73 chorych konieczne było wykonanie dystalnej pankreatektomii (inaczej mówiąc nie udało się zlokalizować insulinoma). Jednak tylko u 2 z nich przeprowadzono duże, okaleczające operacje (pankreatoduodennektomię i totalną pankreatektomię).

**Tabela I.** Przyczyny hipoglikemii (neuroglikopenii) głodowej [na podstawie 6, 9]

**Table I.** Causes of fasting hypoglycemia and neuroglycopenia [according to 6, 9]

### Przyczyny trzustkowe

- inne niż insulinoma guzy neuroendokrynne wydzielające insulinę,
- rak układu wyspowego,
- *neisidioblastosis* (przerost wysp trzustkowych),
- niewystępowanie lub upośledzenie czynności komórek  $\alpha$  wysp Langerhansa

### Przyczyny pozatrzustkowe:

- podanie insuliny egzogennej,
- podanie pochodnych sulfonilomocznika lub glinidów,
- dysinsulinizm we wczesnej cukrzycy,
- hipoglikemia autoimmunologiczna (przeciwciała przeciwinśulinowe, przeciwciała przeciw receptorowi dla insuliny),
- nowotwory pozatrzustkowe (rak wątroby, kory nadnerczy, żołądka, jelit, guzy pochodzenia mezenchymalnego) wydzielające IGF-II,
- choroby mięsiste wątroby,
- glikogenozy i inne wrodzone zaburzenia metaboliczne,
- niedoczynność przysadki, kory nadnerczy, tarczycy, zespoły oporności na kortyzol lub hormony tarczycy (rzadkie), również w okresie po usunięciu pheochromocytoma,
- choroba głodowa,
- ciąża, laktacja,
- uszkodzenie OUN (pnia mózgu).

W okresie okołoperacyjnym konieczne jest częste oznaczanie glikemii, bowiem przed i w trakcie zabiegu dochodzić może do jej spadków, natomiast po udanej operacji występuje często hiperglikemia.

Jeżeli wykonanie zabiegu operacyjnego jest niemożliwe, można zastosować diazoksyd, który zmniejsza wydzielanie insuliny, pozwalając na kontrolę glikemii u 50% chorych z insulinoma [10]. Inną możliwością leczenia zachowawczego stwarzają analogi somatostatyny (np. oktreotyd o przedłużonym działaniu). Ich stosowanie u chorych na insulinoma ogranicza jednak po pierwsze fakt, że u ok. 30% nie stwierdza się ekspresji receptorów sst2 i sst5 na komórkach guza [11], po drugie zaś możliwość wystąpienia ostrych hipoglikemii po podaniu leku [12]. Warto zatem pamiętać, że u chorych z insulinoma podanie analogu somatostatyny o przedłużonym działaniu warto poprzedzić zawsze *próbny* podaniem krótko działającej postaci leku. Dopiero potem można zastosować postać leku o przedłużonym działaniu. Pozwoli to uniknąć przedłużonej hipoglikemii.

W leczeniu zachowawczym chorych z insulinoma pamiętać należy także o zaleceniu choremu częstego przyjmowania posiłków i słodyczy, co pozwala na zmniejszenie częstości epizodów objawowej hipoglikemii.

## Gastrinoma

Jest drugim co do częstości występowania hormonalnie czynnym guzem trzustki, zapadalność ocenia się na 1/mln/rok, choć może być ona w rzeczywistości większa z powodu nierozpoznawania tego nowotworu u pacjentów z chorobą wrzodową, leczonych nowoczesnymi lekami hamującymi sekrecję kwasu solnego [13]. Główną manifestacją kliniczną gastrinoma jest zespół Zollinger-Ellisona, opisany w 1955 r. jako oporna na leczenie choroba wrzodowa z towarzyszącym nadmier-

nym wydzielaniem kwasu solnego w żołądku i guzem trzustki wywodzącym się z komórek wysp [14]. Gastrinoma występuje najczęściej w proksymalnej części dwunastnicy (do 90% przypadków), rzadziej znajdowany jest trzustce [15, 16]. W części przypadków nie udaje się znaleźć ogniska pierwotnego, pomimo stwierdzenia zmian przerzutowych [16]. Przerzuty w chwili rozpoznania znajduje się w 48–60% przypadków, najczęściej do regionalnych węzłów chłonnych i do wątroby, jednak w niektórych grupach pacjentów odsetek złośliwych guzów ocenia się nawet na 90% [7, 16]. Pomimo to rokowanie w gastrinoma jest dobre. Prawie 90% chorych przeżywa 5 lat od chwili rozpoznania, a prawie 60% – 15 lat.

### Rozpoznanie i różnicowanie

Pierwszymi objawami gastrinoma są najczęściej: ból brzucha, biegunka, krwawienie z przewodu pokarmowego, nudności i wymioty, zgaga i pieczenie za mostkiem. Większość chorych w momencie rozpoznania ma już zdiagnozowaną chorobę wrzodową. Ponieważ gastryna powoduje proliferację błony śluzowej żołądka, u części chorych (w zależności od czasu trwania choroby) stwierdzić można jej pofałdowanie, będące wynikiem przerostu. Niektóre źródła podają, że objaw ten występować może u ponad 90% chorych [17]. U części chorych dochodzi do powikłań choroby wrzodowej – krwawień, perforacji przewodu pokarmowego, zwężenia przełyku [18]. Z uwagi na dużą częstość występowania choroby wrzodowej i refluksowej w populacji, rozpoznanie ukrytego pod takimi maskami gastrinoma jest zwykle rozpoznaniem późnym i trudnym. Jedynie u 3% chorych podejrzenie gastrinoma wysunięte zostaje już na początku choroby [17]. Objawy mogące naprowadzić na rozpoznanie gastrinoma podano w tab. II. Warto zwrócić uwagę na możliwość wystąpienia u tych chorych objawów hiperkortyzolemii, spowodowanych najczęściej ektopowym wydzielaniem ACTH, lub też wydzielaniem ACTH przez gruczolak przysadki w przebiegu zespołu MEN-1. Takie objawy występować mogą u 6 do 21% pacjentów [19].

**Tabela II.** Objawy mogące nasuwać podejrzenie gastrinoma

**Table II.** Signs and symptoms suggestive for gastrinoma

- Nawrotowa lub oporna na leczenie choroba wrzodowa, po wykluczeniu zakażenia *Helicobacter pylori*.
- Obecność owrzodzeń w obrębie błony śluzowej jelita cienkiego lub mnogich owrzodzeń w nietypowych miejscach.
- Obecność pogrubiałych fałdów błony śluzowej żołądka.
- Współistnienie choroby wrzodowej, bólu brzucha i uporczywej biegunki (prowadzącej niekiedy do zespołu złego wchłaniania).
- Współistnienie choroby wrzodowej lub uporczywej biegunki (albo innych wymienionych powyżej objawów) i powiększenia węzłów chłonnych lub zmian hipoechogenicznych (w USG) w wątrobie, lub ognisk przerzutowych w kościach.
- Współistnienie ww. objawów w różnych możliwych kombinacjach z objawami hiperkortyzolemii.

Kliniczne rozpoznanie gastrinoma potwierdzić można biochemicznie poprzez oznaczenie stężenia gastryny w surowicy. Przyjąć należy, że wyjściowe stężenia gastryny 5–10 razy przekraczające górną granicę normy w danym laboratorium lub stężenie przekraczające ok. 500 pg/ml (niektórzy autorzy podają 1 000 pg/ml) jest charakterystyczne dla gastrinoma, o ile chory nie ma zanikowego zapalenia błony śluzowej żołądka, niedokrwiłości złośliwej, albo nie jest leczony dużymi dawkami inhibitorów pompy protonowej (u takich chorych stężenia gastryny w surowicy mogą przekra-

czać 1 000 pg/ml). Mniejszą hipergastrynemię spotyka się także w niewydolności nerek i u chorych po operacjach żołądka [20]. Jeżeli stężenie gastryny w surowicy przekracza górną granicę normy, ale nie więcej niż 5–10-krotnie (do 500–1 000 pg/ml), a także w razie wątpliwości diagnostycznych, należy wykonać test sekretynowy. Sekretyna stymuluje wydzielanie gastryny przez komórki gastrinoma, natomiast w prawidłowych komórkach G wydzielanie gastryny pod wpływem sekretyny ulega zahamowaniu. Test przeprowadza się podając 2 UI sekretyny na kilogram masy ciała. Stężenie gastryny w surowicy oznacza się 15 min i minutę przed oraz 2, 5, 10, 15 i 20 min po podaniu sekretyny. Za dodatni (czułość 85%) test uważa się wtedy, kiedy wzrost gastrynemii jest większy niż 200 pg/ml [21].

Jeżeli nie ma możliwości podania sekretyny, można wykonać mniej czuły test wapniowy (przy przyjęciu za punkt odjęcia wzrostu stężenia gastryny o 50% czułość testu wynosi 74%). Polega on na podawaniu wapnia w dawce 5 mg/kg m.c. w ciągłym wlewie dożylnym przez 3 godz. Stężenie gastryny mierzy się wyjściowo oraz co 30 min w trakcie testu. Za dodatni wynik testu uważa się wzrost gastrynemii o ponad 50% [21].

### Leczenie

Leczenie farmakologiczne chorych z zespołem Zollingera-Ellisona zwykle rozpoczyna się przed rozpoznaniem choroby. Jest to po prostu leczenie choroby wrzodowej. Po rozpoznaniu gastrinoma należy kontynuować leczenie, pozwalające na opanowanie związanej z chorobą hipersekcji soku żołądkowego. Lekami z wyboru są inhibitory pompy protonowej, które podaje się w dużych dawkach, ekwiwalentnych do 60 mg omeprazolu [18]. Można również stosować inne leki, np. blokery receptorów histaminowych, jednak zawsze w dawkach większych od standardowych. Takie leczenie spowodowało znaczne zmniejszenie częstości zabiegów operacyjnych, wykonywanych u chorych z gastrinoma w celu opanowania choroby wrzodowej [22]. Ponieważ jednak większość tych guzów wykazuje cechy złośliwości, wydaje się, że zabieg operacyjny powinien być wykonany u wszystkich chorych z biochemicznym rozpoznaniem gastrinoma. Warto pamiętać o tym, żeby u chorych z zespołem MEN-1, u których stwierdza się współwystępowanie gastrinoma i nadczynności przytarczyc z hiperkalcemią, wykonać najpierw paratyreoidektomię. Spadek stężenia wapnia w surowicy krwi powoduje bowiem często zmniejszenie wydzielania gastryny.

U chorych z rozsiałym procesem nowotworowym w przebiegu gastrinoma, podobnie jak u chorych z innymi guzami neuroendokrynnymi, zastosować można leczenie redukujące masę guza, embolizację lub termoblację przerzutów do wątroby, analogi somatostatyny

(szczególnie u chorych objawowych, wykazujących wychwyt znacznika przez guz w oktreoskanie), interferon lub też chemioterapię. Leczenie to jest podobne do leczenia innych guzów neuroendokrynnych.

### Glucagonoma

Współwystępowanie wędrującego, martwiczego rumienia, dużego stężenia glukagonu w surowicy krwi i guza wywodzącego się z komórek  $\alpha$  wysp trzustkowych opisano po raz pierwszy w 1942 r. [23]. Glucagonoma jest guzem rzadkim, występuje z częstością 1/20 mln/rok [24], choć jest możliwe, że rzeczywista zapadalność jest wyższa. Stwierdzono, że niewielkie glucagonoma znajduje się w badaniu autopsyjnym u 0,8% chorych na cukrzycę [25]. Przyjmując częstość występowania cukrzycy na 5% populacji, oznaczałoby to zapadalność na glucagonoma równą 400/milion.

Glucagonoma jest nowotworem zazwyczaj rozpoznawanym późno. W momencie rozpoznania wielkość guza przekracza zwykle 4 cm, a przerzuty stwierdza się u 50–80% chorych [26].

### Rozpoznanie i różnicowanie

Najbardziej charakterystycznym objawem zespołu glucagonoma jest wędrujący rumień martwicy (nekrolityczny). Zmiany takie zaczynają się od ogniska rumienia o różnej średnicy, w którego centralnej części wytwarza się pęcherz. Po jego pęknięciu ujawnia się ognisko martwicy, które pokrywa się ciemnym, krwotocznym strupem. Zmiana taka goi się zwykle po ok. 10 dniach, z pozostawieniem ogniska hiperpigmentacji [27]. Ogniska rumienia pojawiają się zwykle najpierw na kończynach, charakterystyczny jest świąd [28].

Wśród innych objawów wymieniłem należy utratę masy ciała (70–80% chorych), normochromiczną niedokrwistość (90% chorych), zakrzepowe zapalenie żył lub zatorowość płucną (<30% chorych), cukrzycę (75–95% chorych), hipoaminocydemię, zapalenie błon śluzowych (*cheilitis, glossitis, stomatitis*), a także biegunkę (15–30% chorych) i u pojedynczych chorych objawy psychiczne lub neurologiczne [7, 25, 29].

Rozpoznanie glucagonoma potwierdzić należy oznaczeniem stężenia glukagonu w surowicy.

Wartości przekraczające 1 000 pg/ml są charakterystyczne dla chorych z glucagonoma [30]. Rozpoznanie glucagonoma na podstawie samej tylko glukagonemii, jeśli nie występują charakterystyczne objawy kliniczne, musi być bardzo ostrożne, szczególnie jeśli stężenia glukagonu w surowicy nie przekraczają 500 pg/ml. Tak podwyższone stężenie tego hormonu spotkać można bowiem także u chorych nieprzyjmujących pokarmów, z sepsą, niewydolnością wątroby i nerek, zapaleniem trzustki, hiperkortyzolizmem. Jeżeli u chorego współwy-

stępuje wędrujący, martwicy rumień i cukrzyca, rozpoznanie zwykle stawiane jest dość szybko.

Leczenie jest podobne, jak leczenie innych guzów neuroendokrynych. Jeśli nie ma przeciwwskazań, u chorego z glucagonoma podawać należy profilaktyczne dawki heparyny drobnocząsteczkowej. Jest to spowodowane faktem, że około połowa zgonów w przebiegu glucagonoma spowodowana jest epizodami zakrzepicy i związaną z nimi zatorowością [25].

### Somatostatinoma

Częstość występowania tego nowotworu (którą ocenia się na 1:40 000 000) jest podobna u obu płci, średni wiek w chwili rozpoznania wynosi 50 lat [31]. Zlokalizowany jest najczęściej w trzustce (ok. 60% przypadków), dwunastnicy, brodawce Vatera i jelicie cienkim [7, 32], choć opisywano także pojedyncze przypadki guzów umiejscowionych w jelicie grubym i odbytnicy [7].

Okolo 75% guzów w chwili rozpoznania jest guzami przerzutowymi [33]. Zwykle wielkość ogniska pierwotnego przekracza 5 cm.

Charakterystyczne dla somatostatinoma jest współwystępowanie tej choroby z chorobą von Recklinghausen i innymi guzami neuroendokrynymi (także w przebiegu zespołów MEN) – takie skojarzenie obserwuje się nawet w połowie przypadków somatostatinoma [28].

Guzy współwystępujące z chorobą von Recklinghausen są zwykle małe, wydzielają wiele hormonów, a w badaniu histopatologicznym charakteryzują się (podobnie jak rak brodawkowaty tarczycy) obecnością tzw. ciał piaszczakowatych [34].

### Rozpoznanie i różnicowanie

Objawy somatostatinoma są wynikiem supresyjnego działania somatostatyny na czynność endokrynną trzustki i innych narządów (co powoduje zahamowanie wydzielania insuliny, glukagonu, cholecystokininy, gastryny i innych hormonów), a także na czynność egzokrynną trzustki. Klasycznymi objawami somatostatinoma są – wynikające z takiego działania somatostatyny – cukrzyca (lub inne zaburzenia gospodarki węglowodanowej), kamica żółciowa i stolce (biegunki) tłuszczowe. Objawy te występują częściej u chorych z guzem zlokalizowanym w trzustce, szczególnie w zaawansowanych postaciach choroby, są natomiast rzadsze w przypadku innych lokalizacji [25, 35]. Ucisk i zamknięcie przewodu żółciowego wspólnego może powodować objawy żółtaczki lub nawracającego zapalenia dróg żółciowych [36], zaś przewodu Wirsunga – objawy zapalenia trzustki. Występują często także objawy niecharakterystyczne, takie jak bóle brzucha, niestrawność, odbijania, spadek masy ciała.

Rozpoznanie kliniczne potwierdzić można poprzez oznaczenie stężenia somatostatyny w surowicy. Za charakterystyczne dla somatostatinoma uważa się stężenie powyżej 1 000 pg/ml, przy normie do 100 pg/ml [35]. Jednak niestwierdzenie podwyższonego stężenia somatostatyny w surowicy nie wyklucza rozpoznania somatostatinoma. Wartość testów prowokacyjnych (np. przy użyciu tolbutamidu) nie jest udowodniona. W praktyce klinicznej możliwości oznaczenia somatostatyny są zresztą niewielkie. Jak w przypadku innych guzów neuroendokrynych, rozpoznanie może być utrudnione, jeśli guz wydziela dodatkowo inne hormony.

Warto wspomnieć, że w przypadku somatostatinoma zaleca się przeprowadzenie zabiegu radykalnego – pankreatektomii lub pankreatoduodenektomii. Wynika to z jednej strony ze złośliwości guza, z drugiej – z jego częstej lokalizacji w obrębie głowy trzustki.

### VIP-oma

Znany także pod nazwą zespół Verner-Morrisona [37] i zespół WDHA (*watery diarrhoea*, hipokalemia, achlorhydria), jest nadzwyczaj rzadkim nowotworem. Jak do tej pory opisano ok. 300 przypadków VIP-oma, a zapadalność ocenia się na 1/10 mln/rok [38]. Guz ten wytwarza wazoaktywny hormon jelitowy (VIP), 28-aminokwasowy peptyd aktywujący cyklazę adenylanową, co powoduje aktywne wydzielanie wody i elektrolitów do światła jelita, hamowanie wydzielania soku żołądkowego, nasilenie resorpcji kości i rozszerzenie naczyń.

Punktem wyjścia większości guzów jest trzustka. Większość VIP-oma rozpoznaje się jako guzy przekraczające 2 cm średnicy, z obecnymi przerzutami (50–60% chorych) najczęściej do węzłów chłonnych i wątroby [39].

### Rozpoznanie i różnicowanie

Wodnista biegunka przebiegająca z odwodnieniem i utratą masy ciała jest najczęściej występującym klinicznym objawem VIP-oma. Mniej więcej w połowie przypadków ma ona charakter stały, a w połowie przerywany [40], ale utrzymuje się pomimo zaprzestania przyjmowania pożywienia i zwykle prowadzi do utraty dużej ilości płynów (uważa się, że objętość stolca poniżej 700 ml/dobę wyklucza rozpoznanie VIP-oma) [7]. Biegunka jest przyczyną zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej – odwodnienia, hipokaliemii i – paradoksalnie – kwasicy. Ta ostatnia jest spowodowana utratą ze stolcem wodorowęglanów. Stężenie chlorków w surowicy jest w takich przypadkach wysokie. Kolejnym objawem VIP-oma jest hipo- lub achlorhydria. U części chorych występuje także hipomagnezemia i hiperkalcemia. Zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej mogą być początkowo bezobjawowe, jednak zwykle z czasem po-

jawiają się objawy odwodnienia oraz hipokaliemii – kurcze mięśni, tachykardia, zaburzenia rytmu serca, zaburzenia neurologiczno-psychiatryczne i inne.

Rozpoznanie powinno zostać potwierdzone oznaczeniem stężenia VIP w surowicy krwi. U chorych z VIP-oma stężenie tego hormonu w surowicy wynosi średnio prawie 1 000 pg/ml, u wszystkich chorych przekraczając 225 pg/ml [41]. Warto wspomnieć, że u części chorych stwierdza się hiperglikemię, a także – podobnie jak w przypadku innych guzów neuroendokrynnych – podwyższone stężenia innych hormonów, jak np. PP, somatostatyny oraz HCG.

VIP-oma różnicować należy z innymi przyczynami przewlekłej biegunki, przede wszystkim z *adenoma villosum*, biegunką w przebiegu cholery lub innych chorób zakaźnych, choroby zapalnej jelit, spruce, a także w przebiegu innych guzów neuroendokrynnych.

W leczeniu zachowawczym skuteczne są analogi somatostatyny. Udowodniono, że oktreotyd hamuje objawy biegunki i pozwala na skuteczne wyrównanie zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej i przygotowanie chorego do zabiegu operacyjnego, który jest jedynym sposobem prowadzącym do całkowitego wyleczenia. Szczególnie polecana jest długo działająca postać oktreotydu [42].

#### Piśmiennictwo

- Service FJ, McMahon MM, O'Brien PC i wsp. Functioning insulinoma – incidence, recurrence, and long-term survival of patients: a 60-year study. *Mayo Clin Proc* 1991; 66: 711-19.
- De Herder WW. Insulinoma. *Neuroendocrinology* 2004; 80 (suppl 1): 20-22.
- Ectors N. Pancreatic endocrine tumors: diagnostic pitfalls. *Hepatogastroenterology* 1999; 46: 679-90.
- Kaplan EL, Freedland A. The diagnosis and treatment of insulinomas. W: Thompson NW, Vinik AI (red.). *Endocrine surgery update*. WB Saunders, Philadelphia 1983.
- Whipple AO. Adenomas of the islet cells with hyperinsulinism: A review. *Ann Surg* 1935; 101: 1299-308.
- Nowakowska-Dużawa E, Gibiński K, Nowak A. Choroby układu trawiennego. W: Kokot F. *Choroby wewnętrzne. Podręcznik akademicki*. PZWL, Warszawa 2004.
- Mansour JC, Chen H. Pancreatic endocrine tumors. *J Surg Res* 2004; 120: 139-61.
- Hirshberg B, Livi A, Bartlett DL i wsp. Forty-eight-hour fast: the diagnostic test for insulinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3222-6.
- Gama R, Teale JD, Marks V. Best practice No 173: clinical and laboratory investigation of adult spontaneous hypoglycaemia. *J Clin Pathol* 2003; 56: 641-6.
- Goode PN, Farndon JR, Anderson J i wsp. Diazoxide in the management of patients with insulinoma. *World J Surg* 1986; 10: 586-92.
- Bertherat J, Tenenbaum F, Perlemoine K i wsp. Somatostatin receptors 2 and 5 are the major somatostatin receptors in insulinomas: an in vivo and in vitro study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5353-60.
- de Herder WW, van der Lely AJ, Lamberts SW. Somatostatin analogue treatment of neuroendocrine tumours. *Postgrad Med J* 1996; 72: 403-8.
- Delvalle J, Yamada T. Zollinger-Ellison syndrome. W: Yamada T (red.). *Textbook of gastroenterology*. Lippincott, Philadelphia 1995.
- Zollinger RM, Ellison EH. Primary peptic ulcerations of the jejunum associated with islet cell tumors of the pancreas. 1955. *CA Cancer J Clin* 1989; 39: 231-47.
- Jensen RT. Zollinger-Ellison syndrome. W: Doherty GM, Skogseid B (red.). *Surgical endocrinology: Clinical syndromes*. Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia 2001.
- Norton JA, Fraker DL, Alexander HR i wsp. Surgery to cure the Zollinger-Ellison syndrome. *N Engl J Med* 1999; 341: 635-44.
- Roy PK, Venzon DJ, Shojamanesh H i wsp. Zollinger-Ellison syndrome. Clinical presentation in 261 patients. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79: 379-411.
- Jensen RT. Gastrinomas: Advances in diagnosis and management. *Neuroendocrinology* 2004; 80 (suppl 1): 23-7.
- Maton PN, Gardner JD, Jensen RT. Cushing's syndrome in patients with the Zollinger-Ellison syndrome. *N Engl J Med* 1986; 315: 1-5.
- Vinik AI, Thompson N. Controversies in the management of Zollinger-Ellison syndrome. *Ann Intern Med* 1986; 105: 956-9.
- Frucht H, Howard JM, Slaff JI i wsp. Secretin and calcium provocative tests in the Zollinger-Ellison syndrome. A prospective study. *Ann Intern Med* 1989; 111: 713-22.
- Quatrini M, Castoldi L, Rossi G i wsp. A follow-up study of patients with Zollinger-Ellison syndrome in the period 1966-2002: effects of surgical and medical treatments on long-term survival. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 376-80.
- Becker SW, Kahn D, Rothman S. Cutaneous manifestations of internal malignant tumors. *Arch Dermatol Syphilol* 1942; 45: 1069-80.
- Mallinson CN, Bloom SR, Warin AP i wsp. A glucagonoma syndrome. *Lancet* 1974; 2: 1-5.
- Kaltsas GA, Besser GM, Grossman AB. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocr Rev* 2004; 25: 458-511.
- Wermers RA, Fatourech V, Kvols LK. Clinical spectrum of hyperglucagonemia associated with malignant neuroendocrine tumors. *Mayo Clin Proc* 1996; 71: 1030-8.
- Sinclair SA, Reynolds NJ. Necrolytic migratory erythema and zinc deficiency. *Br J Dermatol* 1997; 136: 783-5.
- Demeureur MJ. Endocrine tumors of the pancreas. W: Clark OH, Duh Q-Y, Perrier ND, Jahan TM (red.). *Endocrine tumors*. BC Decker Inc, Hamilton/London 2003.
- Gołkowski F, Trofimiuk M, Tomaszewska R i wsp. Zaburzenia neurologiczne w przebiegu glucagonoma – opis przypadku. *Pol Arch Med Wewn* 1999; CII, 2: 697-702.
- Stacpoole PW. The glucagonoma syndrome: clinical features, diagnosis, and treatment. *Endocrine Rev* 1981; 2: 347-61.
- Harris GJ, Tio F, Cruz AB Jr. Somatostatinoma: a case report and review of the literature. *J Surg Oncol* 1987; 36: 8-16.
- Vinik AI, Strodel WE, Eckhauser FE i wsp. Somatostatinomas, PPomas, neurotensinomas. *Semin Oncol* 1987; 14: 263-81.

33. Konomi K, Chijiwa K, Katsuta T i wsp. Pancreatic somatostatinoma: a case report and review of the literature. *J Surg Oncol* 1990; 43: 259-65.
34. Soga J, Yakuwa Y. Somatostatinoma/inhibitory syndrome: a statistical evaluation of 173 reported cases as compared to other pancreatic endocrinomas. *J Exp Clin Cancer Res* 1999; 18: 13-22.
35. Bronisz A, Junik R. Endokrynopatie wysp trzustkowych przebiegające z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej – część 2: somatostatinoma, VIP-oma, PP-oma. *Pol Arch Med Wewn* 2004; CXII, 1: 853-8.
36. Marakis G, Ballas K, Rafailidis S i wsp. Somatostatin-producing pancreatic endocrine carcinoma presented as relapsing cholangitis – a case report. *Pancreatology* 2005; 5: 295-9.
37. Verner JV, Morrison AB. Islet cell tumor and a syndrome of refractory watery diarrhea and hypokalemia. *Am J Med* 1958; 25: 374-80.
38. Friesen SR. Update on the diagnosis and treatment of rare neuroendocrine tumors. *Surg Clin North Am* 1987; 67: 379-93.
39. Soga J, Yakuwa Y. Vipoma/diarrheogenic syndrome: a statistical evaluation of 241 reported cases. *J Exp Clin Cancer Res* 1998; 17: 389-400.
40. Tomassetti P, Migliori M, Lalli S i wsp. Epidemiology, clinical features and diagnosis of gastroenteropancreatic endocrine tumors. *Ann Oncol* 2001; 12 (suppl 2): S95-S99.
41. O'Dorisio TM, Mekhjian HS, Gaginella TS. Medical therapy of VIPomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1989; 18: 545-56.
42. Maton PN, Gardner JD, Jensen RT. Use of long-acting somatostatin analog SMS 201-995 in patients with pancreatic islet cell tumors. *Dig Dis Sci* 1989; 34 (3 Suppl): 28S-39S.