

گزارش یک مورد انسولینوما

دکتر مهدی فرزادینیا^۱ - دکتر ناصر طیبی میبیدی^۲ - دکتر سکینه عمویان^۲ -
دکتر مصطفی مهرایی^۳ - دکتر فاطمه حیدری^۴

چکیده

انسولینوما شایعترین تومور سلول جزایر لانگرهانس است و اغلب در محل تنه و دم پانکراس می‌باشد. این تومور، در بیشتر موارد اسپورادیک می‌باشد؛ اما ممکن است همراه با سندرم تومورهای متعدد اندوکراین نوع ۱ (MEN1) نیز مشاهده شود. در بیشتر از ۹۰٪ موارد خوش‌خیم است. تعیین محل قبل از عمل به وسیله رادیوگرافی ممکن است مشکل باشد. لمس حین عمل و اولتراسونوگرافی روش استاندارد طلایی برای تشخیص می‌باشد. بیمار گزارش شده مرد ۲۷ ساله‌ای با سابقه حملات مکرر، ضعف و تعریق، سردرد، کاهش هوشیاری و افزایش وزن می‌باشد. قند خون ناشتای وی ۴۰ mg/dL و نسبت انسولین به گلوکز بین ۰/۵۷ تا ۰/۷۶ بود. سی‌تی‌اسکن شکم توموری را در پانکراس نشان نداد. بیمار لاپاراتومی شد و توموری در ناحیه سر پانکراس لمس گردید که برداشته شد. طبق یافته‌های بالینی و ریزینی، برای آن تشخیص انسولینوما مطرح گردید. هدف از گزارش این مورد آشنایی بیشتر با این تومور نادر و روش رسیدن به تشخیص با توجه به روشهای آزمایشگاهی می‌باشد.

کلید واژه‌ها: پانکراس؛ تومورهای اندوکراین؛ انسولینوما؛ هیپوگلیسمی

افق دانش؛ مجله دانشکده علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی گناباد (دوره ۱۲؛ شماره ۱؛ سال ۱۳۸۵)

دریافت: ۱۳۸۴/۱۲/۲ اصلاح نهایی: ۱۳۸۵/۷/۲۲ پذیرش: ۱۳۸۵/۸/۸

^۱ نویسنده مسؤول؛ استادیار گروه آموزشی آسیب‌شناسی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد

آدرس: مشهد- بیمارستان امام رضا (ع)- بخش آسیب‌شناسی (پاتولوژی)

تلفن: ۰۹۱۵۵۱۱۴۸۷۸ - نمابر: ۰۵۱۱۸۵۴۷۰۴۴ - پست الکترونیکی: mhdfarzadnia@yahoo.com

^۲ استادیار گروه آموزشی آسیب‌شناسی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد

^۳ دانشیار گروه آموزشی جراحی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد

^۴ متخصص آسیب‌شناسی

مقدمه

تومورهای اندوکراین پانکراس به طور کلی با عنوان تومور سلول جزیره‌ای* نامیده می‌شوند. این تومورها نادر هستند و به دو گروه با عملکرد و بدون عملکرد تقسیم می‌شوند. انسولینوما شایعترین نئوپلاسم اندوکراین پانکراس با میزان بروز سالانه ۱ تا ۴ در میلیون است و اغلب اسپورادیک و در بیشتر موارد در بالغین مشاهده می‌شود (۱)؛ اولین بار در سال ۱۹۳۵ و توسط Whipple Frantz شرح داده شد (۲).

حملات مکرر هیپوگلیسمی با نشانه‌های عمدتاً نرولوژیک، تظاهر معمول این تومور است. علائم و نشانه‌ها بویژه در شروع، ممکن است حداقل باشد و مشکل تشخیصی ایجاد نماید یا به صورت تظاهرات عصبی- روانی، قلبی عروقی یا گوارشی بروز نماید. علائم غیراختصاصی و اغلب غیرمعمول در فواصل نامنظم، منجر به تأخیر در تشخیص و گاهی تشخیص اشتباه آن به عنوان یک اختلال عصبی یا روانی می‌شود (۳).

تشخیص با ظن قوی بالینی و با اثبات هیپوگلیسمی ناشتا که به دنبال تجویز گلوکز بهبود می‌یابد، داده می‌شود. با اثبات افزایش سطح انسولین سرم و نسبت انسولین به گلوکز و سرانجام جراحی و تشخیص با میکروسکوپ تأیید می‌گردد.

گزارشاتی از انسولینوما در ایران وجود دارد که در مجلات داخلی به چاپ رسیده است. در اهواز عالمشاه، دو مورد انسولینوما خوش‌خیم را در طی دو سال به دلیل تظاهرات بالینی متفاوت و تشخیص اولیه تأخیری گزارش نمود (۴). ذاکری و فلاح نیز موردی از انسولینوما در مردی ۲۷ ساله که به علت تشنج مکرر و کاهش سطح هوشیاری مراجعه نموده بود را معرفی کردند (۵)؛ مورد دیگری از هیپوگلیسمی ناشی از انسولینوما توسط دلشاد در همدان گزارش شد (۶). در همه این مقالات بر تشخیص صحیح و سریع و نیز درمان بموقع جهت جلوگیری از عوارض عصبی- روانی تأکید شده است.

هدف از گزارش این مورد کمک به شناخت بیشتر این تومور نادر، تظاهرات غیر معمول آن و رسیدن به تشخیص به کمک روشهای آزمایشگاهی می‌باشد.

معرفی بیمار

در تاریخ ۱۳۸۳/۱۰/۱۰ مردی ۲۷ ساله به بخش جراحی بیمارستان امام رضا (ع) وابسته به دانشگاه علوم پزشکی مشهد مراجعه نمود؛ وی با سابقه حملات مکرر، سردرد، تاری دید، تعریق شبانه و سپس کاهش هوشیاری و کندی حرکات از سه سال قبل به پزشک مراجعه کرده و با احتمال صرع مورد بررسی قرار گرفته بود؛ این بیمار در طی یک سال ۲۰ کیلوگرم افزایش وزن پیدا کرده بود. علائم عمدتاً به دنبال حالت ناشتا ایجاد شده بود و بیمار سابقه مصرف داروهای هیپوگلیسمیک یا تزریقی انسولین نداشت. در معاینه فیزیکی به جز ظاهر برافروخته، از نظر عمومی و سیستمیک طبیعی بود و معاینه شکمی توده قابل لمس را نشان نداد. قند خون ناشتا قبل از عمل بین ۳۰ تا ۴۰ میلیگرم درصد و سطح انسولین سرم به روش رادیوایمونواسی 23Iu/mL بود و نسبت انسولین به گلوکز در حالت ناشتا بین 0.57 تا 0.76 بود. در سونوگرافی به دلیل چربی زیرجلدی بررسی پانکراس مقدور نبود. سی‌تی‌اسکن شکم با کنتراست خوراکی و تزریقی پانکراس طبیعی و برای بیمار لیپوماتوز پریتون گزارش گردید. بیمار تحت لاپاراتومی قرار گرفت و توموری در قسمت سر پانکراس لمس شد که جراحی گردید.

در درشت‌بینی قسمتی از بافت پانکراس به ابعاد $1 \times 1.5 \times 2$ سانتیمتر، در برش دارای توموری به قطر $1/5$ سانتیمتر به رنگ صورتی متمایل به قهوه‌ای مشاهده شد. در بررسی ریزبینی در مجاورت بافت طبیعی پانکراس، تکثیر تومورال توپر و محصور به کپسول، متشکل از آشیانه‌هایی از سلول‌های یک شکل با هسته‌های گرد و کروماتین ظریف، برخی با هستک واضح و سیتوپلاسم متوسط اسیدوفیل و گرانولر در زمینه استرومای ظریف پرعروق مشاهده گردید (شکل‌های ۱ و ۲)؛ همچنین در رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی به عمل آمده از نظر کروماتین و انولاز اختصاصی نرون (نشانگرهای پان اندوکراین)، سیتوپلاسم سلول‌های نئوپلازیک رنگ‌پذیری مثبت نشان دادند (شکل ۳) که با توجه به بالا بودن سطح انسولین ناشتا و نیز نسبت انسولین به گلوکز برای بیمار تشخیص Islet Cell Tumour Compatible with Insulinoma مطرح گردید

* Islet Cell Tumor

بحث

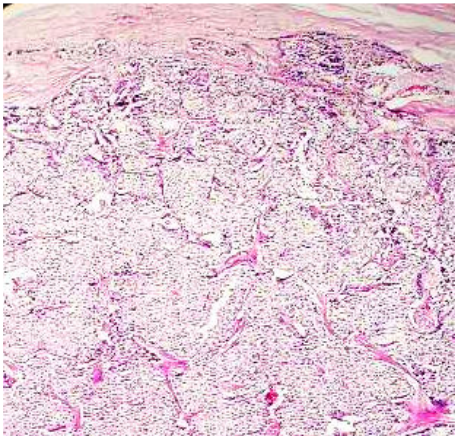
هیپوگلیسمی سندرمی است که در آن بیمار علائمی را تجربه می‌کند که ناشی از افت خودبه‌خودی غلظت گلوکز پلاسما است و با تعریق، اضطراب، لرزش، احساس گرمی، تپش قلب، تهوع، سرگیجه، سوزش و گزگز و مورمور، گیجی، خستگی، اختلال در تکلم، سردرد، عدم تمرکز، گرسنگی، تاری دید، خواب‌آلودگی و ضعف همراه است. گلوکز پلاسما، قبل از ایجاد نشانه‌های هیپوگلیسمی، در مردان $<55\text{mg/dL}$ و در زنان $<35\text{mg/dL}$ می‌باشد (۲).

تشخیص هیپوگلیسمی نیاز به وجود هر سه جزء تریاد ویپل در بیمار می‌باشد که عبارتند از (۱، ۲، ۷):

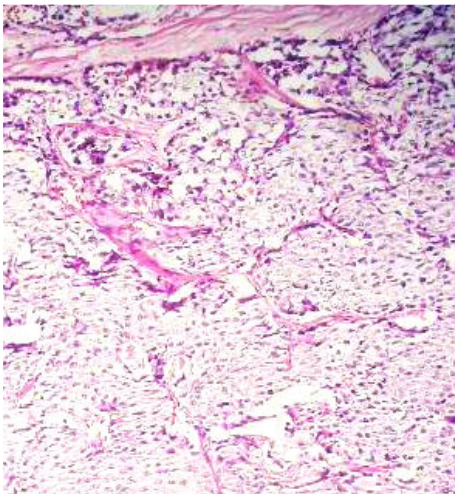
- ۱- نشانه‌های هیپوگلیسمی که خودبه‌خود ایجاد شده
 - ۲- غلظت گلوکز پلاسما $<50\text{mg/dL}$
 - ۳- بهبود علائم با تجویز گلوکز
- علل هیپوگلیسمی شامل (۲):

- ۱- انسولینوما که علت کلاسیک هیپوگلیسمی است.
 - ۲- تومور مترشحه عامل رشد شبه انسولین*
 - ۳- هیپوگلیسمی ساختگی[†] که ناشی از مصرف انسولین یا قرص‌های هیپوگلیسمیک است.
- تومورهای اندوکراین پانکراس به طور کلی با عنوان تومور سلول جزیره‌ای نامیده می‌شوند. این تومورها نادر و برای تشخیص به میزان بالایی از شک و شناخت نیازمند می‌باشند و به دو گروه با عملکرد و بدون عملکرد تقسیم می‌شوند.

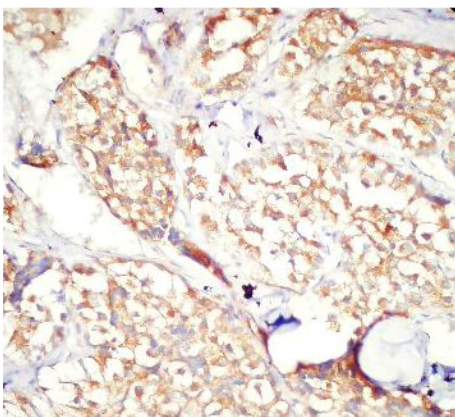
انواع با عملکرد اغلب علائم اختصاصی دارند و در مرحله زودرس تری تشخیص داده می‌شوند (۸)؛ اما احتمالاً تمام این تومورها از سلول‌های چند ظرفیتی اولیه مجاری منشأ می‌گیرند و از خود جزایر و درصد کمی از نئوپلاسم‌های پانکراس را تشکیل می‌دهند. بروز آن در بیشتر موارد در بالغین بوده؛ اگر چه تعداد کمی در کودکان و حتی شیرخواران تازه متولد شده نیز گزارش شده است (۱).



شکل ۱- پرولیفراسیون نئوپلازیک محصوره کپسول با طرح سولید (بزرگنمایی $\times 10$ ؛ رنگ‌آمیزی H&E)



شکل ۲- سلول‌های منومورف با هسته‌های گرد و کروماتین ظریف و سیتوپلاسم متوسط اسیدوفیل و گرانولر در زمینه استرومای ظریف پرعروق (بزرگنمایی $\times 40$ ؛ رنگ‌آمیزی H&E)



شکل ۳- مثبت شدن گرانول‌های سیتوپلاسمی با شاخص کروموگرانین در سلول‌های نئوپلازیک (بزرگنمایی $\times 40$ ؛ رنگ‌آمیزی IHC)

* Insulin- Like Growth Factor II Secreting Tumor

[†] Factitious Hypoglycemia

می‌باشد؛ در غیر این صورت باید در حالی که بیمار تحت نظر است، برای وی حالت هیپوگلیسمیک ایجاد گردد. بهترین روش، ناشتا نگه داشتن بیمار به مدت ۷۲ ساعت می‌باشد (۱۸).

از طرفی تشخیص و شناسایی ترشح نامتناسب انسولین با سطح $15 \mu\text{Iu/L} >$ (مقادیر طبیعی بین $2-25 \mu\text{Iu/L}$ می‌باشد) و سطح پروانسولین $40 \text{ pmol/L} >$ (مقادیر طبیعی با آنتی‌بادی منوکلونال برابر $2-2/6 \text{ pmol/L}$ است) نیز می‌تواند در تأیید تشخیص کمک‌کننده باشد (۱۹). تجویز داخل وریدی تولبوتامید و اندازه‌گیری سطح در گردش انسولین روش مفیدی برای تشخیص می‌باشد (۱).

با این حال این یافته‌ها ممکن است در استفاده پنهانی سولفونیل اوره خوراکی نیز ایجاد شود؛ بنابراین برای رد این احتمال، غربالگری سرم برای این عوامل ممکن است ضرورت یابد (۱۸).

روش انتخابی بررسی سطح انسولین در مایعات بیولوژیک، رادیوایمنواسی (RIA) است. بعد از ۸ ساعت ناشتا 5 mL خون از بیمار گرفته و از سرم یا پلاسما آن استفاده می‌شود. در صورتی که لازم باشد، آنالیز روی پلاسما صورت گیرد، ماده ضد انعقاد بایستی هپارین باشد و از اتیلن دی‌آمین تتراسستیک اسید استفاده نشود؛ زیرا سبب افزایش کاذب سطح انسولین می‌شود. همولیز نیز باعث افزایش کاذب سطح انسولین می‌گردد.

غلظت انسولین در فرد سالم، طبیعی و غیرچاق بعد از یک شب ناشتا $2-25 \mu\text{Iu/mL}$ است. سطح انسولین ناشتا در فرد چاق دیابتی بالاتر و در ورزشکاران پایین می‌باشد (۱۸).

در بیشتر بیماران دیابتی که با انسولین درمان می‌شوند، در طی چند ماه ممکن است آنتی‌بادی بر علیه انسولین ایجاد شود که با نتایج RIA انسولین از طریق رقابت با آنتی‌بادی‌های مورد استفاده در روش اندازه‌گیری تداخل می‌نماید. تجویز اخیر مواد رادیوایزوتوپ از جمله عوامل تداخل‌کننده در روش RIA است.

داروهایی که سبب افزایش سطح انسولین می‌شوند شامل: کورتیکواستروئیدها، لوودوپا و قرصهای ضد بارداری خوراکی است؛ غذا خوردن نیز سبب افزایش سطح انسولین می‌شود.

سایر علل افزایش انسولین شامل انسولینوما، آکرومگالی در

از شایعترین آنها می‌توان به گاسترینوما و انسولینوما اشاره کرد (۹، ۱۰). میزان بروز انسولینوما تقریباً به میزان ۴ در میلیون در سال می‌باشد (۱۱، ۱۲).

انسولینوما تقریباً به طور انحصاری در پانکراس قرار دارد (۱۳). تنها در ۲٪ موارد در نواحی مجاور از قبیل دیواره دئودنوم مشاهده می‌شود. تک‌گیر است و تنها در تعداد کمی از موارد (کمتر از ۱۰٪) با سندرم نئوپلازی متعدد آندوکراین (MEN 1) همراه می‌باشد (۱، ۱۳). بیش از ۹۰٪ تومورهای سلول بتا منفردند و در حدود ۷۰٪ موارد اندازه آنها $1/5$ سانتیمتر یا کمتر است. شایعترین محل در تنه و دم پانکراس است که دارای مقادیر بیشتری از جزایر لانگرهانس می‌باشد (۱).

از نظر بالینی تریادویپل مشخصه این تومورها می‌باشد. در برخی از موارد علائم غیراختصاصی و گاهی عجیب و غریب دیده می‌شود که باعث تأخیر در تشخیص و اغلب تشخیص اشتباه به عنوان یک اختلال عصبی یا روانی می‌گردد (۳). شایعترین اختلال عصبی در هنگام تظاهر به صورت گیجی است و با گذشت زمان اغما، نقایص حرکتی یا تشنج ممکن است ایجاد شود (۱۴). گزارشاتی از همراهی انسولینوما با سندرم زولینگرلیسون (۱۵) و نیز توبروس اسکلروز (۱۶) وجود دارد؛ همچنین یک مورد انسولینوما در خانمی ۱۸ ساله در همراهی با سندرم تخمدان پلی کیستیک با سابقه شش ماهه از آمنوره و هیپرآندروژنیسم گزارش شده است که با برداشتن تومور علائم بیمار نیز از بین رفته است (۱۷).

تشخیص انسولینوما بر اساس اثبات سطح پایین گلوکز سرم (در مردان $<55 \text{ mg/dL}$ و در زنان $<35 \text{ mg/dL}$) می‌باشد. حدود ۸۰٪ از مبتلایان به انسولینوما سطح بحرانی را بعد از ۲۴ ساعت ناشتا توأم با ورزش و بیشتر از ۹۵٪ بعد از ۴۸ ساعت ناشتا همراه با ورزش نشان می‌دهند (۲).

مشکل اساسی در تشخیص هیپوگلیسمی، گرفتن نمونه از بیمار در زمان بروز علائم است که بندرت قابل انجام می‌باشد. اندازه‌گیری گلوکز در منزل نیز در سطح هیپوگلیسمیک ارزش چندانی برخوردار نمی‌باشد. یک راه، آموزش دادن به بیمار یا اعضای خانواده وی برای گرفتن نمونه خون در حین بروز علائم

سونوگرافی اندوسکوپیک می‌باشد (۲۳)؛ سایر روشها شامل نمونه‌گیری از ورید پورت (حساسیت ۹۴٪) و لمس حین عمل (حساسیت ۹۸/۲٪) است (۲۴).

از نظر ماکروسکوپی، تومورهای پرسلول ظاهر مشابه طحال یا گره لنفی محتقن با رنگ متمایل به صورتی دارند و کپسول واضحی ندارند. در تعداد کمی از موارد عمدتاً کیستیک هستند که احتمالاً ثانویه و به عنوان یک تغییر دژنراتیو است و باید آن را از تومورهای اندوکراین که به طور نادر از تومور کیستیک موسینوز منشأ می‌گیرند، افتراق داد (۱).

از نظر میکروسکوپی معمولاً از سلول‌های کوچک و نسبتاً یک شکل با هسته‌های مرکزی و سیتوپلاسم اسیدوفیل و یا آمفوفیل با گرانولاسیون ریز تشکیل می‌شوند؛ اما بزرگی هسته و سایر تغییرات نیز شایع هستند. بسته به طرح رشد به انواع توپر، رشته‌ای[‡]، غددی (گلاندولار) و غیراختصاصی تقسیم می‌شوند (۱). این الگوهای رشد با نوع سلول منشأ ارتباط دارند؛ به طوری که تومورهای عمدتاً رشته‌ای، اغلب از نوع سلول آلفا یا بتا هستند و انواع غددی اغلب از سلول‌های G یا VIP تشکیل می‌شوند.

تومورهای توپر که بیشتر موارد را شامل می‌شوند، از هر نوع سلول می‌توانند تشکیل شوند.

استرومای تومورهای اندوکراین پانکراس بسیار پر عروق است و در برخی موارد، مواد هیالین فراوان، سلول‌های توموری را به آشیانه‌های مجزا تقسیم می‌نمایند و آمیلوید بویژه در نئوپلاسم‌های مترشحه انسولین ممکن است مشاهده شود و نمای کریستالوئید ایجاد نماید که با عنوان پلی‌پپتید آمیلوئید جزیره‌ای[§] نامیده می‌شود. با وجود همه این موارد، تشخیص دقیق نوع سلولی تومور تنها به وسیله ریزبینی معمولی ممکن نمی‌باشد و به یافته‌های بالینی یا یافته‌های فراساختاری نیاز است.

ویژگیهای غیرمعمول این تومورها شامل تولید موسین، پیگمان تیره ناشی از گرانول‌های نوع لیپوفوشین، تغییر سلول

اثر افزایش هورمون رشد و سندرم کوشینگ در اثر افزایش تولید کورتیزول که محرک انسولین است و نیز عدم تحمل به گلوکز یا فروکتوز می‌باشد (۲۰).

نسبت انسولین به گلوکز در حالت ناشتا مهم‌ترین معیار تشخیص انسولینوما است. این نسبت در افراد طبیعی همیشه < 0.4 و در مبتلایان به انسولینوما > 1 می‌باشد (۳).

جهت افزایش حساسیت و اختصاصیت این آزمون، نسبت انسولین به گلوکز تصحیح شده* را پیشنهاد نموده‌اند. مقدار بالای ۵۰ پیشنهادکننده انسولینوما می‌باشد (۲۰).

$$AR = \frac{100 \times \text{انسولین سرم}}{30 - \text{گلوکز سرم}} \text{ mg/dL}$$

اندازه‌گیری پپتید C به وسیله برخی از مؤلفین برای رد احتمال تزریق انسولین خارجی توصیه شده است. در مبتلایان به انسولینوما غلظت پپتید C همراه با سطوح بالای انسولین افزایش می‌یابد؛ اما در تجویز انسولین خارجی اگر چه سطح انسولین ممکن است بالا باشد، اما غلظت پپتید C افزایش نمی‌یابد (۳). سطح سرمی ناشتا در افراد سالم بین ۰/۷۸-۱/۸۹ ng/mL است. در یک بررسی روی ۴۵ بیمار، ترکیبی از غلظت سه شاخص یعنی انسولین، پپتید C و بتا هیدروکسی بوتیرات به عنوان مؤثرترین روش برای تشخیص بیوشیمیایی هیپوگلیسمی ناشی از انسولینوما پیشنهاد شده است (۲۱).

تشخیص بالینی تومورهای بدون عملکرد، اغلب با تأخیر همراه بوده و بیماران تمایل دارند که با تومورهای پیشرفته (اندازه $> 5\text{cm}$) که به راحتی به وسیله روشهای تصویربرداری معمولی قابل لوکالیزه کردن است، تظاهر یابند؛ از سوی دیگر علائم تومورهای با عملکرد معمولاً در اوایل سیر بیماری بروز می‌نماید؛ به همین دلیل شناسایی قبل از عمل این تومورهای کوچک تولیدکننده هورمون ($< 2\text{cm}$) را مشکل می‌نماید (۲۲).

مؤثرترین روش برای شناسایی قبل از عمل، روشهای تصویربرداری ترکیبی شامل سی‌تی‌اسکن با برشهای نازک[†] و

[‡] Gyriiform

[§] Islet Amyloid Poly Peptide

* Amended Ratio

[†] Dual-Phase Thin Section

مشکل و علائم بیماران غیراختصاصی است؛ اما در این گروه، میزان بدخیمی بالا و تنگی مجرای اصلی پانکراس در پانکراتوگرام پیشنهادکننده بدخیمی است (۲۸).

حدود نیمی از تومورهای اندوکراین پانکراس طرح انوپلوئید دارند؛ بنابراین تمایز انواع خوش خیم از بدخیم زیاد ممکن نیست؛ اگر چه به نظر می‌رسد که در گروه بدخیم با سیر تهاجمی‌تر در ارتباط باشد (۱).

از نظر ژنتیکی الگوی غیر یکنواخت دارند اما شیوع بالایی از حذف در ۲۲q۱۲ پیشنهادکننده یک ژن سرکوبگر تومور در این ناحیه می‌باشد (۲۹)؛ همچنین از دست دادن بازوی بلند کروموزوم ۶ (۶q) در انسولینومای بدخیم گزارش شده است (۱).
نئوپلاسم‌های خارج پانکراس بندرت ممکن است در اثر تولید عامل رشد شبه انسولین II با هیپوگلیسمی همراه باشند و در تشخیص افتراقی با انسولینوما قرار گیرند. نمونه‌های آن شامل کارسینوم سلول کبد، نئوپلاسم‌های مزانشیمی از قبیل لیومیوسارکوم، همانژیوپری‌سیتوم و فیبروسارکوم هستند؛ اما بیشتر موارد در اثر تومورهای خوش خیم و بدخیم فیروز منفرد، بیشتر در پلور یا خلف صفاق ایجاد می‌شوند.

درمان این تومورها جراحی است. اگر تشخیص هیپرانسولینسیم مسجل باشد و بررسی جراحی قادر به شناسایی محل دقیق تومور نباشد. پانکراتکتومی ساب توتال اندیکاسیون دارد (۱).

برداشت به طریقه لاپاروسکوپیک روش مطمئن و ساده‌ای برای تومورهای جسم و دم پانکراس گزارش شده است اما به کار بردن آن برای تومورهای سر پانکراس نیاز به بررسی بیشتری دارد (۳۰).

روشن، واکوئولیزاسیون در اثر تجمع لیپیدسیتوپلاسمی، تغییر انکوسیتیک، تشکیل اجسام ساموما، ویژگی رابدوئید و تغییر شکل سارکوماتوئید می‌باشد (۱).

از نظر ایمونوهیستوشیمی برای نشانگرهای اپی تلیال (کراتین ۷)، نشانگرهای پان اندوکراین (NSE)، کرموگرانین B,A, سیناپتوفیزین) و بسته به نوع سلول برای انواع خاص هورمون‌های پپتیدی (انسولین، گلوکاگون، سوماتواستاتین و پلی‌پپتید پانکراس) رنگ‌پذیری دارند (۱). در انسولینوما واکنش برای انسولین اگر چه معمولاً به میزان کمتر از طبیعی وجود دارد؛ در حدود نیمی از موارد نیز رنگ‌پذیری منتشر برای پروانسولین مشاهده می‌شود. تومورهای سلول بتا نسبت به سایر انواع، واکنش کمتری برای کرموگرانین نشان می‌دهند. تولید کرموگرانین و سایر مواد ممکن است به افزایش سطح سرمی منجر گردد که در تشخیص کمک‌کننده است (۲۵،۱).

از نظر فراساختاری گرانول‌های مترشحه با مرکز متراکم به طور ثابت وجود دارند. اما مواد کریستالوئید که در سلول طبیعی مشاهده می‌شود، همیشه وجود ندارد. پپتید دیگری که اغلب در تومورهای سلول بتا دیده می‌شود، آمیلین است.

بیش از ۹۰٪ انسولینوما خوش خیم و تنها ۷٪-۱۰٪ تومورهای سلول بتا بدخیم هستند (۲۶،۱). انواع بدخیم با سابقه بالینی کوتاه‌تر و هیپوگلیسمی شدیدتر همراه هستند. مرفولوژی و پلوئیدی DNA پیشگویی‌کننده‌های مناسب رفتار تومور نمی‌باشند. ویژگی‌های مرفولوژیک مرتبط با رفتار تومور شامل اندازه، انتشار خارج پانکراسی، تهاجم عروقی، فعالیت میتوزی و درجه رنگ‌آمیزی با Ki-67 می‌باشد (۲۷،۱).

تعیین خوش خیم یا بدخیمی تومورهای بدون عملکرد

منابع:

- 1- Rosai J. Pancreas and ampullary region. In: Rosai and Ackermans surgical pathology. 9th ed. St.Louis: Mosby; 2004. pp: 1083-88.
- 2- Emancipator K. Glucose and carbohydrate. In: Lewandrowski K. Clinical chemistry laboratory management and clinical correlation. Philadelphia: Williams & Wilkins; 2002. pp: 570-72.
- 3- Halder PJ, Hafeezunnisa P, Pai R, Samsi AB. Insulinoma. J Postgrad Med. 1992; 38 (4): 202-204.

۴- عالیشان م. گزارش دو مورد تومور انسولینومای خوش خیم طی دو سال. مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اهواز. ۱۳۸۲؛ خرداد (شماره ۳۶):

۵۶-۶۶

- ۵- ذاکری ح ر، فلاح ا. گزارش یک مورد انسولینوما. مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مازندران. ۱۳۷۶؛ دوره ۷ (شماره ۱۴): ۴۸-۵۰.
- ۶- دلشاد ح، کشوری ا، ستاری م، غلیاف م. معرفی یک مورد بیمار مبتلا به هیپوگلیسمی ناشی از انسولینوما. مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی همدان. ۱۳۷۶؛ دوره ۵ (شماره ۹): ۴۶-۵۰.
- 7- Feng LS, Ma XX, Tang Z, Zhao YF, Ye XX, Xu PQ. Diagnosis and treatment of insulinoma: report of 105 cases. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2002; 1 (1): 137-9.
- 8- Miglani A, Kar P. Neuroendocrine tumors of the pancreas. *Trop Gastroenterol.* 2006; 27 (1): 4-10.
- 9- Stephen AE, Hodin RA. Neuroendocrine tumors of the pancreas, excluding gastrinoma. *Surg Oncol Clin N Am.* 2006; 15 (3): 497-510.
- 10- Somogyi L, Mishra G. Diagnosis and staging of islet cell tumors of the pancreas. *Curr Gastroenterol Rep.* 2000; 2 (2): 159-64.
- 11- Takacs CA, Krivak TC, Napolitano PG. Insulinoma in pregnancy: a case report and review of the literature. *Obstet Gynecol Surv.* 2002; 57 (4): 229-35.
- 12- Tarcoveanu E, Moldovanu R, Georgescu S, Niculescu D, Lupascu C, Dimofte G. Pancreatic endocrine tumors. *Chirurgia (Bucur).* 2006; 101 (2): 175-81.
- 13- Burns AR, Dackiw AP. Insulinoma. *Curr Treat Options Oncol.* 2003; 4 (4): 309-17.
- 14- Murat A, Pervin I, Sener KS. Insulinoma in differential diagnosis of seizure disorder. *Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2006; 18 (2): 247-48.
- 15- Mizuno N, Naruse S, Kitagawa M, Ishiguro H, Ito O, Ko SB, et al. Insulinoma with subsequent association of Zollinger-Ellison syndrome. *Intern Med.* 2001; 40 (5): 386-90.
- 16- Eledrisi MS, Stuart CA, Alshanti M. Insulinoma in a patient with tuberous sclerosis: is there an association? *Endocr Pract.* 2002; 8 (2): 109-12.
- 17- Stanciu IN, Pitale S, Prinz RA, Jakate S, Webb G, Steiner D, et al. Insulinoma presenting with hyperandrogenism: a case report and a literature review. *J Intern Med.* 2003; 253 (4): 484-89.
- 18- David B, Sacks MB, Carbohydrates. In: Burtis C, Ashwood E, Tietz Text book of clinical chemistry. 3rd ed. Philadelphia: Saunders; 1999. pp: 761-63.
- 19- Henderson R, Rinker A. Gastric, pancreatic and intestinal function. In: Bruits CA, Ashwood ER. Tietz text book of clinical chemistry. 3rd ed. Philadelphia: Saunders; 1999. pp: 1313-14.
- 20- Pagana K. Insulin assay. In: Mosbys manual of Diagnostic and laboratory tests. 2nd ed. St.Louis: Mosby; 2002. pp: 299-301.
- 21- Chammas NK, Teale JD, Quin JD. Insulinoma: how reliable is the biochemical evidence? *Ann Clin Biochem.* 2003; 40 (Pt 6): 689-93.
- 22- Pereira PL, Wiskirchen J. Morphological and functional investigations of neuroendocrine tumors of the pancreas. *Eur Radiol.* 2003; 13 (9): 2133-46.
- 23- Gouya H, Vignaux O, Augui J, Dousset B, Palazzo L, Louvel A, et al. CT, endoscopic sonography, and a combined protocol for preoperative evaluation of pancreatic insulinomas. *AJR Am J Roentgenol.* 2003; 181 (4): 987-92.
- 24- Machado MC, da Cunha JE, Jukemura J, Bacchella T, Penteadó S, Abdo EE, et al. Insulinoma: diagnostic strategies and surgical treatment. A 22-year experience. *Hepatogastroenterology.* 2001; 48 (39): 854-58.
- 25- Peracchi M, Conte D, Gebbia C, Penati C, Pizzinelli S, Arosio M, et al. Plasma chromogranin A in patients with sporadic gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors or multiple endocrine neoplasia type I. *Eur J Endocrinol.* 2003; 148 (1): 39-43.
- 26- Herder WW. Insulinoma. *Neuroendocrinology.* 2004; 80 Suppl 1:20-2.
- 27- Hochwald SN, Zee S, Conlon KC, Colleoni R, Louie O, Brennan MF, et al. Prognostic factors in pancreatic

endocrine neoplasms: an analysis of 136 cases with a proposal for low-grade and intermediate-grade groups. *J Clin Oncol.* 2002; 20 (11): 2633-42.

28- Kim HJ, Kim MH, Lee SK, Lee SS, Bae JS, Jang MK, et al. Clinical characteristics and malignant predictive factors in patients with nonfunctioning islet cell tumors of the pancreas. *Korean J Gastroenterol.* 2003; 42 (1): 57-62.

29- Wild A, Langer P, Ramaswamy A, Chaloupka B, Bartsch DK. A novel insulinoma tumor suppressor gene locus on chromosome 22q with potential prognostic implications. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86 (12): 5782-87.

30- Dai MH, Zhao YP, Liao Q, Liu ZW, Hu Y, Guo JC. Surgical treatment of pancreatic insulinoma by laparoscopy. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi.* 2006; 44 (3): 165-68.

Title: Insulinoma; a case report

Authors: M. Farzadnia¹, N. Tayebi-Meybodi², S. Amooeian², M. Mehrabi³, F. Heidari⁴

Abstract

Insulinoma are the most common islet cell tumors and located almost exclusively in the pancreas. Most of these tumors are sporadic, they may also be associated with the multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome (MEN1). More than 90% of insulinomas are benign. Preoperative radiographic localization may prove difficult. Intraoperative palpation and ultrasound remain the gold standard for detection. A 27 years male presented with history of intermitent fainting attacks, headache ,loss of consciousness and increased body weight. his fasting blood sugar was 40 mg/dl and insulin glucose ratio was 0.57-0.76. CT Scan of abdomen did not show tumour in pancreas.Laparotomy was done and tomour in head of pancras was removed .according to clinical and microscopic finding The tamour was found to be a insulinoma.. the aim of this study is recognition of this rare tumor and diagnosis with laboratory methods.

Key Words: Pancreas; Endocrine tumours; Insulinoma; Hypoglycemia

¹ Corresponding Author; Assistant Professor, Department of Pathology; Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences. Mashhad, Iran mhdfarzadnia@yahoo.com

² Assistant Professor, Department of Pathology; Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences. Mashhad, Iran

³ Associate Professor, Department of Surgery; Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences. Mashhad, Iran

⁴ Pathologist