

TELJES GASTRECTOMIÁT KÖVETŐ NEM INSULINOMÁS PANCREATOGEN HYPOGLYKAEMIA SZINDRÓMA 20 ÉVES KÖRTÖRTÉNETE

Dr. Szolga Brigitta^(1, 7), Dr. Zalatnai Attila⁽²⁾, Dr. Szabó Attila⁽³⁾, Dr. Lázár István László⁽⁴⁾,
Dr. Bezsilla János⁽⁵⁾, Dr. Szpaszkij Zsuzsa^(1, 6), Dr. Bényei Erik⁽¹⁾,
Dr. Tóth Miklós⁽¹⁾, Dr. Tőke Judit⁽¹⁾

(1) Semmelweis Egyetem, Belgyógyászati és Onkológiai Klinika

(2) Semmelweis Egyetem, Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet

(3) Borsod-Abaúj-Zemplén Vármegyei Központi Kórház, II. sz. Belgyógyászati osztály

(4) Borsod-Abaúj-Zemplén Vármegyei Központi Kórház, Intervenciós Radiológiai Osztály

(5) Borsod-Abaúj-Zemplén vármegyei Központi Kórház, Sebészeti Osztály

(6) Dél-budai Centrumkórház Szent Imre Egyetemi Oktatókórház, Anyagcsere Központ

(7) Semmelweis Egyetem, Sebészeti, Transzplantációs és Gasztroenterológiai Klinika

ÖSSZEFOGLALÁS: A felnőttkori nem insulinomás pancreatogen hypoglykaemia a hyperinsulinaemiás hypoglykaemiák egyik ritka formája. A kórkép tumorszindrómák részeként fordulhat elő, illetve bariátriai sebészeti műtétek következtében alakulhat ki. A klinikai megjelenés nagyon hasonlít az insulinomához, az elkülönítő körisme és a kezelés napjainkban is kihívást jelent.

Kulcsszavak: nesidioblastosis, nem insulinomás pancreatogen hypoglykaemia szindróma, hyperinsulinaemiás hypoglykaemia

Szolga B, Zalatnai A, Szabó A, Lázár IL, Bezsilla J, Szpaszkij Zs, Bényei E, Tóth M, Tőke J: 20-YEAR HISTORY OF NON-INSULINOMA PANCREATOGENOUS HYPOGLYCEMIA SYNDROME AFTER TOTAL GASTRECTOMY

SUMMARY: Adult-onset non-insulinoma pancreatogenous hypoglycemia is a rare form of hyperinsulinemic hypoglycemia. It can occur as part of tumor syndromes or because of bariatric surgery. The clinical presentation is like that of insulinoma, making it challenging to differentiate between the two conditions and determine appropriate treatment.

Keywords: nesidioblastosis, non-insulinoma pancreatogenous hypoglycemia syndrome, hyperinsulinemic hypoglycemia

Magy Belorv Arch 2025; 78: 214–217.

Levelező szerző: Dr. Tóth Miklós
Semmelweis Egyetem, Belgyógyászati és Onkológiai Klinika
1083 Budapest, Korányi Sándor u. 2/A
email: toth.miklos@semmelweis.hu

DOI: 10.59063/mba.2025.78.4.5

Bevezetés

A súlyos, tünetes hypoglykaemia régóta ismert szövődménye a gyomor-bypass műtéteknek. A legtöbbször étkezés után kialakuló hypoglykaemiás rosszullétek háttérében álló kórélettani folyamatok még napjainkban sem teljesen ismertek. A gyomor térfogatának sebészeti vagy endoszkópos csökkentését követően, a tároló funkció kiesése miatt a táplálék korán a patkóbélbe jut, ami az étkezést követő 10–30 perc elteltével

puffadással, hányingerrel, hányással járó rosszullétet idézhet elő (korai dumping-szindróma). 1–3 óra múlva hypoglykaemia alakulhat ki a gyors postprandialis hyperglykaemia és következményes hyperinsulinaemia miatt (késői dumping-szindróma).¹ Emellett egyre több adat utal arra, hogy a posztbariátriai hypoglykaemiaként ismert tünetegyüttes kialakulásához a megváltozott anatómiai viszonyokon kívül az endokrin pancreas kóros működése is hozzájárul.^{2,3}

Esetismertetés

69 éves férfitbetegünk kórtörténetéből hypertonia, ischaemiás cardiomyopathia, rheumatoid arthritis, osteoporosis emelhető ki. 42 éves korától kezdve a kiterjedt gyomor-, duodenum-, és jejunumfekélyek miatt *Helicobacter pylori* eradikációban részesült. A kiújuló fekélybetegség miatt Billroth-II szerint elvégzett gyomor reszekció, truncalis vagotomia, majd teljes gastrectomia és Roux-Y anastomosis kialakítása történt. A későbbiekben bélösszenövések miatt jobb oldali hemicolectomia, ileo-sigmoideostoma képzés vált szükségessé. A multiplex, recidiváló fekélybetegség szövettani mintái alapján a Zollinger–Ellison-szindróma kizárható volt, a *MEN1* gén csírasejtes mutáció analízise patogén mutációt nem jelzett. A műtétek következtében kialakult vitaminhiány (kolecalciferol és B₁₂) és vashiány pótlása folyamatos.

A Billroth-II gyomorreszekció után 3 évvel, 49 éves korában jelentkezett az első remegéssel, izzadással, hányingerrel, gyengeséggel, hypoglykaemiával járó rosszullet, amelyhez diszkrét neurológiai tünet – a beszéd nehezítettsége – is társult. A hypoglykaemiás rosszulletek kezdeti kivizsgálása nem igazolt tumoros folyamatot a hasúri szervekben, a májfunkció normális volt, hypadrenia, hypothyreosis nem állt fenn.

64 éves korában már naponta több alkalommal jelentkeztek spontán hypoglykaemiás rosszulletek. A hypoglykaemia mellett a széruminzulin- és C-peptid-koncentráció nem volt alacsony, ami insulinoma, esetleg más hyperinsuliniaemiát okozó kórkép jelenlétét vetette fel (1. táblázat).

A hasi ultrahang a hasnyálmirigyfarkok állományában egy 5-6 mm-es echoszegény területet írt le, az ezután elvégzett vizsgálatok (endoszkópos ultrahang, has- és kismedence-CT, hasi MR, szomatosztatinreceptor-szcintigráfia, F-DOPA-PET CT) azonban a pancreasban körülírt eltérést nem mutattak.

A hypoglykaemiás epizódok megelőzése céljából

1. táblázat. Laboratóriumi eredmények tüneteket okozó spontán hypoglykaemia mellett

Laboratóriumi paraméter	Eredmény	Referenciatartomány
vércukor (mmol/L)	1,2	4,1-5,9
széruminzulin (μU/mL)	16,33	< 2,60
C-peptid (ng/mL)	5,65	< 0,80

gyakori étkezéseket és lassan felszívódó szénhidrátot tartalmazó diéta mellett per os diazoxid-, majd akar-bózterápia került bevezetésre, azonban a hypoglykaemiás rosszulleteket a gyógyszeres kezelés nem szüntette meg.

A szelektív artériás kalcium stimulációs teszt során az inzulinszekréció a pancreas mindhárom területéről stimulálható volt, a legnagyobb mértékű inzulinemelkedést a hasnyálmirigyfarkok régiója felől lehetett kiváltani (2. táblázat).

A korábbi hasi ultrahang és a funkcionális teszt eredménye alapján a hasnyálmirigyfarkok reszekciójára került sor. A szövettani lelet először nesidioblastosist véleményezett, helyenként reaktív papillaris mucinosis hyperplasiával. A későbbi szövettani revízió a pancreas reszekátumban diffúzans felfaporodott Langerhans-szigetek jelenlétét igazolta, a szigetsejtek 100%-ban pozitív reakciót adtak inzulinellenes antitesttel végzett immunhisztokémiai vizsgálattal. A klinikai kép ezek alapján nem insulinomás pancreatogen hypoglykaemia szindrómának felelt meg.

Megbeszélés

A nesidioblastosis – más néven endokrinsejt-dysplasia, nesidiodyplasia, multifokális ductuloinsularis proliferáció, szigetsejt-adenomatosis, szigetsejt-hyperplasia, szigetsejt-hypertrophia – ritka kórkép, incidenciája

2. táblázat. Széruminzulin koncentrációja a szelektív intravénás kalciumstimulációs teszt során (μU/mL; n: 2,6-26 μU/mL). Érterületenként 0,0125 mmol/ttkg kalcium-glükonát beadása történt

	A. gastroduodenalis	A. mesenterica superior	A. lienalis középső része	A. lienalis proximalis része
stimuláció előtt	8,71	7,22	12,02	4,55
stimuláció után:				
25 sec	15,88	8,63	18,64	19,54
50 sec	24,10	9,87	57,28	25,58
80 sec	18,97	7,65	33,47	16,65
120 sec	–	6,17	19,56	9,96
maximális relatív inzulin emelkedés*	2,76 x	1,36 x	4,76 x	5,62 x

* Legmagasabb inzulin-koncentráció (vastag betűvel jelezve) / stimuláció előtt mért inzulin-koncentráció

9/100 millió/év². Elnevezése a nesidioblast szóból ered, aminek a jelentése hasnyálmirigy szigetsejt prekurzor. A kórkép a legújabb – klinikai megjelenést hangsúlyozó – nevezéktani ajánlás szerint nem insulinomás pancreatogen hypoglykaemia szindrómaként ismert (NIHPS), hangsúlyozva, hogy a betegség hátterében a hasnyálmirigy endokrin sejtjei közül a béta-sejtek működésének szabályozási zavara áll. Ebben a kórképben az endokrin diszreguláció pontos oka nem ismert, habár számos kórképpel való asszociációját valószínűsítik (pancreatitis, cystás fibrosis, multiplex endokrin neoplasia 1-es típus (MEN1), von Hippel-Lindau szindróma, Zollinger–Ellison-szindróma, Verner–Morrison-szindróma, glucagonoma, atrophias gastritis, gastrectomia). Ebben a kórképben a hasnyálmirigy egészében béta-sejtes hyperplasia jellemzi a pancreas morfológiai képét. Az életkori megjelenés alapján elkülöníthető két altípus közül az infantilis forma monogénis megbetegedés, amiben az újszülöttkori perzisztáló hypoglykaemiát az inzulinszekréció szabályozásában szerepet játszó gének mutációi okozzák (pl. KATP-csatorna (SUR1/Kir6.2 alegység) GDH, GCK, SCHAD, UCP2, HNF4A, HNF1A gének).⁴ A felnőttkori nesidioblastosis rendkívül ritka kórkép, az összes hyperinsulinaemiás hypoglykaemiás eset kb. 0,5–5%-át okozza.⁵ Az eddig közölt esetek női túlsúlyt mutatnak, ennek hátterében az ösztrogén inzulin szenzitizáló, glukoneogenesiszt csökkentő hatását feltételezik. NIHPS-ra utal az étkezések után detektált neuroglycopenia, a 72 órás éhezési teszt normális eredménye, illetve az ép morfológiai viszonyokat mutató képalkotó vizsgálatok.²

Régóta ismert, hogy a gyomor csonkolásával járó műtétek után hyperinsulinaemiás hypoglykaemia jelenhet meg. Ennek magyarázata az lehet, hogy a gyomor tároló funkciójának kiesése miatt az elfogyasztott táplálék rövid időn belül a distalis ileumba jut, ahol fokozott glukagonszerű peptid-1 (GLP-1) elválasztás, a hasnyálmirigyben következményesen béta-sejt proliferáció alakul ki.² Betegünk részletes kórtörténetének áttekintése alapján a felnőttkori, szerzett, nem-insulinomás pancreatogen hypoglykaemia szindróma kialakulásában a többszörös gasztrointesztinalis reszekciók (különösképpen a total gastrectomia) és az így kialakuló gasztrointesztinalis hormonális változások játszanak kóroki szerepet.

A klinikai tüneteket és a hormonális eredményeket illetően az NIPHS és az insulinoma megjelenése nagyon hasonló, ezért az elkülönítő diagnózis gyakran kihívást jelent. A hasnyálmirigyet ellátó artériák szelektív kalciumstimulációja segítheti a két kórkép elkülönítését. Esetünkben – bár a hasnyálmirigy farki régió stimulációja váltotta ki a legnagyobb széruminzulin-emelkedést az alapértékhez képest (maximális relatív inzulin emelkedés 5,62-szerese volt a stimuláció előtti koncentrációnak) – a relatív inzulinemelkedés nem érte el az irodalmi adatok alapján megfelelő vizsgálati érzékenységet biztosító 19-szeres növekedést.⁶

Esetünkben a konzervatív kezelési lehetőségekkel tartósan normoglykaemiás állapotot egyelőre nem sikerült elérni. A megfelelő diétás szabályok betartása (alacsony szénhidráttartalmú/glykaemiás indexű táplálék), a béta-sejtek ATP-szenzitív kalciumcsatornáin ható diazoxid, valamint a szénhidrátfelszívódást csökkentő, az alfa-glükózidáz gátló akarbóz adásával a hypoglykaemiás rosszüllétek gyakorisága csökkent, de teljesen nem sikerült eliminálni. A szubtotalis-totalis pancreatectomia – tekintettel a következményes exokrin pancreaselégtelenségre, a iatrogen diabetes mellitus kialakulására és összességében az életminőségre gyakorolt negatív hatásra és a nagy morbiditási és mortalitási kockázatra – nem jön szóba.⁷

Következtetés

A nem insulinomás pancreatogen hypoglykaemia szindróma ritka megbetegedés, a szerzett forma egyik oka a gyomorbypass műtét lehet. A kórkép elkülönítése a hyperinsulinaemiás hypoglykaemia egyéb formáitól és a hatékony kezelési stratégia kialakítása napjainkban is kihívást jelent.

Szerzői munkamegosztás: Sz.B.: kézirat szövege-zése, irodalomkutatás, betegellátásban való részvétel. Z.A.: szövettani vizsgálatok. Sz.A.: betegellátásban való részvétel. L.I.L.: szelektív artériás kalcium stimulációs teszt elvégzése. B.J.: betegellátásban való részvétel. Sz.Zs.: betegellátásban való részvétel. B.E.: betegellátásban való részvétel. T.J. kézirat szövege-zése. T.M.: koncepció kialakítása, a kézirat véglegesítése. A kézirat végleges változatát valamennyi szerző elolvas-ta és jóváhagyta.

Érdekltségek/összeférhetetlenségek: A szerzők nem rendelkeznek érdekltségekkel.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása, illetve a kapcsolódó kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült.

Irodalom

1. Tack J, Raymenants K, Van De Bruaene C és mtsai: Dumping syndrome: Update on pathophysiology, diagnosis, and management. *Neurogastroenterol Motil* 2024; e14962 DOI: 10.1111/nmo.14962 e14962.
2. Dieterle MP, Husari A, Proszmann SN és mtsai: Diffuse, Adult-Onset Nesidioblastosis/Non-Insulinoma Pancreatogenous Hypoglycemia Syndrome (NIPHS): Review of the Literature of a Rare Cause of Hyperinsulinemic Hypoglycemia. *Biomedicines* 2023; **11**: 1732. DOI: 10.3390/biomedicines11061732.
3. Grover A, Farahmandsadr M, Saeed H és mtsai: Defining Clinical Characteristics of Individuals With and Without Post-Bariatric Hypoglycemia After Gastric Bypass. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2025; **102**: 111-120. DOI: 10.1111/cen.15169.

4. **Stanley CA:** Perspective on the Genetics and Diagnosis of Congenital Hyperinsulinism Disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; **101**: 815-826. DOI: 10.1210/jc.2015-3651.
5. **Jabri AL, Bayard C:** Nesidioblastosis associated with hyperinsulinemic hypoglycemia in adults: review of the literature. *Eur J Intern Med* 2004, **15**: 407-410. DOI: 10.1016/j.ejim.2004.06.012.
6. **Thompson SM, Vella A, Thompson GB és mtsai:** Selective Arterial Calcium Stimulation With Hepatic Venous Sampling Differentiates Insulinoma From Nesidioblastosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; **100**: 4189-4197. DOI: 10.1210/jc.2015-2404.
7. **Davi MV, Pia A, Guarnotta V és mtsai:** The treatment of hyperinsulinemic hypoglycaemia in adults: an update. *J Endocrinol Invest* 2017; **40**: 9-20. DOI: 10.1007/s40618-016-0536-3.