



Recurrent Hypoglycemia Resistant to Standard Therapy: A Case Report

Zohre Bajalli ¹ , Mohammadreza Kalantar Hormozi ¹, Soudabeh Zendehboodi ¹, Zahra Ghanbari ¹,
Saman Dehghani ^{1*}

¹ Department of Internal Medicine, School of Medicine, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran

Abstract

Background: Non-Islet Cell Tumor Hypoglycemia (NICTH) is a rare paraneoplastic syndrome characterized by the overproduction of insulin-like growth factor-2 (IGF-2) or its precursors by non-pancreatic tumors. Gastrointestinal Stromal Tumors (GISTs) are among the mesenchymal malignancies associated with this condition.

Case Presentation: We report a 63-year-old male with a history of Neurofibromatosis Type I (NF1) and metastatic GIST who presented with recurrent symptomatic hypoglycemia (BS=48 mg/dl). Clinical examination revealed a large abdominal mass and diffuse pedunculated skin lesions. Laboratory investigations during hypoglycemia confirmed non-insulin-mediated hypoglycemia, with suppressed levels of insulin ($<0.2 \mu\text{IU/ml}$) and C-peptide ($<0.01 \text{ ng/ml}$). Concurrent hypercalcemia (Ca=13.8 mg/dl) was also observed. 18F-FDG PET/CT imaging identified a large, hypermetabolic abdominal-pelvic GIST with extensive metastatic involvement.

Results: Based on the diagnosis of NICTH, treatment with daily prednisolone (50 mg) was initiated, successfully maintaining normoglycemia and normal calcium levels. The oncological treatment was transitioned to regorafenib. Despite the management of paraneoplastic symptoms, the patient succumbed to disease progression after a three-year follow-up.

Conclusion: NICTH should be considered a primary differential diagnosis in patients with large mesenchymal tumors presenting with hypoinsulinemic hypoglycemia. Glucocorticoids serve as an effective therapeutic option for stabilizing metabolic derangements in such complex paraneoplastic presentations.

Keywords:

Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST)
Non-Islet Cell Tumor Hypoglycemia (NICTH)
Paraneoplastic Syndrome
IGF-II

*Corresponding author

Saman Dehghani
s.dehghani@bpums.ac.ir

Ethical code

IR.BPUMS.REC.1404.159

Received: 2026/04/16
Accepted: 2026/08/10



Extended Abstract

Introduction: Non-Islet Cell Tumor Hypoglycemia (NICTH) is a rare paraneoplastic syndrome associated with non-pancreatic tumors, often characterized by excessive production of insulin-like growth factor-2 (IGF-2) or its incompletely processed precursors. These factors can exert insulin-like effects, resulting in increased peripheral glucose uptake and suppression of hepatic glucose production. NICTH is particularly associated with large mesenchymal tumors, including Gastrointestinal Stromal Tumors (GISTs). Although uncommon, this syndrome can cause severe and recurrent hypoglycemia and may be refractory to conventional glycemic management.

Case Presentation: We report a 63-year-old man with a history of Neurofibromatosis Type I (NF1) and metastatic GIST who presented with recurrent symptomatic hypoglycemia. He had experienced several weeks of recurrent episodes despite receiving diazoxide approximately one month before admission. On presentation, he was drowsy, with a blood glucose level of 48 mg/dl. Physical examination revealed bilateral temporal muscle wasting, multiple diffuse pedunculated cutaneous lesions consistent with NF1, and a large, non-pulsatile abdominal mass. Laboratory evaluation during hypoglycemia demonstrated suppressed insulin ($<0.2 \mu\text{IU/ml}$) and C-peptide ($<0.01 \text{ ng/ml}$), supporting a non-insulin-mediated mechanism. Concurrent hypercalcemia was also present, with a serum calcium level of 13.8 mg/dl. Abdominal and pelvic computed tomography revealed a large solid mass measuring $163 \times 107 \times 151 \text{ mm}$, containing necrotic areas and central gas, with extension into the peritoneal cavity. ^{18}F -FDG PET/CT demonstrated a large hypermetabolic abdominal-pelvic GIST with extensive metastatic involvement of the peritoneum, mesentery, and liver, as well as bilateral pleural involvement and effusion. Based on the clinical, biochemical, and imaging findings, NICTH associated with advanced GIST was diagnosed.

Management and Outcome: Treatment with prednisolone at a dose of 50 mg daily was initiated. Following corticosteroid therapy, the patient's blood glucose and serum calcium levels remained within the normal range. Reduction of the prednisolone dose resulted in recurrence of hypoglycemia and

hypercalcemia; therefore, treatment was continued and subsequently tapered to 25 mg daily after several months while maintaining metabolic control. Due to progressive and resistant GIST, oncological treatment was changed from sunitinib to regorafenib at a dose of 160 mg daily for 21 days of a 28-day treatment cycle. Despite successful control of the paraneoplastic metabolic manifestations, the patient experienced progressive metastatic disease and died after three years of clinical follow-up.

Conclusion: NICTH should be considered in patients with large or metastatic mesenchymal tumors, particularly GIST, who develop recurrent hypoglycemia in the absence of hyperinsulinemia. Suppressed insulin and C-peptide levels during hypoglycemia can help distinguish NICTH from endogenous hyperinsulinemic causes. Although definitive treatment of the underlying tumor is the most effective approach when feasible, glucocorticoids can provide effective palliative control of hypoglycemia and other metabolic manifestations in patients with unresectable or advanced disease. Early recognition of this rare paraneoplastic syndrome is essential for appropriate management and prevention of recurrent symptomatic hypoglycemia.



معرفی یک مورد با هیپوگلیسمی مکرر و مقاوم به درمان

زهرا بجلی^۱ , محمدرضا کلانتر هرمزی^۱، سودابه زنده‌بودی^۱، زهرا قنبری^۱، سامان دهقانی^{۱*} 

^۱ گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، بوشهر، ایران

چکیده

زمینه: هیپوگلیسمی ناشی از تومورهای غیر سلول جزیره‌ای (NICTH) یک سندرم پارانئوپلاستیک نادر با شیوع تقریبی یک مورد در میلیون نفر در سال است که اغلب بر اثر تولید بیش از حد فاکتور رشد شبه انسولینی-۲ (IGF-2) توسط تومورهای مزانشیمی یا اپیتلیالی ایجاد می‌شود. تومورهای استرومایی دستگاه گوارش (GIST) از جمله مهم‌ترین تومورهای مرتبط با این اختلال هستند.

معرفی بیمار: در این گزارش، یک آقای ۶۳ ساله با سابقه نوروفیبروماتوز تیپ ۱ (NF1) و GIST متاستاتیک معرفی می‌شود که با حملات مکرر هیپوگلیسمی (BS= ۴۸ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر) و خواب‌آلودگی مراجعه کرد. در معاینات، توده بزرگی در شکم مشهود بود و آزمایشات سطوح پایین انسولین (میکرواینترنشنال یونیت بر میلی‌لیتر <0.2) و C-peptide (نانوگرم بر میلی‌لیتر <0.1) را در زمان افت قند خون نشان دادند. همچنین بیمار دچار هایپرکلسمی همزمان (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر $Ca= 13.8$) بود. نتایج تصویربرداری PET/CT مؤید وجود یک GIST بزرگ هایپرمتابولیک شکمی- لگنی با درگیری متاستاتیک بود.

یافته‌ها: با تشخیص NICTH، درمان با پردنیزولون (۵۰ میلی‌گرم روزانه) آغاز شد که منجر به پایدار شدن سطح قند خون و کلسیم در محدوده نرمال گردید. همچنین رژیم شیمی‌درمانی بیمار به رگورافنیب تغییر یافت. علیرغم کنترل علائم پارانئوپلاستیک، بیمار پس از سه سال به دلیل سیر پیش‌رونده بیماری فوت کرد. **نتیجه‌گیری:** در بیماران مبتلا به تومورهای مزانشیمی بزرگ مانند GIST که با هیپوگلیسمی بدون هایپرانسولینمی مراجعه می‌کنند، باید به NICTH مشکوک شد. گلوکوکورتیکوئیدها می‌توانند درمان پالیاتیو مؤثری برای مدیریت این سندرم‌های پارانئوپلاستیک باشند.

واژگان کلیدی

تومور استرومایی دستگاه گوارش
هیپوگلیسمی ناشی از تومورهای
غیر سلول جزیره‌ای
سندرم پارانئوپلاستیک
فاکتور رشد شبه انسولینی II

*نویسنده مسئول

سامان دهقانی

s.dehghani@bpums.ac.ir

کد اخلاق

IR.BPUMS.REC.1404.159



دریافت: ۱۴۰۵/۰۱/۲۷
پذیرش: ۱۴۰۵/۰۵/۱۹

پیام کلیدی: "توصیه می‌شود در بیماران مبتلا به GIST بزرگ یا متاستاتیک با هیپوگلیسمی بدون وجود هایپرانسولینمی، تشخیص NICTH مدنظر قرار گیرد.

مقدمه

هیپوگلیسمی یکی از تظاهرات نادر پارائو پلاستیک در برخی از تومورهای غیر سلول جزیره‌ای به شمار می‌رود؛ تومورهایی که می‌توانند منشأ اپی‌تلیالی یا مزانشیمی داشته باشند. شیوع این نوع هیپوگلیسمی حدود یک مورد در هر میلیون نفر در هر سال برآورد می‌شود (۱).

هیپوگلیسمی ناشی از تومورهای غیر سلول جزیره‌ای (NICTH)^۱ نخستین بار در سال ۱۹۲۹ در بیماری با کارسینوم هپاتوسلولار متاستاتیک گزارش شد (۲). از آن زمان تاکنون، تومورهای متعددی با این نوع هیپوگلیسمی مرتبط شناخته شده‌اند؛ از جمله تومورهای پانکراس، پروستات، ریه، حنجره، تیروئید، آدرنال، دهانه رحم، تخمدان، پستان و دستگاه گوارش (۳).

هیپوگلیسمی ناشی از تومورهای غیر سلول جزیره‌ای با تولید بیش از حد IGF-2 یا پیش‌ساز آن (pro-IGF-2) توسط تومور مشخص می‌شود که علت اصلی بروز این اختلال است (۴ و ۵). این افزایش غیرطبیعی منجر به برداشت کنترل نشده گلوکز در بافت‌های محیطی شده و در نهایت به هیپوگلیسمی منجر می‌گردد (۶). ارزیابی تشخیصی بیماران مشکوک به NICTH شامل اندازه‌گیری سطوح IGF-1، IGF-2 و IGFBP-3 به همراه بررسی‌های معمول هیپوگلیسمی است (۷).

معرفی بیمار

آقای ۶۳ ساله، مورد شناخته شده GIST متاستاتیک و سابقه جراحی شکمی- لگنی، با شکایت افت قند خون به اورژانس بیمارستان شهدای خلیج فارس بوشهر مراجعه کرد. بیمار از چند هفته قبل از مراجعه، دچار حملات هیپوگلیسمی مکرر شده بود که داروی دیازپوکساید برای بیمار از حدود یک ماه قبل از بستری شروع شده بود اما پاسخی به درمان نداده بود.

بیمار در بدو ورود، خواب‌آلود بود و BS=۴۸ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر داشت و علائم حیاتی ایشان به شرح BP=۱۳۰/۸۰ میلی‌متر جیوه، PR=۸۸، RR=۱۲ و T=۳۷ درجه سانتی‌گراد بود. در معاینات اولیه، تحلیل عضلات تمپورال به صورت دو طرفه، ضایعات پوستی پدانکوله به صورت منتشر و یک توده بزرگ فاقد ضربه‌ان در ناحیه LLQ شکم مشهود بود.

سابقه پزشکی ایشان شامل ضایعات پوستی متعدد پدانکوله از دوران کودکی با تشخیص نوروفیبروماتوز تپ ۱ (بر اساس تظاهرات بالینی و شکل ۱) و GIST در حفره ایلیاک راست از چند سال پیش بود که طبق گزارش ایمونوهیستوشیمی (IHC)، مارکرهای CD117، CD34، Desmin و Vimentin مثبت بودند.

ایشان حدود ۷ سال قبل از مراجعه تحت لاپاروتومی قرار گرفته بودند. عمل جراحی ایشان شامل رزکسیون توده ۲ سانتی‌متری کبد، اُمنتکتومی، آپاندکتومی، رزکسیون توده ۱۰ سانتی‌متری کولون و آناستوموز بوده است. بیمار پس از جراحی، تحت درمان با ایماتینیب بوده و سپس به دلیل ایجاد مقاومت دارویی، تحت درمان با سانیتینیب قرار گرفته بود.

با توجه به BS=۴۸ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر، آزمایشات تکمیلی جهت تعیین علت هیپوگلیسمی به آزمایشگاه ارسال شد، بلافاصله یک ویال دکستروز ۵۰ درصد تجویز شد و بیمار جهت مدیریت هیپوگلیسمی در ICU بستری شد. سایر آزمایشات بیمار عبارت بودند از WBC=۴۱۰۰ (۴۵۰۰-۱۰۵۰۰)، Hb=۸/۱ (۱۲/۵-۱۵)، Na=۱۴۰ (۱۳۵-۱۴۵)، K=۳/۲ (۳/۵-۵/۵)، Cr= ۰/۷ (۰/۶-۱/۴)، Ca= ۱۳/۸ (۸/۵-۱۰/۳)، ALT=۸ (۲-۴۱)، AST=۳۰ (۲-۳۷) و ALK-P=۱۶۹ (۶۴-۳۰۶).

¹ Non-islet cell tumor hypoglycemia (NICTH)



شکل ۱. ضایعات پوستی پدانکوله به صورت منتشر در زمینه بیماری نوروفیبروماتوز تیپ ۱ (NF1). (a) تصویر ضایعات پوستی بیمار در ناحیه صورت (b) تصویر ضایعات پوستی بیمار در ناحیه کمر

Fig 1. Diffuse pedunculated cutaneous lesions in the setting of neurofibromatosis type 1 (NF1). (a) Cutaneous lesions on the patient's face. (b) Cutaneous lesions on the patient's lower back.

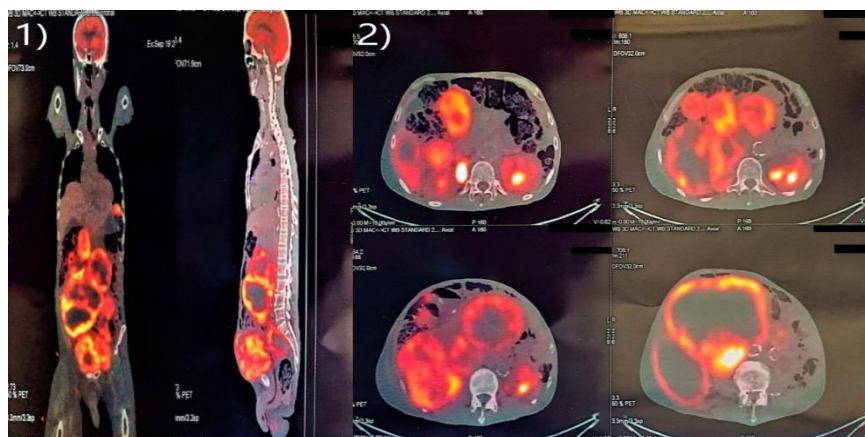
جهت اقدام تکمیلی برای بیمار جهت انجام PET/CT Scan ۱۸F-FDG انجام شد که نتیجه آن مؤید GIST بزرگ و هایپرمتابولیک شکمی- لگنی با درگیری مزاتر، پریتونئوم و کبد بود. همچنین جذب ضعیف FDG در ریه‌ها با ضخامت دوطرفه پلورال و افیوژن وجود داشت که نشان‌دهنده پروسه بدخیم بود. (شکل ۲)

نتایج آزمایشات تکمیلی مربوط به هیپوگلیسمی و هایپرکلسمی بیمار در جدول ۱ خلاصه شده است.

با توجه به کلسیم بالا، این آزمایش تکرار شد که کلسیم مجدداً بالا گزارش شد و آزمایشات تکمیلی جهت بررسی علت هایپرکلسمی همزمان درخواست شد. همچنین درمان اولیه هایپرکلسمی برای بیمار شروع شد.

سی‌تی‌اسکن شکم و لگن با کنتراست خوراکی و وریدی جهت بررسی توده شکمی انجام شد. توده solid حاوی نواحی نکروتیک و گاز مرکزی به ابعاد ۱۶۳×۱۰۷×۱۵۱ میلی‌متر متصل به جدار قدامی- فوقانی مثانه و گسترش به درون حفره پریتونئوم و اثر فشاری روی روده‌های مجاور مشهود بود.

جدول ۱. نتایج آزمایشات تکمیلی جهت بررسی علت هیپوگلیسمی و هایپرکلسمی. امکان آزمایشگاهی جهت انجام تست IGF-II، PTHrp و 1,25(OH)D3 وجود نداشت.		
آزمایشات بیوشیمی	نتایج	محدوده‌های نرمال
Ca	۱۳/۸ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر	۸/۵-۱۰/۳
P	۲ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر	۲/۵-۴
Alb	۴/۱ گرم بر دسی‌لیتر	۳/۵-۵/۳
PTH	۵/۹۱ پیکوگرم بر میلی‌لیتر	۱۵-۶۵
Vit D3 (25-OH)	۱۴/۵ نانوگرم بر میلی‌لیتر	کمبود: کمتر از ۲۰
BS	۴۸ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر	کمتر از ۱۴۰
Insulin	کمتر از ۰/۲ میکرواینترنشنال یونیت بر میلی‌لیتر	کمتر از ۲۹
C-peptide	کمتر از ۰/۱ نانوگرم بر میلی‌لیتر	۰/۷-۴/۵
IGF-1	۸۸/۶ نانوگرم بر میلی‌لیتر	۵۱-۱۸۷



شکل ۲. تصویربرداری 18F-FDG PET/CT Scan (۱). GIST بزرگ و هایپرمتابولیک شکمی- لگنی همراه با جذب فیزیولوژیک FDG در غدد بزاقی، اوروفارنکس، ماهیچه‌های چشمی و طناب‌های صوتی دیده می‌شود. (۲) ضخامت دوطرفه پلورال و افیوژن ریوی دیده می‌شود که جذب FDG در سمت راست بیشتر است. توده‌های متعدد با افزایش جذب FDG در شکم و لگن همراه با درگیری پریتونئال، کبد و مزانترو دیده می‌شود. همچنین تغییرات دژنراتیو مهره‌ها همراه با استئوفیت دیده می‌شود.

Fig 2. 18F-FDG PET/CT imaging. (1) A large, hypermetabolic abdominal–pelvic gastrointestinal stromal tumor (GIST) is observed, along with physiological FDG uptake in the salivary glands, oropharynx, extraocular muscles, and vocal cords. (2) Bilateral pleural thickening and pleural effusion are present, with greater FDG uptake on the right side. Multiple FDG-avid masses are identified in the abdomen and pelvis, with involvement of the peritoneum, liver, and mesentery. Degenerative changes of the vertebrae, accompanied by osteophyte formation, are also noted.

علیرغم پیگیری‌های بالینی طی یک بازه زمانی سه ساله، سیر پیش‌رونده بیماری منجر به فوت بیمار گردید.

بحث

هیپوگلیسمی ناشی از تومورها (TIH: Tumor-Induced Hypoglycemia) را می‌توان به دو دسته کلی تقسیم کرد. دسته نخست، هیپوگلیسمی ناشی از ترشح بیش از حد انسولین از انسولینوماهای سلول‌های جزیره‌ای پانکراس است و دسته دوم، که به‌عنوان هیپوگلیسمی ناشی از تومورهای غیر سلول جزیره‌ای (NICTH) شناخته می‌شود، ناشی از تولید پارانتئوپلاستیک فاکتور رشد شبه‌انسولینی (IGF) توسط تومور است. این فاکتورها با فعال‌سازی گیرنده‌های انسولینی، مصرف محیطی گلوکز را افزایش داده و همزمان موجب مهار آزادسازی گلوکز از کبد می‌شوند. نتیجه نهایی، کاهش گلوکز خون و بروز علائم هیپوگلیسمی است (۴، ۷ و ۸). برآورد شده که شیوع NICTH حدود یک مورد در هر یک میلیون نفر در سال است (۱). هیپوگلیسمی ناشی از تومورهای غیر سلول جزیره‌ای (NICTH) معمولاً در

با توجه به گزارش اسکن PET/CT و بر اساس آزمایشات موجود، مشخص شد هیپوگلیسمی بیمار در زمینه هایپرانسولینسم و ترشح نابه‌جای IGF-۱ نیست؛ بلکه در زمینه تومورهای غیر سلول بتا (non-β-cell tumors) است که اصطلاحاً به این نوع هیپوگلیسمی، (Non-Islet Cell Tumor) NICTH گفته می‌شود.

از آنجایی که سندرم‌های پارانتئوپلاستیک مانند هیپوگلیسمی و هایپرکلسمی می‌توانند با GIST همراهی داشته باشند، بنابراین برای بیمار پردنیزولون با دوز ۵۰ میلی‌گرم روزانه شروع شد که منجر به حفظ قند خون و کلسیم بیمار در محدوده نرمال شد. پس از چند روز با کاهش دوز پردنیزولون، مجدداً قند خون و کلسیم بیمار به خارج از محدوده نرمال تغییر پیدا کرد؛ بنابراین درمان با پردنیزولون برای بیمار ادامه یافت که پس از گذشت چند ماه به دوز ۲۵ میلی‌گرم در روز کاهش یافت. همچنین به جای داروی سانیتینب، داروی رگورافنیب (Regorafenib) با دوز ۱۶۰ میلی‌گرم روزانه به مدت ۲۱ روز برای چرخه کموتراپی ۲۸ روزه شروع شد.

همراهی با تومورهای مزانشیمی مانند GIST، فیبروما، فیبروسارکوم، لیومیوسارکوم، تومور فیبروتیک منفرد و همانژیوپریسیتوما مشاهده می‌شود، اما ممکن است در ارتباط با تومورهای کارسینوئید، میلوما، لنفوم، کارسینوم هیپاتوسلولار و کارسینوم کولورکتال نیز بروز کند (۷). شایع‌ترین بدخیمی مرتبط با NICTH، کارسینوم هیپاتوسلولار است (۹).

در میان تومورهای مزانشیمی، GIST یکی از مهم‌ترین موارد مرتبط با NICTH است. تومورهای استرومایی دستگاه گوارش (GISTs) تومورهایی مزانشیمی هستند که از سلول‌های بینابینی منشأ می‌گیرند؛ سلول‌هایی که نقش ضربان‌ساز در حرکات دستگاه گوارش را ایفا می‌کنند. بخش عمده‌ای از توده‌های GIST به علت جهش‌های افزایش‌دهنده عملکرد در گیرنده تیروزین کیناز (KIT (CD117 ایجاد می‌شوند. شمار کمتری از موارد نیز با جهش‌هایی در گیرنده فاکتور رشد مشتق شده از پلاکت- آلفا (PDGFRA) مرتبط بوده‌اند (۱۰ و ۱۱). این تومورها قادر به ترشح IGF-2 هستند. IGF-2 می‌تواند به‌عنوان یک فاکتور رشد اتوکراین برای خود تومور عمل کرده و همزمان موجب بروز علائم هیپوگلیسمی در بیمار نیز بشود (۱۲).

در بیماران مبتلا به هیپوگلیسمی ناشی از IGF-2، سطح انسولین، IGF-1، C-peptide و کورتیزول معمولاً کاهش یافته است. هرچند تومورها با هر اندازه‌ای می‌توانند باعث بروز NICTH شوند، اما مطالعات پیشین نشان داده‌اند که تومورهای بزرگ‌تر احتمال بیشتری برای ایجاد هیپوگلیسمی دارند؛ به‌طوری‌که در یکی از مطالعات، میانگین اندازه تومورهای عامل NICTH حدود ۲۰ سانتی‌متر گزارش شده است (۱۳).

IGF-2 پروتئینی است که عمدتاً در کبد تولید می‌شود و ساختاری مشابه انسولین دارد؛ از همین رو، در مقادیر بالا می‌تواند با گیرنده‌های انسولینی واکنش متقاطع نشان دهد (۶ و ۱۴). در صورت پردازش غیرطبیعی ژن IGF-2، میزان تولید پیش‌ساز آن (pro-IGF-2) افزایش می‌یابد که فعالیت زیستی

بیشتری نسبت به فرم بالغ دارد. این فرم پیش‌ساز نمی‌تواند با IGFBP-3 (پروتئین‌های حامل IGF در پلاسما) کمپلکس تشکیل دهد، بنابراین قدرت بیشتری برای اتصال به گیرنده‌های انسولین دارد. این افزایش pro-IGF-2 باعث مهار فرآیندهای گلوکونئوژنز، گلیکوژنولیز و لیپولیز می‌شود و همزمان برداشت گلوکز در بافت‌های محیطی را افزایش می‌دهد که همگی به بروز هیپوگلیسمی منجر می‌شوند (۱۵).

توده‌های GIST معمولاً به صورت بدون علامت رشد می‌کنند تا زمانی که به دلیل ظهور علائم و نشانه‌های ناشی از اثر فشاری توده، خونریزی یا سوراخ شدن روده شناسایی شوند (۱۶).

ترشح IGF-II توسط تومور و به تبع آن تحریک گیرنده‌های انسولین، علاوه بر افزایش جذب گلوکز، باعث انتقال پتاسیم به داخل سلول می‌شود که این مکانیسم عامل اصلی ایجاد هیپوکالمی دوره‌ای بدون دفع کلیوی در این بیماران است (۵). به نحوی که بیش از نیمی از بیماران کاهش سرمی پتاسیم را همزمان با هیپوگلیسمی تجربه می‌کنند (۱۳).

بیمارانی که به هیپوگلیسمی ناشی از تومورهای غیر سلول جزیره‌ای (NICTH) مبتلا هستند، معمولاً با علائم هیپوگلیسمی مراجعه می‌کنند. این وضعیت معمولاً با مشاهده تریاد ویپل (Whipple's triad) تأیید می‌شود؛ تریادی که به‌عنوان معیار کلاسیک برای تشخیص هیپوگلیسمی شناخته می‌شود و شامل سه شاخص بروز علائم بالینی هیپوگلیسمی، کاهش غلظت گلوکز پلاسما و بهبود علائم پس از افزایش سطح گلوکز خون است (۱۷).

هیپوگلیسمی ناشی از تومورهای غیر سلول جزیره‌ای (NICTH) معمولاً یک تشخیص افتراقی است، اما در مواردی که هیپوگلیسمی بدون هایپرانسولینمی مشاهده شود، باید به آن شک کرد. از نظر بیوشیمیایی، در زمان بروز هیپوگلیسمی، سطوح انسولین، پروانسولین، C-peptide، هورمون رشد (GH) و بتا- هیدروکسی‌بوتیرات کاهش یافته‌اند. در مقابل، سطوح IGF-2 یا پیش‌سازهای IGF-2 اغلب

باشد چرا که هرگونه کاهش بیشتر در دوز منجر به عود هیپوگلیسمی می‌شود (۲۰). علاوه بر این، مهارکننده‌های تیروزین کیناز که گیرنده KIT را هدف قرار می‌دهند، مانند ایماتینیب، می‌توانند به عنوان درمان نئوادجوانت (پیش از جراحی) استفاده شوند و در موارد تومورهای غیرقابل برداشت یا بدخیم، موجب افزایش طول عمر شده‌اند (۱، ۲۲ و ۲۳).

نتیجه‌گیری

این مطالعه نشان می‌دهد که در بیماران مبتلا به GIST های بزرگ یا متاستاتیک که با هیپوگلیسمی بدون هایپرانسولینمی مراجعه می‌کنند، باید NICTH به عنوان یکی از تشخیص‌های اصلی مدنظر قرار گیرد. تفسیر دقیق یافته‌های بالینی، آزمایشگاهی و تصویربرداری می‌تواند به تشخیص به موقع این سندرم کمک کند. همچنین این مورد اهمیت گلوکوکورتیکوئیدها را به عنوان یک درمان مؤثر در کنترل هیپوگلیسمی و سایر تظاهرات متابولیک پارائتوپلاستیک، به ویژه در بیمارانی که امکان درمان قطعی تومور را ندارند، نشان می‌دهد. این گزارش بر ضرورت آگاهی پزشکان از این عارضه نادر برای تشخیص زودهنگام و بهبود کیفیت مراقبت از بیماران مبتلا به GIST پیشرفته تأکید می‌کند.

ملاحظات اخلاقی

فرم رضایت آگاهانه توسط بیمار تکمیل شده است. این مطالعه توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، با شناسه اخلاق ۱۵۹. ۱۴۰۴. IR.BPUMS.REC مورد تأیید قرار گرفته است. این مقاله تحت حمایت مالی هیچ سازمان یا موسسه‌ای نمی‌باشد.

تضاد منافع

هیچ‌گونه تعارض منافع توسط نویسندگان بیان نشده است.

افزایش یافته‌اند. به طور معمول، نسبت IGF-2 به IGF-1 برابر با ۱:۱۰ به عنوان نشانه‌ای پاتوگنومونیک در نظر گرفته می‌شود، در حالی که نسبت طبیعی حدود ۱:۳ است (۴ و ۱۸).

برداشتن تومور، قطعی‌ترین و مؤثرترین روش درمانی برای هیپوگلیسمی ناشی از تومورهای غیر سلول جزیره‌ای (NICTH) به شمار می‌رود. در بیمارانی که کاندید مناسبی برای جراحی نیستند، می‌توان از درمان دارویی با گلوکوکورتیکوئیدها، گلوکاگون یا هورمون رشد نو ترکیب استفاده کرد (۵). در مواردی از GIST که با هیپوگلیسمی ناشی از NICTH همراه هستند، سطح IGF-2 پس از مداخله جراحی به سرعت کاهش می‌یابد که به دنبال آن علائم هیپوگلیسمی نیز به طور کامل برطرف می‌شوند. این مسئله اهمیت جراحی به موقع و کامل را در مدیریت هم‌زمان تومور و هیپوگلیسمی برجسته می‌سازد (۱۹). با این حال، جراحی برداشت تومور همواره گزینه درمانی مناسبی نیست، زیرا عواملی مانند حجم بالای تومور، بیماری متاستاتیک گسترده، تمایل بیمار و ارتباط تومور با ساختارهای حیاتی اطراف می‌تواند مانع از امکان انجام جراحی شوند (۹).

گلوکوکورتیکوئیدها با مهار برداشت گلوکز در بافت‌های محیطی و تحریک فرآیند گلوکونئوژنز و لیپولیز کبدی، از بروز هیپوگلیسمی جلوگیری می‌کنند (۲۰). همچنین احتمال دارد که این داروها تولید پیش‌ساز IGF-2 توسط تومور را نیز سرکوب نمایند (۲۱). درمان با گلوکوکورتیکوئید باید با کمترین دوز مؤثر ممکن آغاز شود تا خطر عوارض جانبی به حداقل برسد (۱، ۲۲ و ۲۳). به طور کلی، دوز اولیه گلوکوکورتیکوئید حداقل ۳۰ میلی‌گرم یا معادل آن از نظر قدرت استروئیدی است و در ادامه، باید تلاش‌هایی برای کاهش تدریجی دوز بر مبنای حفظ یوگلیسمی (سطح طبیعی گلوکز خون) صورت بگیرد. در مواردی از درمان که تنها از گلوکوکورتیکوئید استفاده می‌شود، حداقل دوز مؤثر روزانه باید برابر با ۲۰ میلی‌گرم یک بار در روز یا ۵ میلی‌گرم سه بار در روز

References:

1. Marks V, Teale JD. Tumours producing hypoglycaemia. *Diabetes Metab Rev* 1991; 7(2): 79-91. [10.1002/dmr.5610070202](https://doi.org/10.1002/dmr.5610070202)
2. Nadler WH, Wolfer JA. Hepatogenic hypoglycemia associated with primary liver cell carcinoma. *Archives of Internal Medicine* 1929; 44(5): 700-710. [10.1001/archinte.1929.00140050077007](https://doi.org/10.1001/archinte.1929.00140050077007)
3. Dynkevich Y, Rother KI, Whitford I, et al. Tumors, IGF-2, and hypoglycemia: insights from the clinic, the laboratory, and the historical archive. *Endocr Rev* 2013; 34(6): 798-826. [10.1210/er.2012-1033](https://doi.org/10.1210/er.2012-1033)
4. Iglesias P, Díez JJ. Management of endocrine disease: a clinical update on tumor-induced hypoglycemia. *Eur J Endocrinol* 2014; 170(4): R147-157. [10.1530/EJE-13-1012](https://doi.org/10.1530/EJE-13-1012)
5. Garla V, Sonani H, Palabindala V, et al. Non-islet Cell Hypoglycemia: Case Series and Review of the Literature. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019; 10: 316. [10.3389/fendo.2019.00316](https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00316)
6. Clemmons DR. Role of insulin-like growth factor binding proteins in controlling IGF actions. *Mol Cell Endocrinol* 1998; 140(1-2): 19-24. [10.1016/s0303-7207\(98\)00024-0](https://doi.org/10.1016/s0303-7207(98)00024-0)
7. Pink D, Schoeler D, Lindner T, et al. Severe hypoglycemia caused by paraneoplastic production of IGF-II in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors: a report of two cases. *J Clin Oncol* 2005; 23(27): 6809-6811. [10.1200/JCO.2005.02.4828](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.02.4828)
8. de Groot JW, Rijkhof B, van Doorn J, et al. Non-islet cell tumour-induced hypoglycaemia: a review of the literature including two new cases. *Endocr Relat Cancer* 2007; 14(4): 979-993. [10.1677/ERC-07-0161](https://doi.org/10.1677/ERC-07-0161)
9. Bodnar TW, Acevedo MJ, Pietropaolo M. Management of non-islet-cell tumor hypoglycemia: a clinical review. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(3): 713-722. [10.1210/jc.2013-3382](https://doi.org/10.1210/jc.2013-3382)
10. Corless CL, Fletcher JA, Heinrich MC. Biology of gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 2004; 22(18): 3813-3825. [10.1200/JCO.2004.05.140](https://doi.org/10.1200/JCO.2004.05.140)
11. Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD, et al. Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol* 2003; 21(31): 4829-4836. [10.1200/JCO.2002.02771](https://doi.org/10.1200/JCO.2002.02771)
12. Saeed Z, Taleb S, Evans-Molina C. A case of extragastrointestinal stromal tumor complicated by severe hypoglycemia: a unique presentation of a rare tumor. *BMC Cancer* 2016; 16(1): 930. [10.1186/s12885-016-2968-8](https://doi.org/10.1186/s12885-016-2968-8)
13. Fukuda I, Hizuka N, Ishikawa Y, et al. Clinical features of insulin-like growth factor-II producing non-islet-cell tumor hypoglycemia. *Growth Horm IGF Res* 2006; 16(4): 211-216. [10.1016/j.ghir.2006.05.003](https://doi.org/10.1016/j.ghir.2006.05.003)
14. O'Dell SD, Day IN. Insulin-like growth factor II (IGF-II). *Int J Biochem Cell Biol* 1998; 30(7): 767-771. [10.1016/s1357-2725\(98\)00048-x](https://doi.org/10.1016/s1357-2725(98)00048-x)
15. Shapiro ET, Bell GI, Polonsky KS, et al. Tumor hypoglycemia: relationship to high molecular weight insulin-like growth factor-II. *J Clin Invest* 1990; 85(5): 1672-1679. [10.1172/JCI114619](https://doi.org/10.1172/JCI114619)
16. Mattioli F, Puglisi M, Ceppa P, et al. Gastrointestinal stromal tumors: clinical pathological review of a personal series. *Chir Ital* 2005; 57(5): 579-587. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16241088/>
17. Caliri M, Verdiani V, Mannucci E, et al. A case of malignant insulinoma responsive to somatostatin analogs treatment. *BMC Endocr Disord* 2018; 18(1): 98. [10.1186/s12902-018-0325-4](https://doi.org/10.1186/s12902-018-0325-4)
18. Davda R, Seddon BM. Mechanisms and management of non-islet cell tumour hypoglycaemia in gastrointestinal stromal tumour: case report and a review of published studies. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2007; 19(4): 265-268. [10.1016/j.clon.2006.12.008](https://doi.org/10.1016/j.clon.2006.12.008)
19. Eghbali F, Karami R. Refractory hypoglycemia induced by a duodenal wall gastrointestinal stromal tumor: A case report. *Caspian J Intern Med*. 2021; 12(Suppl 2): S447-S450. [10.22088/cjim.12.0.447](https://doi.org/10.22088/cjim.12.0.447)
20. Teale JD, Wark G. The effectiveness of different treatment options for non-islet cell tumour hypoglycaemia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 60(4): 457-460. [10.1111/j.1365-2265.2004.01989.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2004.01989.x)
21. Teale JD, Marks V. Glucocorticoid therapy suppresses abnormal secretion of big IGF-II by non-islet cell tumours inducing hypoglycaemia (NICTH). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998; 49(4): 491-498. [10.1046/j.1365-2265.1998.00564.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.1998.00564.x)
22. Baird K, Davis S, Antonescu CR, et al. Gene expression profiling of human sarcomas: insights into sarcoma biology. *Cancer Res* 2005; 65(20): 9226-9235. [10.1158/0008-5472.CAN-05-1699](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-1699)
23. Hirai H, Ogata E, Ohki S, et al. Hypoglycemia Associated with a Gastrointestinal Stromal Tumor Producing High-molecular-weight Insulin Growth Factor II: A Case Report and Literature Review. *Intern Med* 2016; 55(10): 1309-1314. [10.2169/internalmedicine.55.5848](https://doi.org/10.2169/internalmedicine.55.5848)