

Non-islet cell tumor hypoglycemia (NITCH)

Non-islet cell tumor hypoglycemia (NITCH) เป็น paraneoplastic syndrome ที่ทำให้เกิดภาวะน้ำตาลต่ำในเลือด ผ่านกลไกการหลั่ง Insulin like growth factor 2 (IGF2) มากผิดปกติ การวินิจฉัยอาศัยอาการและอาการแสดงของน้ำตาลต่ำในเลือด อาการดังกล่าวเกิดขึ้นเมื่อได้รับน้ำตาล (Whipple's triad) ค่า Insulin, C-peptide ต่ำ หากสามารถตรวจระดับ IGF2 ได้ จะพบค่าปกติ หรือสูงขึ้น และอัตราส่วน IG2:IGF1 สูงขึ้น ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1

Table 1. Comparison of Laboratory Test Results for Various Etiologies of Hypoglycemia

Diagnosis	Insulin	Proinsulin	C-Peptide	IGF-I	IGF-II	IGF-II:IGF-I Ratio	Pro-IGF-II	OHA Screen	Insulin Antibody
Exogenous insulin	High	Low	Low	Normal	Normal	Normal	Normal	–	–
Insulinoma, post-gastric bypass	High	High	High	Normal	Normal	Normal	Normal	–	–
OHA	High	High	High	Normal	Normal	Normal	Normal	+	–
Insulin autoimmune syndrome	High	High	High	Normal	Normal	Normal	Normal	–	+
IGF-mediated ^a	Low or low-normal	Low or low-normal	Low or low-normal	Low	High or normal	High	High	–	–

โรคที่เป็นสาเหตุของ NITCH ที่พบได้บ่อย ได้แก่ hepatocellular carcinoma, fibroma และ mesothelioma สำหรับ gastrointestinal stromal tumor (GIST) มีรายงานว่าพบได้ประมาณ 4% ของผู้ป่วย NITCH ทั้งหมด และมักเป็นกรณี tumor มีขนาดใหญ่ หรือมี metastasis

Pathophysiology

IGF2 ที่หลั่งจาก Tumor สามารถออกฤทธิ์เป็นรูปแบบทั้ง Autocrine, Paracrine และ Endocrine pathway

-Autocrine, Paracrine : ทำให้ tumor growth เพิ่มขึ้น

-Endocrine : มีผลเพิ่มการใช้น้ำตาลของ cell ต่างๆ และเกิดภาวะน้ำตาลต่ำในเลือด

โดยปกติ IGF2 ที่ถูกสร้างจะจับกับ binding protein ที่สำคัญคือ IGFBP-3 กลายเป็น binary complex ต่อมาจะจับกับ ALS (Acid labile subunit) กลายเป็น ternary complex ในสภาวะปกติ IGF2 จะอยู่ในรูปแบบ binary และ ternary complex 20% และ 80% ตามลำดับ

กลไกการเกิด NITCH นั้น IGF2 ที่สร้างจาก tumor มีขนาดใหญ่กว่า IGF2 ทั่วไป (10-20 kDa เทียบกับ 7.5 kDa) ทำให้เมื่อกลายเป็น binary complex แล้ว ไม่สามารถเปลี่ยนเป็น ternary complex ได้ ส่งผลให้ IGF2 จะอยู่ในรูปแบบ binary และ ternary complex 80% และ 20% ตามลำดับ เมื่อ binary complex อยู่ในกระแสเลือด จะสามารถผ่าน endothelial barrier ได้ง่ายกว่า เนื่องจากโมเลกุลมีขนาดเล็ก ส่งผลให้กระตุ้น cell ต่าง เกิดภาวะน้ำตาลต่ำตามมา

การวินิจฉัย

ผู้ป่วยประมาณครึ่งหนึ่ง จะได้รับการวินิจฉัย tumor ก่อนหน้าจะมีภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ และผู้ป่วยอีกครึ่งมีภาวะน้ำตาลต่ำเป็นอาการนำของ tumor ได้ ภาวะน้ำตาลต่ำมักเป็นช่วง fasting นอกจากอาการน้ำตาลต่ำทั่วไปแล้ว ผู้ป่วยอาจมีอาการ confusion, amnesia หรือ frank psychosis และกรณีรุนแรงอาจ seizures, coma หรือเสียชีวิตจากภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำได้ หากวัด beta-hydroxybutyrate จะพบค่าต่ำ IGF2จะมีค่าปกติ หรือสูงขึ้น อัตราส่วน IG2:IGF1 สูงขึ้นกว่าค่าปกติ (ค่าปกติ 3:1) และมักเกิน 10:1 ซึ่งอัตราส่วนนี้เป็นตัวช่วยที่สำคัญในการวินิจฉัย NICTH

การรักษา

-Tumor resection การผ่าตัด tumor ออกทั้งหมด สามารถหายจาก NICTH ได้ หรือผ่าตัด tumor ออกบางส่วน สามารถลดความรุนแรงของภาวะน้ำตาลต่ำได้

-Tumor embolization, radiation หรือ chemotherapy กรณีไม่สามารถผ่าตัดได้

-เพิ่มความถี่และปริมาณ caloric intake

-Medication

-Glucagon infusion : ใช้กรณี Short-term หรือระหว่างรอผ่าตัด (case report)

- Glucocorticoids : บริหารง่าย มีราคาถูก แต่มีผลข้างเคียงมาก
- Octreotide หรือ Diazoxide : ไม่มีบทบาทในการรักษา NICTH

Reference

1. Bodnar TW, Acevedo MJ, Pietropaolo M. Management of non-islet-cell tumor hypoglycemia: a clinical review. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2014 Mar;99(3):713-22. PubMed PMID: 24423303.
 2. Dynkevich Y, Rother KI, Whitford I, Qureshi S, Galiveeti S, Szulc AL, et al. Tumors, IGF-2, and hypoglycemia: insights from the clinic, the laboratory, and the historical archive. Endocrine reviews. 2013 Dec;34(6):798-826. PubMed PMID: 23671155.
-