

## معرفی یک مورد انسولینوما در زمینه سندرم نئوپلازی اندوکرینی

### متعدد نوع I

دکتر طاهره اسلام منش\*، دکتر شهریار دبیری\*\*، دکتر بهرام پورسیدی\*\*\*، دکتر مژگان سنجرى\*\*\*\*

دریافت: ۸۸/۲/۶، پذیرش: ۸۸/۵/۷

#### چکیده:

**مقدمه:** تومورهای اندوکرینی پانکراس نادر است. انسولینوما از شایعترین تومورهای عملکردی جزء اندوکرینی پانکراس است. ۳۰ درصد اختلالات پانکراسی در سندرم نئوپلازی اندوکرینی متعدد نوع I (MEN I) تومورهای سلول بتا است. **معرفی بیمار:** این گزارش موردی پسر جوان ۲۳ ساله ای با تاریخچه خانوادگی سندرم MEN I را معرفی می کند. بیمار با Whipple Triad مراجعه می کند. طی بررسی های رادیو لوژیک دو تصویر گرد و کوچک در دم و جلوی تنه پانکراس دیده شد. وی با شک بالینی تومور پانکراس تحت عمل جراحی لاپاراتومی، پانکراتکتومی دیستال و اسپلنکتومی قرار گرفت. **نتیجه نهایی:** بر اساس یافته های ماکروسکوپی، میکروسکوپی، ایمونوهیستوشیمی و نتایج آزمایشگاهی و کلینیکی تشخیص نهائی انسولینوما بود.

**کلید واژه ها:** انسولینوما / سرطان غدد درون ریز / نئوپلازی اندوکرینی متعدد نوع I

#### مقدمه:

تومورهای اندوکرینی پانکراس از تومورهای اگزوکرینی پانکراس ناشایعتر است. از بین آنها انسولینوما شایعترین است البته در کل تومور بسیار نادری است و شبیه تومور کارسینوئید در مناطق دیگر مجرای گوارش است. Whipple Triad مشخصه بالینی تومور است که شامل اختلال هوشیاری، ضعف، خستگی، تشنج، سطح گلوکز خون زیر ۵۰ میلی گرم درصد و بهبود علائم با تجویز گلوکز است. ۹۰ درصد موارد خوش خیم بوده و درمان انتخابی اش جراحی است. پیش آگهی عالی است. در اکثر موارد منفرد و کپسولدار است. در بررسی میکروسکوپی تکثیر سلولهای همگن با چندین طرح رشد از جمله متراکم و غربالی دیده میشود. معمولاً جزء غده ای ندارد (۱-۳).

#### معرفی بیمار:

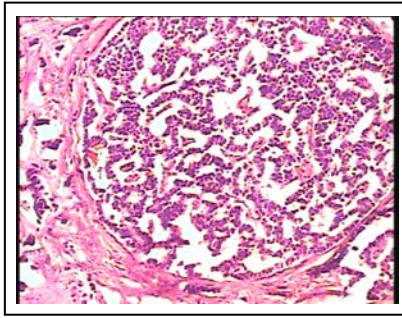
بیمار پسر جوان ۲۳ ساله ای است که تاریخچه خانوادگی سندرم MEN I دارد. دو برادر بیمار با تشخیص انسولینوما تحت عمل جراحی قرار گرفته اند. یکی از آنها آدنوم پاراتیروئید هم دارد. خود بیمار علاوه بر آدنوم غده پاراتیروئید از یکسال قبل علائم هایپوگلیسمی را به صورت گیجی، ضعف و خستگی و پرش عضلانی داشته است. این علائم بعد از بیدار شدن از خواب و گرسنگی طولانی مدت بیشتر بوده است و با تجویز گلوکز برطرف می شده است. در آخرین حمله هایپوگلیسمی قند خون بیمار ۷ mg/dl گزارش شده است (تریاد ویپل). وی با تشخیص بالینی انسولینوما تحت عمل جراحی لاپاراتومی، پانکراتکتومی دیستال و اسپلنکتومی و برداشتن غده لنفاوی پری پانکراتیک فوقانی قرار گرفت. در مشاهده ماکروسکوپی پانکراس دو توده کپسول

\* دستیار گروه پاتولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کرمان (Dr.eslammanesh@yahoo.com)

\*\* استاد گروه پاتولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کرمان

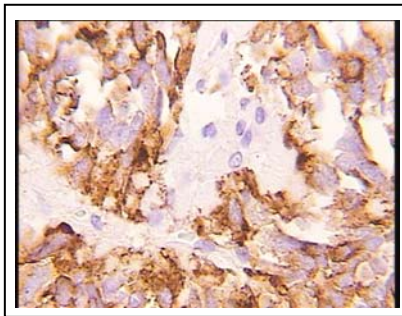
\*\*\* دانشیار گروه جراحی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کرمان

\*\*\*\* استادیار گروه داخلی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کرمان

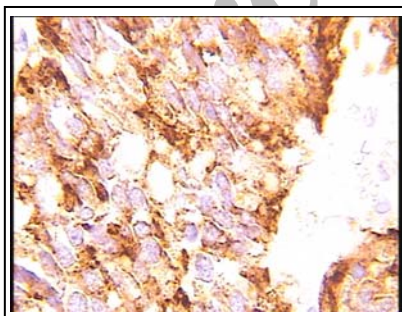


شکل ۳: الگوی رشد گلومرولونید با نمای رشد تراپکولار در اطراف آن

نمونه بیمار رنگ آمیزی ماسون تری کروم و قرمز کنگوی (Congo Red) شد که به ترتیب رسوب کلاژن و مواد آمیلوئیدی را در استروما نشان داد .  
در رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی، به طور منتشر و قوی برای chromogranin و synaptophysin مثبت بود (شکل ۵ و ۴).



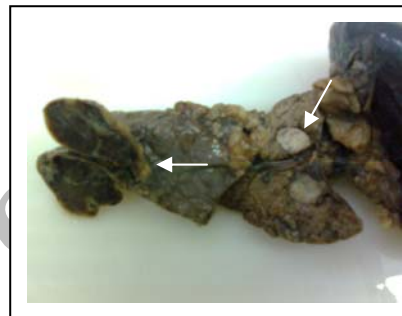
شکل ۴: اکثریت سلولهای توموری برای سیناپتوفیزین مثبت قوی است.



شکل ۵: اکثریت سلولهای توموری برای کرومگرانین مثبت قوی است.

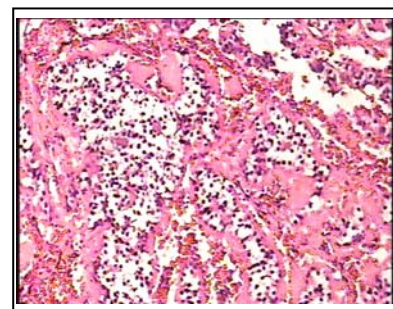
طحال اتساع وریدها و سینوس ها و خونریزی در پولپ قرمز را بدون وجود سلول های توموری نشان میداد. تنها نکته مثبت در بررسی میکروسکوپی غده لنفاوی پری پانکراتیک فوقانی ، سینوس هیستوسایتوزیس بود.

دار با حدود مشخص دیده شد . یکی از آنها با سطح جامد یکنواخت کرمی رنگ و به قطر ۱/۳ سانتی متر در دم پانکراس در ۳ سانتی متری ناف طحال قرار داشت . توده دوم با سطح جامد قهوه ای رنگ با نواحی خونریزی و به قطر ۳/۵ سانتی متر در قدام تنه پانکراس قرار داشت . قوام هر دو توده کمی سفت تر از پانکراس نرمال بود. نکروز، تغییر کیستیک و تهاجم به کپسول در هیچکدام دیده نشد. طحال با ابعاد ۴×۷/۵×۱۱ سانتی متر و وزن ۲۰۰ گرم ظاهر و سطح برش نرمال داشت (شکل ۱).



شکل ۱: نمای ماکروسکوپی پانکراس که در سطح برش آن دو توده توموری با حدود مشخص دیده می شود. طحال با ابعاد ۴×۷/۵×۱۱ ظاهر و سطح برش نرمال دارد.

در بررسی میکروسکوپی توده های پانکراس تکثیر نئوپلاستیک سلول های نسبتا متحدالشکل کوچک تا متوسط با هسته گرد و سیتوپلاسم آمفوفیلیک یا ائوزینوفیلیک با گرانول های ظریف در یک استرومای هیالینیزه و پر عروق دیده شد . مختصری بزرگی و پلئومورفیسم هسته ها وجود داشت ، میتوز و نکروز دیده نشد . سلول های توموری نما های رشد تو پر ، تراپکولار ، شبه آئولوی ، پاپیلاری ، غربالی و ندرتا نماهای غددی و طناب های سلولی آناستوموز دهنده داشت . توده های توموری با حدود بسیار مشخص و کپسول ظریف از بافت طبیعی پانکراس جدا شده بود (شکل ۲ و ۳).



شکل ۲: در نمای میکروسکوپی تکثیر سلولهای گرد و کوچک همگن در استرومای فیبروزه همراه با مناطق خونریزی دیده می شود.

## بحث:

تومور های پانکراس به سه دسته تقسیم میشوند :  
 تومورهای اگزوکراین که از سلول های غددی و مجرای به وجود می آیند ، تومور های اندو کراین که از سلول های جزایر لانگرهانس به وجود می آیند و تومورهای نادر بافت مزانژیالی. موارد نادری از تومور مخلوط اگزوکراین و اندوکراین هم گزارش شده است (۴) تومور های اندو کربنی درصد کوچکی از همه نئوپلاسم های پانکراس را تشکیل میدهند (۲-۱٪) . اکثراً در بالغین دیده میشود ولی موارد اندکی نیز در بچه ها و شیرخواران تازه متولد شده گزارش شده است . تومور سلول بتا شایع ترین تومور اندوکربنی پانکراس است و زمانی که تومور سلول بتا عملکردی باشد انسولینوما نامیده میشود (۱) . در کل تومور بسیار نادری است (باشیوع ۱ در ۲۵۰ هزار نفر) بروز سالانه اش ۱ تا ۵ در یک میلیون نفر است (۵) اکثر موارد پراکنده (Sporadic) است ولی با ریسک بیشتری در سندرم ژنتیکی نئوپلازی اندوکربنی متعدد تایپ یک (MEN I) دیده میشود. در سندرم MEN I وجود همزمان هیپرپلازی پاراتیروئیدو تومورهای اندوکراین پانکراس با یا بدون آدنوم هیپوفیز دیده میشود (۱،۶) تومورهای اندوکراین پانکراسی به ویژه انواع بدخیم اش یکی از علل عمده مرگ و میر در MEN I است. اکثریت تومورهای اندوکراین پانکراسی عملکردی هستند و سندرم کلینیکی ناشی از افزایش ترشح هورمون میدهند (۵) شایع ترین اختلالات پانکراسی در این سندرم تومورهای G cell (۵۰٪) و سلول بتا (۳۰٪) است . در حدود ۲ درصد مواقع در نواحی مجاور مثل دیواره دئودنوم قرار دارند . شیوع یکسان در هر دو جنس دارد و یا کمی در زنان بیشتر دیده می شود. سن متوسط انسولینوما در زمان تشخیص ۵۰ سالگی است ولی در MEN I در اواسط دهه سوم دیده میشود. کمتر از ۱۰٪ موارد MEN I دارند و ۹۰٪ موارد منفرد است. در MEN I انسولینوماهای متعدد دیده میشود (۱،۲) ۹۰ درصد انسولینوماها خوش خیم اند و به غیر از سندرم MEN I جراحی اکسیزیون انسولینومای خوش خیم باعث علاج قطعی بیماری می شود. اکثر انسولینوماها داخل پانکراس قرار دارد و با توزیع یکسان در سر، تنه و دم پانکراس میباشد البته در بعضی منابع سر و تنه پانکراس را مکان شایعتر تومور می دانند. انسولینوماهای نابجا (کمتر از یک درصد موارد) در ساختمان های مجاور مثل معده و دئودنوم دیده می شود،

قطر اکثر تومور ها کمتر یا مساوی یک و نیم سانتی متر است و تقریباً همگی کیپسول دارند (۷،۸) تشخیص قطعی این تومور براساس تاریخچه بیمار، علائم بالینی و یافته های آزمایشگاهی و پاتولوژیک است. Whipple Triad مشخصه بالینی تومور است. در تست های آزمایشگاهی قند خون پایین (زیر ۴۰ یا ۵۰ میلی گرم در صد) و انسولین و c-peptide بالا و نسبت انسولین به گلوکز بالا دارد و برای غربالگری سولفونیل اوره هم منفی است. بعد از تشخیص انسولینوما میتوان از تکنیک های تصویربرداری برای تعیین محل انسولینوما استفاده کرد (۲،۹) درنمای ماکروسکوپی به صورت توده های گرد یا بیضی با حدود بسیار مشخص هستند و معمولاً قوام سفت تری از بافت طبیعی اطرافش دارند . انسولینوما میتواند در نمای ماکروسکوپی به صورت توده کیستیک نیز دیده شود . در تعدادی از مطالعات دیده شده که تومورهای فاقد عملکرد بزرگتر از تومورهای عملکردی هستند به همین دلیل دژنراسانس کیستیک، نکروز مرکزی و خونریزی در آنها بیشتر است (۱۰) .

در نمای میکروسکوپی الگوی رشد غالب توپر است، غده دیده نمیشود و ندرتاً جزء داکتال یا آسینار دیده میشود. نماهای غیر معمول در انسولینوما تمایز هپاتوئید ، وجود موسین ، پیگمان سیاه رنگ (به علت تجمع لیپوفوشین)، سیتوپلاسم شفاف یا واکوئله یا انکوسیتیک ، اجسام ساموما ، نماهای Rhabdoid ، ترانسفورماسیون سارکوما توئید و دیدن سلول های عضله اسکلتی است (۱) . استرومای تومور بسیار پر عروق و حاوی مواد هیالینی فراوان میباشد. در یک بررسی تجمعات سلولی همراه با آسینی های کوچک با نکروز مرکزی در این تجمعات دیده شد . سلول ها نیز در حاشیه تجمعات سلولی نمای پالیسید داشتند. در مورد دیگری تراپکولوها و لوبول های کوچک توموری در یک استرومای هیالینیزه فراوان وجود داشت (۱۱) .

در بین تومورهای اندوکربنی پانکراس رسوب آمیلوئید بیشتر در انسولینوما دیده می شود. در رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی برای مارکرهای انولاز اختصاصی نورون، Synaptophysin، Chromogranin و پپتیدهای اپیوئیدی مثبت است (۱) .

گاهی اوقات ، تشخیص ماهیت بدخیم انسولینوما از روی هیستولوژی دشوار است و با متاستاز یا تهاجم لوکال

- Fascicle 20. Washington DC: Armed forces institute of pathology, 1997:120-130.
6. Fleury A , Flejou JF , Sauvanet A , Molas G , Vissuzaine C , Hammel P. Calcitonin-secreting tumors of the pancreas.About six cases. *Pancreas* 1998;16:545-50.
  7. Madeira I, Terris B, Voss M, Denys A, Sauvanet A, Flejou JF, et al. Prognostic factors in patients with endocrine tumours of the duodenopancreatic area. *Gut* 1998; 43:422-7.
  8. Waldmann J,Habbe N,Fendrich V, Slater EP. Fast growing pancreatic neuroendocrine carcinoma in a multiple endocrine neoplasia type I patient:a case report. *J Med Case Rep* 2008 Nov; 18,2(1):354
  9. Kumar, Abbas, Fausto, Mitchell. Robbins basic pathology. 8th ed. Philadelphia: W.B Saunders , 2007;787-789
  10. Owen NJ, Sohaib SA, Peppercorn PD, Monson JP, Grossman AB, Besser GM, Reznick RH. MRI of pancreatic neuroendocrine tumors.*Br J Radial* 2001;74:968-73
  11. Mills SE. Sternberg's diagnostic surgical pathology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004; (2):1637-1644
  12. Piecha G, Chudek J, Wiecek A. Multiple endocrine neoplasia Type I. *Eur Intern Med.* 2008 Mar;19(2):99-103.

تشخیص داده می شود. شایعترین محل متاستاز کبد و غدد لنفاوی ناحیه ای است(۱۲).

گاهی داروی دیازوکساید برای درمان دارویی انسولینوما به کار می رود که با کاهش ترشح انسولین ، هیپوگلیسمی را کنترل می کند ولی برای علاج قطعی جراحی درمان انتخابی است(۲).

#### منابع :

1. Juan R. Rosai and Ackerman's surgical pathology. 9th ed. New York: Mosby, 2004:1083-1091
2. Longmore M, Wilkinson I, Torok E. Oxford handbook of clinical medicine. 5th ed. Oxford: Oxford university , 2001.
3. Queiroz AM, Machado MC, Correa-Giannella ML, Giannella-Neto D, Albergaria Pereira MA. Endogenous hyperinsulinemic hypoglycemia: diagnostic strategies, predictive features of malignancy and long-term survival. *J Endocrinol Invest* 2006; 29:679-87.
4. Eusebi V, Capelle C , Bondi A , Sess F , Vez-zandini P , Mancini. Endocrine-paracrine cells in pancreatic exocrine carcinomas.*Histopathology* 1981;5:599-613
5. Solcia E, Capella C, Kloppel G. Tumors of the Pancreas. Atlas of tumor pathology, 3rd series,

Archive of SID