

هیپوگلیسمی در تومورهای خارج از

پانکراس با معرفی یک مورد

دکتر سید نعمت‌اله آقائی میبیدی ✪ ✪
دکتر وهاب فطوره چی ✪ ✪

دکتر محمد حسن باستان حق ✪ ✪ ✪

نبض ۱۰۰ و تعداد تنفس ۲۴ در دقیقه بود . بیمار کم خون و کاشکتیک بود ، سر و گردن نکته عمده‌ای نداشت . در معاینه قفسه صدری ماتیتة قسمت تحتانی قفسه صدری چپ را اشغال کرده بود . سمع ریه نکته‌ای نداشت ، بجز اینکه در همان قسمت چپ قفسه صدری صدای ریوی بگوش نمی‌رسید . در معاینه شکم توده‌ای در اپی‌گاستر لمس می‌شد که با تنفس حرکت چندانی نداشت ،طحال و کبد لمس نمی‌شد . معاینه دستگاه تناسلی طبیعی بود . کلابینگ واضح در انگشتان دستها و پاها دیده می‌شد . بیمار پس از تزریق ۳۰ سانتی متر مکعب سرم گلوکز ۵۰ درصد بلافاصله بیدار شد .

آزمایشات : تجزیه ادرار طبیعی بود . هموگلوبین ۸/۵ میلی‌گرم در صد و هماتوکریت ۳۱ درصد ؛ کم خونی هیپوکروم و میکروسیتار وجود داشت . گویچه سفید ۹۵۰۰ با اجزاء طبیعی و سرعت سدیمان ۶۰ میلی‌متر در ساعت اول بود . اوره خون ۲۰ میلی‌گرم در صد سانتی متر مکعب و قند خون ناشتا روز بعد از بستری ۲۵ میلی‌گرم در ۱۰۰ میلی‌لیتر بود . $SGOT = 32 U/L$ (طبیعی $10-30 U/L$) $SGOT = 45 U/L$ (طبیعی $10-37 U/L$) و فسفاتاز قلیائی برابر $134 U/L$ بود (طبیعی $207-73$) . آمیلاز سرم ۵۳ واحد در لیتر بود (طبیعی $160 U/L$ تا ۶۰) . کلسیم سرم ۸/۵ و فسفر ۳/۵ میلی‌گرم در ۱۰۰ میلی‌لیتر بود . سدیم ۱۳۴ و پتاسیم ۴/۱ اکی والان در لیتر بود . خون مخفی در مدفوع بطور مکرر مثبت بود

آزمون تحمل گلوکز خوراکی با ۱۰۰ گرم گلوکز به ترتیب

بروز هیپوگلیسمی در تومورهای خارج از پانکراس اولین بار توسط Doege در سال ۱۹۳۰ (۱) در یک بیمار مبتلا به فیبروسارکوم مدیاستن گزارش گردید . از آن بی‌عده همراه بودن هیپوگلیسمی با تومورهای نسوج اپی تلیال و مزانشیمال گزارش شده است . این تومورها منشاء گوناگون دارند بطوریکه هیپوگلیسمی در لنفوم (۲) ، فیبروسارکوم (۱) ، آدنوکارسینوم سورنال (۳) و هیپاتوم (۴) و نیز بسیاری از تومورهای دیگر ممکن است دیده شود . آدنوکارسینوم معده (۵) یکی از تومورهائی است که میتواند بندرت باعث هیپوگلیسمی شود . چون گزارشهای مربوط به هیپوگلیسمی همراه سرطان معده محدود است ، ما در گزارش فعلی بیماری را که تومور پیشرفته معده وی از قسمت چپ دیافراگم وارد قفسه صدری شده و قسمت اعظم ریه چپ را اشغال کرده و بیمار را بارها دچار اغمای هیپوگلیسمیک کرده است معرفی مینمائیم و درباره مکانیسم ایجاد هیپوگلیسمی بحث خواهیم کرد .

معرفی بیمار : آقای م . ب . ، ۵۲ ساله که او را در حالت اغما به بیمارستان می‌آورند . ناراحتی بیمار از ۲۰ روز قبل از مراجعه بصورت حملات زائل‌کننده هوشیاری شروع شده بود . بیمار در حالت ناشتا دچار حملات بی‌هوشی شده و پس از مدتی بیدار می‌شد . شغل بیمار کشاورزی است ولی قبلاً بمدت ۱۰ سال در یک کارخانه پارچه بافی کار می‌کرده است . بیمار سابقه مصرف داروئی عمده‌ای را ذکر نمی‌کرد . قند خون هنگام ورود به بیمارستان ۱۰ میلی‌گرم در ۱۰۰ میلی‌لیتر بوده است . در معاینه فشار خون ۱۲۰/۷۰ میلی‌متر جیوه ،

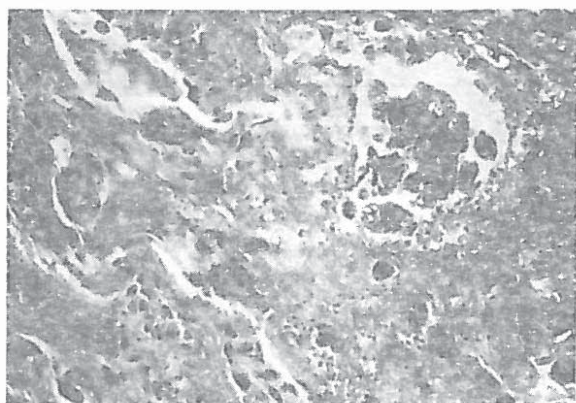
✪ زبیدنت بخش عدد داخلی بیمارستان دکتر شریعتی

✪ ✪ دانشیار دانشکده پزشکی دانشگاه تهران

✪ ✪ ✪ استادیار دانشکده پزشکی دانشگاه تهران



شکل ۱ - پرتو نگاری قفسه صدری که کدورت وسیع در سمت چپ قفسه صدری مشهود است. (این توده توسط اولتراسون توپر گزارش شد و با اسکن کامپیوتری شکم نیز تأیید گردید).



شکل ۲ - آدنوکارسینوم معده که در آن تهاجم توده سلولهای اپی تلیال آناپلاستیک (بالا و چپ) در بین بافتهای میرومالن زیر مخاطی مشاهده میگردد. بیوپسی از ضایعه از طریق آندوسکپی (هما توکسیلین - ائوزین $\times 500$) .

از نظر هورمونهای کنترل کننده قند تا آنجا که بررسی شد از نظر کورتیزول و هورمون رشد مساله ای وجود نداشت. لذا گمان می رود که بیمار علت وجود تومور معده دچار هیپوگلیسمی میشده است؛ اگرچه، تومورهای پائین آورنده قند خون اکثراً "از منشاء مزانشیم می باشد" (۶ و ۷) ولی این پدیده میتواند در تومورهای دیگر نیز دیده شود. (۸ و ۶).
از مکانیسم اثر این تومورها اطلاعات اندکی در دست میباشد؛ بطوریکه در موارد گوناگون مکانیسم های مختلف

از زمان صفر تا ۲ ساعت که نمونه های نیم ساعته گرفته شد، بترتیب گلوکز سرم ۷۱، ۸۷، ۱۹، ۱۹، ۳۰ میلیگرم درصد میلی لیتر را نشان داد.

در الکتروفورز پروتئین آلبومین سرم $1/6$ گرم و گلوبولین ۳ گرم در ۱۰۰ میلی لیتر بود. الکتروفورز کاهش کلی پروتئینهای سرم، بویژه آلبومین را نشان میداد. در آزمونهای هورمونی کورتیزول سرم ۵ میکروگرم در ۱۰۰ میلی لیتر (طبیعی $25-50$ ug/ml) 95 Pq/ml ACTH (طبیعی $150-200$ Pq/ml)، هورمون رشد ۵ نانوگرم (طبیعی $10-50$ ng/ml)، پرولاکتین سرم 61 mIU/ml (طبیعی $450-1000$) و پاراتورمون 0.38 ng/ml (طبیعی $0.06-0.25$) Beta Human Chorionic بودند.

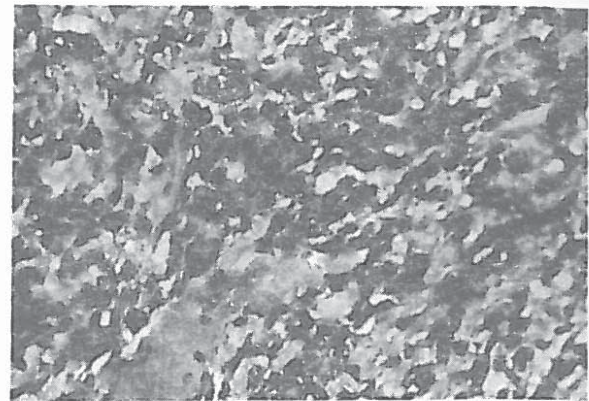
Gonadotropin (BHCG) در سرم قابل اندازه گیری نبود. Follicule Stimulating Hormone (FSH) کمتر از $1/25$ mIU/ml (طبیعی $2-9$ mIU/ml) Luteinizing Hormone (LH) برابر $4/4$ mIU/ml (طبیعی $3-16$ mIU/ml) بود. انسولین سرم که در سه نوبت با قند خون 35 ، 21 ، 35 ، 30 mg/100ml اندازه گیری شده بود بترتیب 24 و 29 و 43 mIU/ml بود. الکتروکاردیوگرافی طبیعی بود. در پرتو نگاری از قفسه صدری کدورت ریه چپ بدون تغییر مکان مدیاستن مشهود بود. (شکل شماره ۱). در پرتو نگاری از معده و اثنی عشر تومور بزرگی ناحیه فوندوس و انحنا بزرگ معده را اشغال کرده بود. در اسکن ریه و کبد، که تواما انجام شد، کبد در وضعیت عادی بود، ولی قسمت اعظم ریه چپ جذب ماده رادیواکتیو نداشت. در آندوسکپی تومور ناحیه گسترده ای از معده را اشغال کرده بود که بیوپسی شد و بررسی پاتولوژیک آدنوکارسینوم معده با واکنش دسموپلاستیک گزارش شد (شکل شماره ۲).

جهت بررسی قفسه صدری بیمار تحت عمل توراکتومی محدود قرار گرفت و توموری که دیافراگم را پاره کرده و بطرف ریه پیشرفت کرده و چسبندگی شدید داشت مشهود بود. نمونه برداری از تومور نیز آدنوکارسینوم با واکنش دسموپلاستیک را نشان داد (شکل شماره ۳).

بحث: این بیمار بدون سابقه مصرف قرصهای ضد دیابتیک یا انسولین، مکرراً "دچار هیپوگلیسمی میشده". از نظر عمومی بیمار کاشکسی پیشرفته نداشته و حجم نسج عضلانی چربی، جهت جبران کمبود مواد غذایی، به اندازه کافی وجود داشت.

جلوگیری از گلوکونئوژنز در کبد به وسیله موادی مثل تریپتوفان - که از تومور ترشح میشود - نیز مطرح شده است . مکانیسم مصرف زیاد گلوکز توسط سلولهای تومورال از مدتها پیش مطرح گردیده است . نکاتی که به این فرضیه کمک میکرد یکی حجم زیاد این تومورها ، که اکثرا " از ۱۰۰۰ گرم بیشتر بودند (۱۱ و ۱۲) ، و از طرف دیگر سیستم انرژی - زائی سلولهای تومورال ناقص بوده و اکثرا " فاقد سیستم پیچیده سیکل کربس Crebes میباشد (۱۳) و شکستن ملکول گلوکز اکثرا " از مرحله دو کربنی (استات و لاکتات) جلوتر نمیروند . و در نتیجه برای برطرف کردن انرژی لازم ، گلوکز زیادی را بطور ناقص مصرف میکنند (۱۴) .

مکانیسم دیگر هیپوگلیسمی در تومورهای غیر از سلولهای بنای پانکراس ترشح انسولین میباشد . با توجه به اینکه انسولین مولکول پلی پپتید نسبتا " ساده بوده و به آسانی توسط سلولهای تومورال ساخته میشود ، در مورد بالا بودن انسولین سرم در تومورهای خارج از پانکراس و هیپوگلیسمی گزارشها متفاوت بوده بطوریکه بعضی انسولین سرم را بالا (۱۸) و برخی دیگر انسولین سرم را در حد طبیعی (۲۳) نسبت به قند خون گزارش داده اند . گروهی توانسته اند انسولین را از تومورهای ذکر شده استخراج کنند که میزان آن بیش از ۲ mIU/g از تومور روده است (۱۸) . منشاء انسولین به درستی معلوم نیست . سلولهای تومورال میتوانند انسولین را توسط ژنوم که Derepression در آن ایجاد شده بسازند و با اینکه انسولین مترشح از پانکراس توسط تومور جذب شده و سپس در مواقعی غیر متناسب آزاد شود (۸) ، در سالهای اخیر موادی بنام -Non Suppres- sible insulin-like activity) NSILA خون اندازه گیری شده است ، که به دو فرم محلول در اسید اتانول (NSILA-S) و غیر محلول در اسید اتانول (NSILA-P) وجود دارند . این مواد به رسپتور انسولین متصل شده و در نتیجه در رادیو رسپتوراسی انسولین اندازه گیری میشوند ، ولی با آنتی بادی ضد انسولین متصل نشده و در نتیجه در رادیو آمینوآسی انسولین اندازه گیری نمیشوند . و قاعدتا " به فعالیت آنها با پادتن ضد انسولین از بین نمیروند . در سال ۱۹۷۸ Megyesi میزان NSILA-S را در سرم بیماران مبتلا به تومور خارج از پانکراس و هیپوگلیسمی بالاتراز حد طبیعی گزارش داد (۲۰) . در صورتیکه در تومورهای مشابه و بدون هیپوگلیسمی میزان آن طبیعی بود . یکی از این مواد Nerve growth



شکل ۳ - متاستاز ریوی کارسینوم معده که با واکنش دسموپلاستیک شدید همراه است و نمای سلولهای تومورال اپی تلیال بزحمت در قسمت میانی شکل مشخص میباشد . (هماتوکسیلین - انوزین $\times ۳۵۰$) .

پیشنهاد شده است و بعضی از آنها بطور تجربی نیز ثابت شده است ولی مورد توافق همه قرار نگرفته است . از عوامل موثر در این مکانیسم باید از : دریافت کم انرژی بعلت بی اشتها ناشی از تومور ، اختلال در گلوکونئوژنز در مواقع بی غذایی (Fasting) کمبود گلوکاگن ، مصرف زیاد گلوکز توسط تومور ، ترشح انسولین از تومور ، ترشح مواد مشابه انسولین و کمبود هورمونهای که در حالت طبیعی از هیپوگلیسمی جلوگیری میکنند مثلا " (هورمون رشد و کورتیزول و ACTH) نام برد .

دریافت کالری در بیمار معرفی شده - با اطلاعی که از وضع بیمار داشتیم - به اندازه کافی بود و نسج چربی بدن بیمار نیز آنقدرها کاهش نداشت که بتوان هیپوگلیسمی در حالت ناشتا رابه کمبود دریافت کالری نسبت داد و یا کمبود مواد اولیه جهت گلوکونئوژنز را مطرح کرد .

مکانیسم دیگر ، اختلال در گلوکونئوژنز و گلوکوژنولیز میباشد که مواردی گزارش شده و با کمک ایزوتوپ نشان داده اند که میزان تولید گلوکز از کبد در موارد ناشتا کاهش دارد (۹) . با توجه به اینکه این دو واکنش اکثرا " توسط گلوکاگن انجام میشود کمبود نسبی این ماده و یا مواد جلوگیری کننده از اثر گلوکاگن پیشنهاد شده است . کمبود گلوکاگن را به جذب گلوکاگن توسط تومور به صورت اسفنج جذب کننده نسبت داده میشود (۱۰) . متاسفانه در مورد بیمار مورد بحث امکان اندازه گیری گلوکاگن وجود نداشت .

هستند و افتراق را زیاد مشکل نمی سازند .
 درمان هیپوگلیسمی این بیماران در صورتیکه انسولین خون بالا باشد میتوان از دیازوکساید (Diazoxide) ، که تا حدودی موثر است ، استفاده کرد (۲۳) . و در مواردیکه NSILA-S بالا باشد درمان طبی وجود ندارد و بدیهی است در سایر موارد نیز درمان فقط از طریق از بین بردن تومور بوسیله عمل جراحی یا شیمی درمانی است .
 بطور خلاصه بیماری که به علت آدنوکارسینوم پیشرفته معده دچار هیپوگلیسمی مکرر میشده است معرفی گردید و درباره مکانیسم ایجاد هیپوگلیسمی در این بیماران بحث گردید .

درباره مکانیسم واقعی هیپوگلیسمی در این بیماران تئوری های مختلف پیشنهاد شده و بطور تجربی نیز بعضی از این تئوریها اثبات شده است ، ولی هنوز مسئله هیپوگلیسمی در تومورهای خارج از پانکراس در ابهام است (۲۴) .

factor نامیده میشود که میتواند عامل رشد سریع تومور نیز باشد . (۲۱) .
 لازم به توضیح است که نقش این مواد (NSILA-S) که بعضی از آنها را همان (Immune Growth Factor) IGF I, IGF II میدانند ، در ایجاد کلایینک موثر دانسته اند و بیمار معرفی شده نیز دچار استئوآرتروپاتی هیپرتروفیک شدید بود . مناسبانه میزان این مواد در سرم بیمار معرفی شده اندازه گیری نشده است .
 عوامل موثر دیگر در هیپوگلیسمی متاستاز کبد (۲۴) میباشد که در بیمار ما وجود نداشته است (تا آنجا که در اسکن نشان داده شده بود) . تشخیص افتراقی این بیماران با توجه به اینکه اکثرا "تومورهای حجیم دارند مشکل نیست . در مواردیکه تومور کوچک و یا محل آن زیاد واضح نباشد و بخصوص اینکه سطح انسولین خون نیز بالا باشد افتراق با تومورهای بنای پانکراس (انسولینوما) مطرح میشود . انسولینوما اکثرا "تومورهای کوچک بوده و در آنژیوگرافی تومورهای پرخونی

Summary

A patient with adenocarcinoma of the stomach and recurrent hypoglycemia is presented. The fasting blood sugar ranged from 10m/100ml to 35mg/100 and the serum insuline levels ranged from 24 miU/ml to 42 miu/ml. The counterregulatory hormones (growth hormone, cortisol, adrenocorticotropin hormone) levels were within normal limits. No significant hepatic involvement was observed in isotopic liver scanning. we ruled out other causes of hypoglycemia in this patient. Hypoglycemia is one of the rare paraneoplastic syndromes of adenocarcinoma of gastro-intestinal tract.

REFERENCES

- 1 -Doege KW: Fibrosarcoma of the mediastinum.
Ann Surg 92:955,1930.
- 2 -Nissan,S., Bar-Maor,A.,and Shafrif, E.:Hypoglycemia associated with extrapancreatic tumors. N.Engl. J. Med 179:177-183,1968.
- 3 -Kreisberg RA, Hershman JM,Spenny JG,Boshell BR, and Pennington,IF:Biochemistry of extrapancreatic tumor hypoglycemia. Diabetes 19:248-258,1970.
- 4 -Kreisberg RA, and Pennington, IF.: Tumor hypoglycemia: A heterogeneous disorder. Metabolism 19:445-452,1970.
- 5 - Ayabo S.,Fujimura A,Matsuda,T, and Murakami M.: Gastric cancer containing insuling and associated with hypoglycemia. Diabetes 17:286-289,1968.
- 6 -Laurent,J.,Debry,,F.,and Floquet,J.:Hypoglycemic Tumours. Amsterdam,Excerpta Medica,1971.
- 7 -Marks V, and Rose FC.:Hypoglycemia, Blackwell Scientific Publications, Oxford PP.187-207,1965.
- 8 -Kiang DT,Bouer E,Kennedy BJ: Immunoassayable insuline in carcinoma of the cervix associatd with hypoglycemia. Cancer. 31:801-805,1973.
- 9 -Jakob A,Meyer OA, Flury R,et al: The pathogenesis of tumor hypoglycemia: Block of hepatic glucose release and adipose tissue lipolysis. Diabetologia 3:506,1967.
- 10-Silbert CK, Rossini AA,Ghazvinians, Widrich W,

- Marks LJ, Sawin CT: Tumor hypoglycemia: Deficient splanchnic glucose output and deficient glucagon secretion. *Diabetis* 25:202-206, 1976.
- 11-Gale E. Hypoglycemia- Clinics in Endocrinology and Metabolism 9: 461-475, 1980.
- 12-Chowdhury F, Bleicher SJ: Studies of tumor hypoglycemia. *Metabolism*, 22:663-674, 1973.
- 13-Horecker BL, Hiatt HH: Pathways of carbohydrate metabolism in normal and neoplastic cells. *N Engl J Med* 258:177, 1958.
- 14-Salmon J. Spurious hypoglycemia and hyperkalemia in myelomonocytic leukemia, *Am J Med Scien.* 267:359, 363, 1974.
- 15-Liddle GW, Nicholson WE, Island DP, Orth DN, Abe K, and Lowder SC: Clinical and laboratory Studies of ectopic humoral syndromes, *Recent Progr. Horm. Res.* 25:283-314, 1969,
- 16-Lipsett, MB, Odell WD, Rosenberg. LE, and Waldmann TA: Humoral syndromes associated with non-endocrine tumors. *Ann Intern Med* 61:733-756, 1964.
- 17-Unger RH, De V Lochner, J and Eisentraut, bronchogenic metastasis. *J Clin Endocrinol Metab* 24:823-831, 1964.
- 18-Shames, JM, Dhurandhar NR, and Blackard WG.: Insulin-secreting bronchial carcinoid tumor with widespread metastasis. *Am J Med* 44:632-637, 1968.
- 19-Poffenbaber PL.: The purification and partial characterization of insulin like protein from human serum. *J Clin Invest* 56:1455-63, 1975.

- 20-Megyesi K, Kahn R, Roth J, Gorden P.: hypoglycemia in association with extrapancreatic tumors; Demonstration of elevated plasma IJLLA-s by a new radio receptor assay. J Clin Endocrinol Metab 38:931-934, 1974.
- 21-Skrabunek P, Powell O. Ectopic insuline and occam's razo: A Reappraisal of the riddle of tumor hypoglycemia. Clinical Endocrinology 9:141-154 1978.
- 22-Gorden P, Hendricks CM, Kahn CR, Megyesik, Roth; Hypoglycemia associated with non-inlet-cell tumor and insulin-like growth factors; a study of the tumor types. N Engl J Med 305 1452-5, 1981.
- 23-Immerman SC, Sener SF, Khandekar JD: Causes and evaluation of tumor hypoglycemia. Arch surg 117:905-908, 1982.
- 24-Froesch ER, Zapf J, Windmer J: Hypoglycemia associated with non-inlet-cell tumor and insulin-like growth factors. N Engl J Med. 306:1178, 1982.