

Leberrundherde und Hypoglykämie

Andrea Viecelli^a, Kristin Zeidler^a, Carlo Moll^b, Vojtech Pavlicek^c, Martin Krause^a

^a Medizinische Klinik des Kantonsspitals Münsterlingen

^b Institut für Pathologie des Kantonsspitals Münsterlingen

^c Praxis im Klosterhof, Kreuzlingen

Fallbeschreibung

Eine 61-jährige Patientin wurde wegen Somnolenz und kurzzeitiger Bewusstlosigkeit notfallmässig hospitalisiert. Die Notfallsanitäter stellten eine Hypoglykämie von 1,2 mmol/l fest und verabreichten Glukose intravenös, worauf die Patientin noch vor Ort aufklarte. Bei Ankunft im Spital war der Blutzucker wieder im Normbereich. Anamnestisch ergaben sich keine Hinweise auf einen Diabetes mellitus oder andere Grunderkrankungen. Exzessiver Alkoholkonsum, Medikamenteneinnahme oder Insulinapplikation wurden verneint. Bis auf mehrere Episoden von Diarrhoe während der vergangenen sechs Monate, einem Gewichtsverlust von 3 kg sowie Nachtschweiss war die Systemanamnese unauffällig.

Klinisch präsentierte sich eine schlanke Patientin (BMI 19,1 kg/m²) in gutem Allgemeinzustand. In der klinischen Untersuchung imponierte eine vergrösserte Leber, der übrige Status war unauffällig. Die Laboranalyse zeigte leicht erhöhte Leberparameter sowie eine Anämie (102 g/l). Die im nüchternen Zustand (BZ 3,8 mmol/l) gemessenen Insulin- und C-Peptid-Werte waren deutlich erhöht (473 pmol/l [Norm = 35–235 pmol/l] bzw. >2317 pmol/l [Norm = 260–1200 pmol/l]). Die Bestimmung verschiedener Sulfonylharnstoffe im Serum fiel negativ aus.

Ultrasonographisch zeigte sich eine etwa 6 cm grosse Raumforderung im Pankreasschwanz sowie eine He-

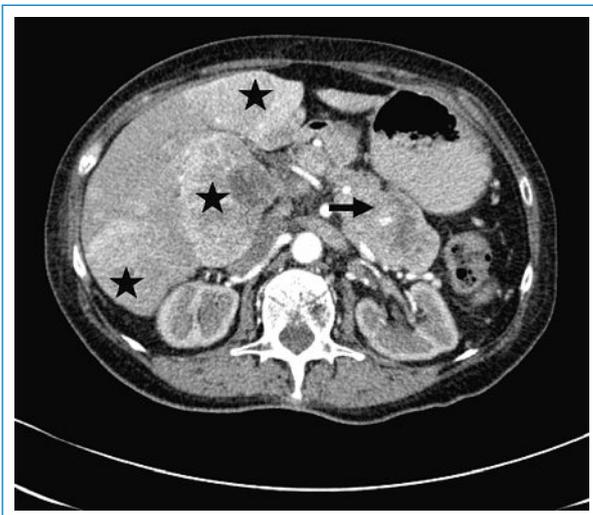


Abbildung 1

CT mit Kontrastmittel: Hepatomegalie mit multiplen, teils konfluierenden und zentral nekrotischen Tumoren (Sterne) sowie ein 6 × 4,2 cm grosser Tumor im Pankreasschwanz (Pfeil).

patomegalie mit multiplen, inhomogen strukturierten, echoreichen Rundherden. Diese Befunde wurden computertomographisch bestätigt (Abb. 1 ). Die Feinnadelpunktion eines Leberrundherdes lieferte atypische Synaptophysin-positive Zellen. Eine Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie mit ¹¹¹In-Octreotid (Octreoscan[®]) zeigte Anreicherung sowohl in der Pankreasläsion als auch in den Leberrundherden. Der Chromogranin-A-Wert im Serum war deutlich erhöht (3734 mcg/l [Norm = 19,4–98,1 mcg/l]).

Aufgrund der Klinik, der radiologischen und nuklearmedizinischen Befunde sowie der Feinnadelpunktion postulierten wir ein hepatisch metastasierendes, Insulinproduzierendes neuroendokrines Karzinom des Pankreas. Eine symptomatische Therapie mit kontinuierlicher intravenöser Glukose wurde eingeleitet und aufgrund anhaltender Hypoglykämien durch Prednison ergänzt.

Im Verlauf erfolgte eine Pankreas-Linksresektion mit Splenektomie. Histologisch handelte es sich beim Resektat um ein gut differenziertes neuroendokrines Pankreaskarzinom (pT3, pN1, V1, L1, M1, G1, R0). Der Ki-67-Proliferationsindex lag lediglich bei 1%, der Mitose-Index bei 1. Die Tumorzellen waren zu 100% positiv für Synaptophysin (Abb. 2 ) und teilweise für Chromogranin A. Ebenso fand sich eine deutliche Expression von Somatostatin-Rezeptor Typ 2 (2+ nach Dako-Kriterien). Immunhistochemisch liessen sich intrazellulär vereinzelt Insulin, Somatostatin und pankreatisches Polypeptid (PP) nachweisen.

Aufgrund der durch die unkontrollierte Hormonsekretion verursachten Symptomatik, der deutlichen Expression von Somatostatin-Rezeptor Typ 2 sowie der szintigraphisch nachgewiesenen Octreotid-anreicherung im Tumorgewebe wurde postoperativ eine Therapie mit Somatostatin-Analoga eingeleitet. Wegen weiterer Hypoglykämien wurde die Therapie mit Prednison weitergeführt und im Verlauf durch Diazoxid ersetzt. Seither ist die Patientin beschwerdefrei.

Kommentar

Wir beschreiben hier den seltenen Fall eines Insulinproduzierenden, metastasierenden neuroendokrinen Karzinoms («malignes Insulinom»). Diese Tumoren werden den neuroendokrinen Tumoren (NET) zugeordnet, wobei die WHO-Klassifikation 2000 gut differenzierte neuroendokrine *Tumoren*, welche lokalisiert wachsen (früher Karzinoide genannt), und gut bis schlecht differenzierte neuroendokrine *Karzinome*, welche lokal-

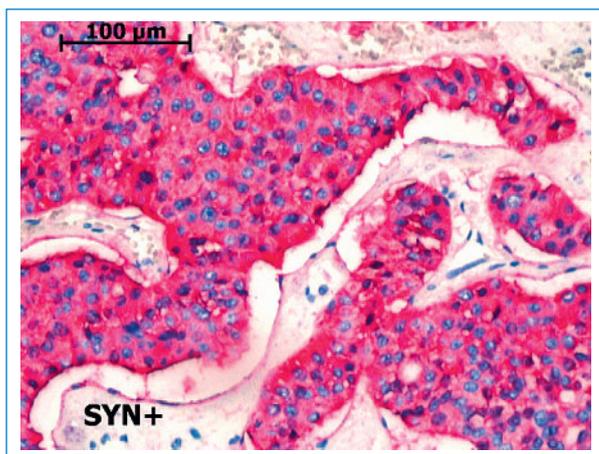


Abbildung 2

Histologie des Tumorresektats aus dem Pankreasschwanz: 100% Synaptophysin-positives, gut differenziertes neuroendokrines Karzinom des Pankreas.

invasiv wachsen und metastasieren, unterscheidet. Die Inzidenz der NET des Pankreas liegt bei rund 0,3/100 000 jährlich mit steigender Tendenz [1]. Weniger als 5% hiervon sind maligne Insulin-produzierende NET.

Die Symptomatik bei funktionellen NET entsteht hauptsächlich durch die sezernierten Hormone (Insulin, Gastrin, VIP, Glucagon, Somatostatin, Serotonin). In unserem Fall lag eine Hyperinsulinämie vor, welche zu rezidivierenden Hypoglykämien führte.

Diagnostisch wegweisend sind nebst diesen spezifischen Hormonen auch unspezifische serologische Tumormarker. Bewährt hat sich insbesondere das Chromogranin A, welches mit der Tumormasse und -aktivität zu korrelieren scheint und als Verlaufsparemeter und prognostischer Faktor von Bedeutung ist [2].

Die Hormone lassen sich meistens immunhistochemisch in den Tumorzellen nachweisen. Bei rascher Freisetzung der Hormone kann die zelluläre Speicherung aber schwer nachweisbar sein, wie dies auch bei unserer Patientin der Fall war [3]. Bildgebend bewähren sich neben (Endo-)Sonographie, CT und MRI die Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie mit Applikation von ^{111}In -Octreotid sowie die Positronen-Emissionstomographie mit Verwendung von ^{68}Ga -markiertem Somatostatin-Analoga DOTATOC [4].

Bei lokalisierten NET ist die kurative Resektion des Primärtumors die Therapie der Wahl [5]. Bei metastasie-

renden NET dient die Resektion des Primärtumors der Kontrolle lokaler Komplikationen und der Reduktion der Hormonhypersekretion. Ob hiermit die Wachstumsrate der Metastasen sowie das Langzeitüberleben beeinflusst werden kann, ist noch nicht klar. Eine operative oder interventionelle Behandlung der Lebermetastasen kann sowohl zu einer Verbesserung der Symptome als auch der Überlebensrate führen [5]. Bei einer Insulinüberproduktion mit Hypoglykämien eignet sich nebst diätetischen Massnahmen (regelmässige Mahlzeiten, stärkehaltige Zusätze) eine symptomatische Therapie mit Diazoxid, welches die Insulinsekretion hemmt. Glukokortikoide wirken durch Steigerung der Insulinresistenz und der Glukoneogenese. Bei Somatostatin-Rezeptor-Typ-2-positiven NET besteht die Möglichkeit einer nebenwirkungsarmen Therapie mit Somatostatin-Analoga. Diese können nicht nur eine Besserung der Symptome, sondern selten sogar eine Tumorregression bewirken. Dieselben Effekte werden auch mit radioaktiv markierten Somatostatin-Analoga (^{90}Y - oder ^{177}Lu -DOTATOC) erzielt [5]. Eine Chemotherapie ist bei wenig differenzierten neuroendokrinen Karzinomen sowie bei rascher Tumorprogression gut differenzierter Karzinome indiziert. Möglicherweise wird in Zukunft auch die Hemmung von Wachstumsfaktoren therapeutische Verwendung finden [5]. Die Fünf-Jahres-Überlebensrate pankreatischer NET mit Lebermetastasen liegt bei rund 27% [1].

Danksagung

Wir danken Herrn Prof. A. Perren vom Institut für allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie der Technischen Universität München für die ergänzenden immunhistochemischen Untersuchungen des Pankreasresektats sowie für die kritische Durchsicht des Manuskripts. Ebenso danken wir den Kollegen vom Radiologischen Institut des Kantonsspitals Münsterlingen für die Beurteilung der Computertomographie und der Szintigraphie.

Korrespondenz:

Dr. med. Andrea Viecelli
Medizinische Klinik
Kantonsspital
CH-8596 Münsterlingen
andrea.viecelli@stgag.ch

Literatur

- 1 Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C et al. One Hundred Years After "Carcinoid": Epidemiology of and Prognostic Factors for Neuroendocrine Tumors in 35,825 Cases in the United States. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(18):3036–72.
- 2 Campana D, Nori F, Piscitelli L, Morselli-Labate AM et al. Chromogranin A: Is It a Useful Marker of Neuroendocrine Tumors? *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(15):1967–73.
- 3 de Herder WW, Niederle B, Scoazec JY, Pauwels S et al. Well-Differentiated Pancreatic Tumor/Carcinoma: Insulinoma. *ENETS Guidelines, Neuroendocrinology*. 2006;84:183–8.
- 4 Modlin IM, Oberg K, Chung DC, Jensen RT et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncology*. 2008;9:61–72.
- 5 Delaunoy T, Neczyporenko F, Rubin J, Erlichman C, and Hobday TJ. Medical Management of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *American Journal of Gastroenterology*. 2008;103:475–83.