

以頑固性癲癇表現之胰島素瘤：病例報告

林冠鉞¹ 林彥伯¹ 陳怡如² 傅景佟³ 陳志榮^{3,5} 陳彥銘⁴ 沈宜靜⁴

臺中榮民總醫院 ¹ 內科部 ² 外科部一般外科 ³ 病理部 ⁴ 內科部新陳代謝科
⁵ 中山醫學大學醫學院

摘 要

低血糖造成的意識障礙，是否得到及時的處置是決定恢復與預後的關鍵。然而，非糖尿病患，未曾使用降血糖藥物的低血糖相關意識障礙，臨床表現多樣、沒有特異性，如果加上沒有出現典型低血糖相關交感神經警訊症狀，例如：冒冷汗、心悸、飢餓感、顫抖…等，很可能被忽略低血糖的可能性，因而導致診斷延遲。胰島素瘤(insulinoma)是源於胰島β細胞的內分泌腫瘤，β細胞持續分泌過量的胰島素釋放入血液中，是造成反覆性低血糖症的原因之一，因為發生率低，又其臨床症狀常常因人而異，若胰島素瘤所造成的低血糖以神經缺糖性(neuroglycopenic)症狀表現，發病之初很容易被忽略而延誤治療，過去文獻指出從症狀出現到正確診斷，平均約2年，甚至有長達30年才得到確診的報告。本篇報告一位49歲男性胰島素瘤病人，因未出現明顯交感神經警訊症狀，而是以神經缺糖的非典型低血糖症狀表現，於發病之初被誤診為藥物難治之癲癇，經過一年多的抗癲癇藥物治療沒有改善，而後因為一次發病送醫時抽血檢驗，才意外發現低血糖數值。經由實驗室檢驗與腹部電腦斷層等影像學檢查才得以診斷，病理報告與染色結果確診為胰島素瘤，術後沒有低血糖或相關神經症狀再發生。低血糖症所導致的意識改變若未被及時正確治療，有進展成腦損傷及危及生命之可能性。胰島素瘤是有機會被治癒且預後良好的，然而，及時正確診斷胰島素瘤是充滿挑戰性的。臨床上時常未考慮到神經缺糖性症狀為低血糖之症狀，導致未檢測病人血糖值。胰島素瘤病人在獲得正確診斷前易被診斷為神經或是身心疾病，其中又以癲癇(epilepsy)為最大宗。若患者反覆出現無法被合理解釋的神經症狀與意識改變症狀時，臨床醫師應有所警覺，將低血糖與此症列入鑑別診斷。

關鍵詞：意識改變 (Conscious change)
癲癇 (Epilepsy)
低血糖 (Hypoglycemia)
胰島素瘤 (Insulinoma)

前 言

低血糖造成的意識障礙，及時的處置是決定預後的關鍵，若未被及時正確治療，有進展

成永久性腦損傷、甚至危及生命之可能性。胰島素瘤是造成反覆性低血糖症的原因之一，且是有機會被治癒的。然而，若胰島素瘤所引起的低血糖以神經缺糖性的非特異性臨床表現，

可能被誤認為是神經性或身心疾病而延遲診斷。本篇將報告一例因患者未出現典型低血糖自主神經性 (autonomic) 警訊症狀，而是以反覆意識障礙表現，初期被診斷為藥物難治之癲癇的胰島素瘤個案。

病例摘要

49 歲男性，從事鋁門窗裝修，本身無慢性病或其它過去病史，也無自行服用成藥、或中草藥的情況。家族史中僅有一位三等親外的表親，有心肌梗塞之病史。病人初次發病於 2020 年 02 月，於開車返家途中突然無法認出平常熟識的道路且無法說出腦中之想法大約一個小時，一個月後病人再次發生類似的狀況，且這兩次症狀皆自行緩解。病人於 2020 年 04 月某日午餐前出現意識改變與四肢僵直之情況約 1.5 個小時，送醫後安排之腦部電腦斷層與腦電圖皆無特別發現，後續被診斷為癲癇並且以 levetiracetam 500mg 一日兩次 (BID) 持續治療。病人在藥物治療下，並無明顯好轉，仍反覆間歇有意識障礙症狀出現，被認為是藥物難治之癲癇。病人反覆出現之意識改變症狀包括：無意義的語言、自言自語、無法應答、無目的性的不自主肢體動作、洗澡時間過久及一直反覆沖水等諸多怪異行為，這些症狀發生時間或長或短，甚至可以持續超過 1 小時，比較常發生於午餐或晚餐前，據家屬說，多半會自行緩解，緩解後病人通常對於發作過程完全沒有記憶。除此之外，病人在以上症狀緩解後，通常會有頭暈以及全身虛弱的症狀持續一段時間。回顧過去之病程，病人記憶中並沒有出現過明顯的心悸、顫抖、焦慮、盜汗，或是飢餓等等之症狀。

因為這樣的情況日漸頻繁，無論頻率與持續時間都沒有因抗癲癇藥物之治療而改善，所以病人於 2021 年 06 月至本院神經科門診求診。神經內科醫師查詢到病患最近一次發作，大約是到本院就診前三周，病人曾午餐前又再度發生意識改變，病患被家人發現四肢僵硬躺在地上，意識混亂，且行為怪異持續超過 1 小時沒自行回復正常，因而被就近送至外院急

診，當時在急診床邊指尖血糖檢測：37mg/dL，因認為病患的意識改變可能與低血糖有關，故病患被轉介至新陳代謝科門診。在空腹血糖值 46 mg/dL 下，病人之抽血報告 (表一) 顯示仍有高胰島素血症，故被安排入院接受後續評估。

入院時，病人之身高體重為身高 174cm、體重 77.3kg、BMI 值 25.5 kg/m²，生命徵象位於正常值內，理學檢查無明顯異常，神經學檢查正常。入院後，基於抽血報告 (表一) 懷疑胰島素過度分泌低血糖症 (hyperinsulinemic hypoglycemia)，我們安排病人接受腹部電腦斷層檢查，並且在胰臟尾部發現一顆 1.6cm 富含血管性的結節 (圖一)。基於這項發現，我們會診了一般外科並且安排了手術。病理切片 (圖二、圖三) 證實此病灶為良性之 WHO grade 2 胰島素瘤。住院過程中，我們也會診了神經內科並且在腦電波顯示無癲癇波之證據下停止了 levetiracetam。病人術後於門診追蹤約 2 個月，低血糖與前述之怪異行為皆緩解且皆未再復發過。

文獻回顧及探討

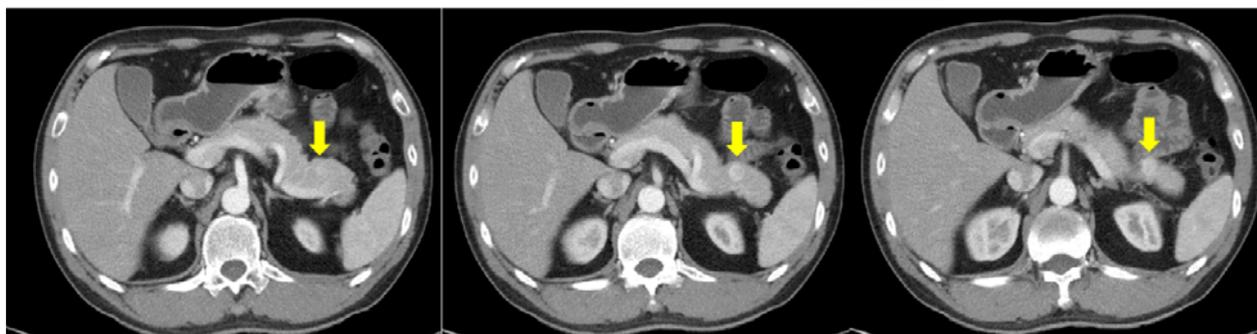
一、低血糖

低血糖之診斷必須符合三項要素－低血糖

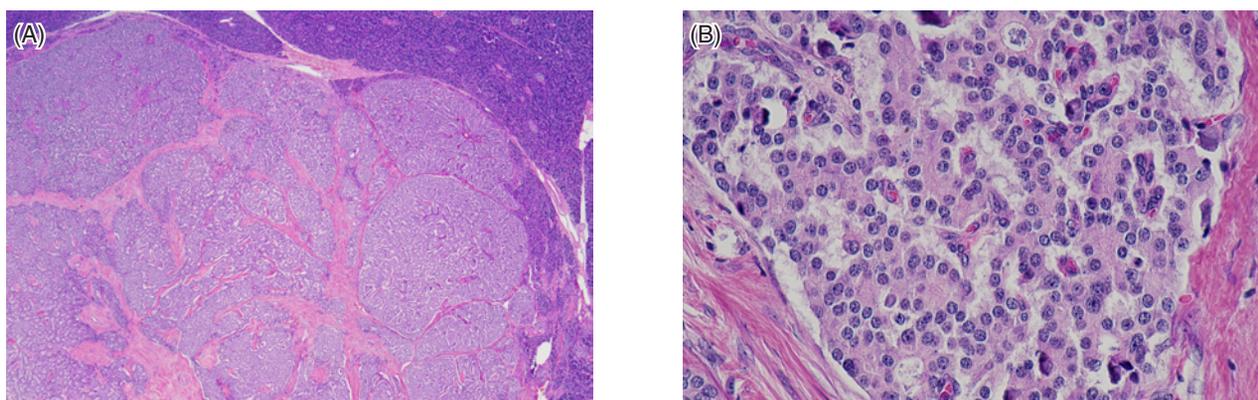
表一：病人於新陳代謝科門診與住院期間抽血數值

	門診	住院
Fasting blood glucose (mg/dl)	46	31
Insulin (uIU/mL)	23.1	12.2
C-peptide (ng/ml)	2.78	2.83
Insulin/C-peptide ratio*	0.15	0.078
ACTH (pg/mL)	31.1	24
Cortisol (mcg/dL)	11.4	11.5
TSH (uIU/ml)	0.670	
Free T4 (ng/dl)	0.99	
Prolactin (ng/mL)		25.67
GH (ng/mL)		3.91
IGF-1 (ng/mL)		299
HbA1c (%)	5.0	

*：計算 Insulin/C-peptide ratio 前必須先將單位轉換成 SI unit, Insulin 1 uIU/ml = 6 pmol/L, C-peptide 1 ng/ml = 0.33 nmol/L。



圖一：腹部電腦斷層於胰臟尾部可見一富含血管性的結節。



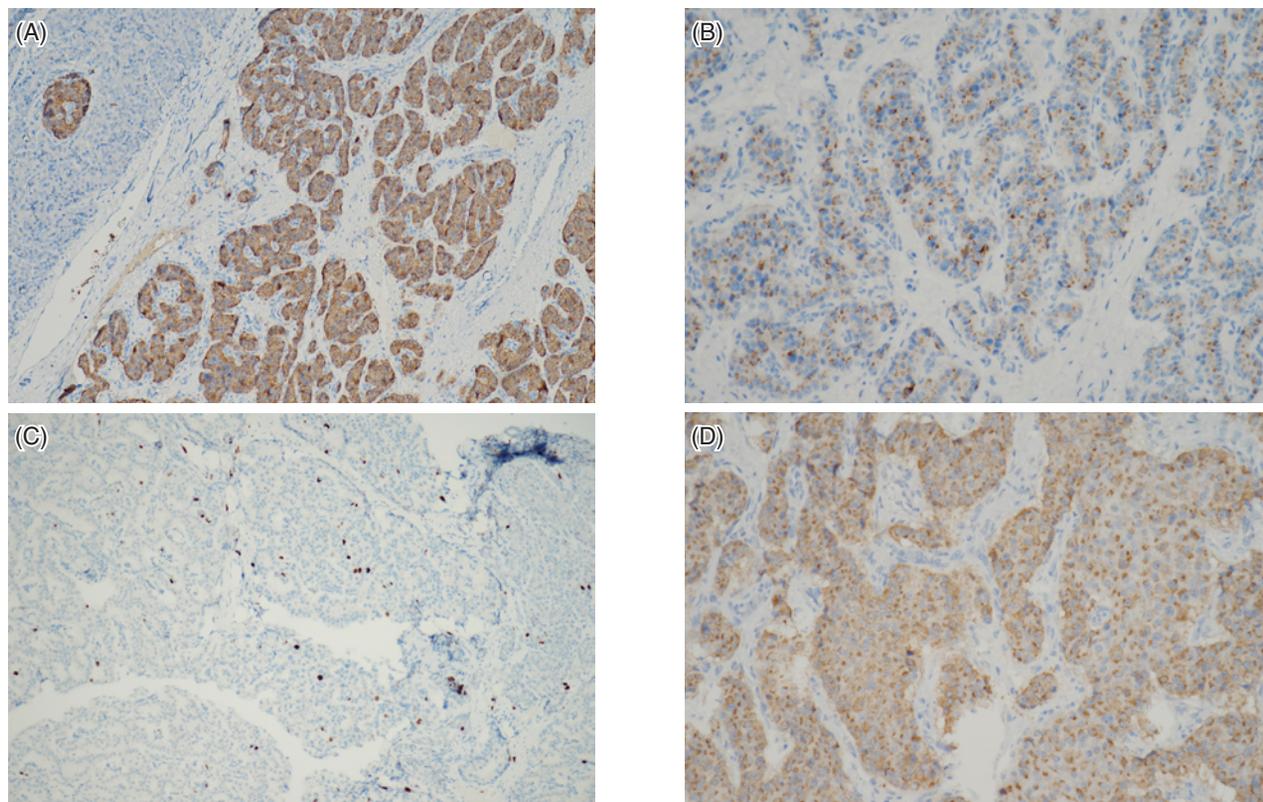
圖二：(A) H&E 染色 (20X) 下深染為胰臟之外分泌腺組織，較淺色部分為內分泌腺組織，即蘭氏小島 (islets of Langerhans)。圖偏右上及外圍為正常之胰臟實質，圖中與左下部分見大量增生且分化良好之內分泌腺組織為腫瘤。
(B) H&E 染色 (100X) 下於細胞核中可見狀似“鹽與胡椒” (salt and pepper) 的細胞質。

症狀、可靠檢驗技術下所驗得之低血糖值、血糖值恢復後低血糖之症狀緩解，即 Whipple triad¹。低血糖之症狀分為神經缺糖性與自主神經性兩大類。神經缺糖性症狀包含認知障礙、舉止異常、癲癇、意識改變、昏迷；而自主神經性症狀包含了與腎上腺素 (adrenergic) 較相關的心悸、顫抖、焦慮，以及與膽鹼 (cholinergic) 較相關的飢餓、盜汗、感覺異常等等¹。臨床上最常見的低血糖原因是糖尿病患使用降血糖藥物造成，然而，並非只有糖尿病病人會出現低血糖，除了釐清病人本身有無糖尿病以及是否使用相關降血糖藥物，還應詢問病人之過去疾病史、症狀、低血糖時為空腹或是飯後、用藥史、家族史，並區分病人為臨床狀況良好或急性不適 (acute illness) 兩大類，並輔以理學檢查來做鑑別診斷。成人低血糖常見之鑑別診斷除前述之低血糖藥物之外，應考慮重症引起之低血糖、皮質醇 (cortisol) 缺乏、

升糖素 (glucagon) 或腎上腺素 (epinephrine) 缺乏、非胰島細胞腫瘤 (non-islet cell tumor)、胰島素瘤、非胰島素瘤胰原性低血糖症候群 (noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia syndrome)、胃繞道手術後之低血糖症，與自體免疫性低血糖等。另可配合實驗室檢查如血漿胰島素 (insulin)、前胰島素 (proinsulin)、C- 胜肽 (C-peptide)、血漿酮體 (β -hydroxybutyrate)，甚至胰島素生長因子 I 與 II (IGF-I/II) 或是胰島素抗體協助診斷。

二、胰島素瘤簡介

胰島素瘤屬於神經內分泌腫瘤，神經內分泌腫瘤常見於肺臟與消化道系統，而胰臟內分泌細胞瘤中最常見的即為胰島素瘤，由胰臟負責分泌胰島素的 β 細胞過度增生所形成²。目前胰臟的神經內分泌腫瘤是以世界衛生組織於 2017 公布的標準分類³，細胞分化程



圖三：免疫組織化學染色 (40X) 下之發現。(A) 細胞質中可見染出 (咖啡色) 之突觸素 (Synaptophysin)。(B) 細胞質中可見染出 (咖啡色) 之嗜鉻細胞分泌素 A (Chromogranin A)。(C) 細胞質中可見染出 (咖啡色) 之 Ki67。(D) 細胞質中可見染出 (咖啡色) 之胰島素。

度良好的腫瘤可再依照 Ki67 與有絲分裂的數量 (mitotic count) 區分成 grade 1、2、3；細胞分化程度不良的腫瘤可分成大細胞型與小細胞型；而當腫瘤包含至少 30% 的神經內分泌細胞瘤與至少 30% 的腺癌或是鱗狀上皮細胞癌細胞，即稱為 MiNEN (mixed non-neuroendocrine-neuroendocrine neoplasm)，在這種腫瘤裡面甚至是可以同時包含有良性與惡性腫瘤細胞的。根據 Mayo Clinic 自 1927 年至 1986 年的回顧性研究⁴，每年每一百萬人中約有 4 個人被診斷胰島素瘤，平均診斷之年齡為 47 歲 (8 歲至 82 歲)，其中以女性之發生率略高 (59%)。胰島素瘤通常是單顆且良性的，此疾病的特性可以以 “rule of 10” 來形容⁵，即只有 10% 是多顆的、10% 為惡性的、10% 為異位生長 (ectopic)、10% 與 MEN1 相關。

胰島素瘤之症狀大部分即低血糖相關之症狀，同樣可區分為為神經缺糖性與自主神經性兩大類。胰島素瘤常見之神經缺糖性症狀包含

混亂、人格異常、頭暈、共劑失調 (ataxia)、無力、失去意識、視力模糊、失憶等等，而常見之自主神經性症狀包含盜汗與顫抖。除此之外，約 7 成病人在進食後前述之症狀會改善，另將近 4 成病人有體重增加的狀況⁶。

臨床上懷疑胰島素瘤時可輔以實驗室數據來協助診斷 (表二)¹，典型之胰島素瘤之病人在低血糖時可見升高時胰島素濃度與 C- 肽，擁有這類實驗室特徵的低血糖症被稱為胰島素過度分泌低血糖症，而胰島素瘤為此類低血糖症最常見的原因⁷，非胰島素瘤胰原性低血糖症候群與胃繞道手術後病人之低血糖在實驗室數據上也可見相似之特徵。非胰島素瘤胰原性低血糖症候群與胰島素瘤病人最主要之差別在於前者低血糖時機主要發生在餐後，且通常無法找到腫瘤，為一種與胰島細胞增生 / 過度活化相關之疾病⁸。另發生在嬰幼兒與孩童身上的先天性高胰島素血症 (congenital hyperinsulinism) 也可見升高之胰島素濃度與 C- 肽¹。根據歐

洲內分泌腫瘤學會 (ENETS)，目前胰島素瘤之診斷標準需要見到胰島素瘤相關症狀，並且符合血漿血糖值 $\leq 55\text{mg/dl}$ 、血漿胰島素濃度 $\geq 36\text{pmol/l}$ 、血漿 C- 胜肽濃度 $\geq 200\text{pmol/l}$ 、血漿前胰島素濃度 $\geq 5\text{pmol/l}$ 、血漿 β - 羥基丁酸濃度 $\leq 2.7\text{mmol/l}$ 、血漿與尿液中無硫醯基尿素類 (sulfonylurea) 藥物之代謝物等六項標準，傳統上診斷黃金標準需要經過 72 小時的禁食，但 48 小時也可以是可以被接受的⁹。此外，胰島素與 C- 胜肽的莫耳比率 (molar ratio) 小於 1 也提出來當成胰島素瘤的診斷標準之一，胰島素與 C- 胜肽會以相等的莫耳比率被分泌到門靜脈中，兩者分別被肝臟與腎臟所排除，又 C- 胜肽被腎臟排除的速率較慢，故胰島素與 C- 胜肽的莫耳比率小於 1 可以用來排除外源性胰島素，另也可用來排除自體免疫性低血糖^{10,11}。

在胰島素瘤的診斷與定位，可進一步藉由其它工具來協助，分成非侵入性與侵入性兩部分。於非侵入性部分，胰島素瘤在超音波下通常可見有完整邊界與低迴音性 (hypoechoic) 之圓形腫瘤¹²、在使用顯影劑之電腦斷層下可見

完整並富含血管 (hypervascular) 之腫瘤且於動脈期 (artery phase) 下更為清楚¹³、胰島素瘤於核磁共振之 T1 權重影像與 T2 權重影像下相比於正常胰臟分別較為低信號與高信號¹²、而核子醫學上使用鎵 -68 標誌體抑素類似物 (68Ga-DOTATATE) 正子電腦斷層掃描或利用 In-111 pentetreotide 的體抑素受體閃爍攝影也可以協助定位與診斷。侵入性檢查有相對更高之診斷敏感度，方法如內視鏡超音波、選擇性動脈鈣輸注試驗 (SACST)、手術探查。內視鏡超音波對於胰臟頭部之病灶可看得更清楚，並且可藉由切片來取得檢體以提供病理上的診斷；選擇性動脈鈣輸注試驗對於胰島素亢進的部位敏感度高，但比較仰賴操作者之技術與經驗¹³。

三、以神經 / 身心症狀為臨床表現的胰島素瘤

胰島素瘤病患所面臨的挑戰，是如何及時診斷這個罕見又多變的疾病。根據一篇蒐集了 58 位胰島素瘤病患的回溯性研究，從症狀出現到被診斷出來平均需要 24 個月，甚至有病患到

表二：各種低血糖症之實驗室檢查結果 *

症狀或徵兆	Insulin (uIU/ml)	C-Peptide (nmol/l)	Proinsulin (pmol/l)	β -Hydroxybutyrate (mmol/l)	使用 Glucagon 後 Glucose 增加幅度 (mg/dl)	抗胰島素抗體	診斷
無	<3	<0.2	<5	>2.7	<25	無	正常人
有	>>3	<0.2	<5	≤ 2.7	>25	無 / 有	外源性胰島素
有	≥ 3	≥ 0.2	≥ 5	≤ 2.7	>25	無	胰島素瘤、NIPHS [#] 、PGBH [#]
有	≥ 3	≥ 0.2	≥ 5	≤ 2.7	>25	無	口服降血糖藥 [^]
有	>>3	>>0.2 [†]	>>5 [†]	≤ 2.7	>25	有	自體免疫性低血糖
有	<3	<0.2	<5	≤ 2.7	>25	無	IGF [‡]
有	<3	<0.2	<5	>2.7	<25	無	非胰島素或 IGF 導致之低血糖

*：血糖值皆小於 55mg/dl，並以正常人不符低血糖診斷 (Whipple triad) 但血糖值低下時之數據作為對照。

#：PGBH, post-gastric bypass hypoglycemia (胃繞道手術後之低血糖症)。

NIPHS, noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia syndrome (非胰島素瘤胰原性低血糖症候群)。

^：血中可測得口服降血糖藥物之藥物濃度。

†：血中 free C-peptide 與 free proinsulin 之濃度皆不高。

‡：pro-IGF-2、free-IGF-2、IGF-2/IGF1 皆增加。

摘錄並修改自 ref 1. Table 34-8。

了症狀發生後 30 年才被診斷出胰島素瘤。根據同一篇研究，8% 的病人在被診斷胰島素瘤之前被診斷為身心疾病，64% 的病人先被診斷為神經科疾病，其中又以癲癇的 39% 為最大宗⁶。另一篇蒐集了 42 位病患的回溯性研究將病人以症狀分群，25 位病人有神經或身心相關症狀的病人一開始皆未被正確診斷，其中有 12 位病人被診斷為癲癇，這 25 位胰島素瘤所病人出現之症狀詳見表三，而另外 17 位無神經或身心相關症狀的病人則獲得了正確的診斷¹⁴。事實上，除了過往的回溯性研究，一直不乏描述胰島素瘤被誤診為癲癇的病例報告¹⁵⁻¹⁸，常見之描述為病患出現神經學症狀或是癲癇後被診斷為癲癇並且長期服用抗癲癇藥物，其中甚至有一名病患在獲得正確診斷前先後被下了營養不良導致之低血糖與青少年肌陣攣性癲癇 (juvenile myoclonic epilepsy) 的診斷¹⁷。但在胰島素瘤的病患身上出現癲癇也並不總是代表是誤診，

曾經有一較特別的病例為一名出現了癲癇將近四個月左右的病患，同時出現了新的神經缺糖性與自主神經性相關症狀，在後續的檢查中同時發現了位於胰臟的胰島素瘤與位於腦部的胚胎發育不良性神經上皮瘤 (dysembryoplastic neuroepithelial tumor)，這也提醒了我們胰島素瘤是可能同時與其他診斷一同存在的¹⁹。根據前述之文獻，雖然沒有數據特別指出只出現神經缺糖性症狀之胰島素瘤病人一開始便獲得正確診斷的比率，但可觀察得以神經缺糖性相關症狀作為最初描述的胰島素瘤，容易被忽略可能是低血糖相關症狀而被誤診為神經科疾病，如本篇病例報告所呈現的藥物難治型癲癇。

四、治療與預後

胰島素瘤的治療以外科手術切除為大宗，且在術中可配合使用超音波 (intraoperative ultra-

表三：胰島素瘤病人所出現之神經學與身心症狀

	全部病人	症狀出現至診斷 <1 年者	症狀出現至診斷 1-5 年者	症狀出現至診斷 >5 年者
病患數目	25	9	11	5
主要表現症狀				
意識模糊	18 (72%)	7 (77.8%)	6 (54.5%)	5 (100%)
虛弱	17 (68%)	8 (88.9%)	7 (63.6%)	2 (40%)
頭暈	16 (64%)	7 (77.8%)	7 (63.6%)	2 (40%)
昏厥	15 (60%)	4 (44.5%)	9 (81.8%)	2 (40%)
抽搐	12 (48%)	6 (66.7%)	3 (27.3%)	3 (60%)
反應慢	12 (48%)	4 (44.5%)	6 (54.5%)	2 (40%)
記憶障礙	10 (40%)	2 (22.3%)	6 (54.5%)	2 (40%)
失禁	6 (24%)	1 (11.1%)	3 (27.3%)	2 (40%)
舉止怪異	5 (20%)	2 (22.3%)	2 (18.2%)	1 (20%)
視覺障礙	4 (16%)	0	1 (9.1%)	3 (60%)
昏迷	2 (8%)	0	1 (9.1%)	1 (20%)
歇斯底里	2 (8%)	1 (11.1%)	1 (9.1%)	0
嗜睡	2 (8%)	1 (11.1%)	1 (9.1%)	0
人格異常	2 (8%)	1 (11.1%)	1 (9.1%)	0
言語徐緩 (Barylalia)	2 (8%)	0	1 (9.1%)	1 (20%)

摘錄並修改自 ref13. Table 1.

sonography) 協助腫瘤定位。隨著腫瘤位置，可選擇的術式包含保留幽門的胰十二指腸切除術 (pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy) 與保留脾臟的胰尾切除術 (spleen preserving distal pancreatectomy)，若有不只一顆腫瘤，施行胰頭與胰尾切除術也是選擇之一。約只有 0.6% 的胰島素瘤病患會進行併發症與死亡率較高的全胰臟切除術 (total pancreatectomy)²。針對良性胰島素瘤的侵入性治療除了外科手術切除之外，另有栓塞術 (embolization)、經導管或是經食道超音波導引的酒精燒灼術 (ethanol ablation)、射頻灼燒術 (radiofrequency ablation) 可做為治療選項²⁰。

胰島素瘤的非侵入性治療主要著眼於在手術前或是使無法接受侵入性治療的病人減少低血糖發生的頻率，以增加進食頻率與藥物為主。緊急狀況且沒有靜脈注射途徑時，可選擇肌肉注射 0.5-1mg 的升糖素，而難治的低血糖也可以考慮經皮下或是靜脈連續輸注升糖素⁷。體抑素類似物 (somatostatin analogue) 如 octreotide，或是減少 β 細胞分泌胰島素的 diazoxide 皆可作為長期控制胰島素瘤症狀的藥物，octreotide 常見腸胃道不適，而 diazoxide 須注意水腫、心衰竭、低血壓、腎臟功能受損、體重上升、多毛等副作用^{2,10}。近期屬於 mTOR 抑制劑的 everolimus 被指出對於減少胰島素瘤的低血糖有幫助，而屬於酪胺酸激酶抑制劑 (tyrosine kinase inhibitor) 的 sunitinib 對於胰島素瘤也可能是有治療效果的²。

胰島素瘤若獲得診斷，大部分有著良好的預後。惡性胰島素瘤之十年存活率約 29%¹⁰，但約 90~95% 的胰島素瘤為良性的腫瘤，且這些良性腫瘤在切除後之五年存活率高達 9 成 5 以上，復發率約 3~5.4%²。

結 論

低血糖症所導致的意識改變，若未被及時發現與治療，有可能持續進展造成永久性腦傷，甚至危及生命。胰島素瘤是造成反覆低血糖的原因之一，如能盡早適當治療，有機會達到良好的預後。雖然血糖的檢測已經相當普

及與方便，但由於胰島素瘤臨床表現的多樣性與不典型、盛行率與發生率不高，早期診斷胰島素瘤至今仍是挑戰。面對出現原因不明的神經或身心相關症狀 (意識改變、行為異常、癲癇)，病人的高度警覺有助於達到及早正確診斷。因此，若患者反覆出現無法被合理解釋的神經症狀與意識改變症狀時，臨床醫師應有所警覺，將低血糖列入鑑別診斷，進行血糖值檢測，一旦發現低血糖，除了盡快進行治療，也需對低血糖原因進行鑑別診斷，針對原因擬定治療計畫，避免後續更嚴重不可逆的併發症。

本文撰寫未接受任何資金贊助，本文作者均無相關利益衝突 (conflict of Interest)。

參考文獻

1. Cryer PE, Hypoglycemia. in, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, eds. Williams Textbook of Endocrinology, 13 ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders. 2015;1582-607.
2. Giannis D, Moris D, Karachaliou GS, et al., Insulinomas: From diagnosis to treatment. A review of the literature. J buon 2020;25(3):1302-14.
3. Inzani F, Petrone G, Rindi G, The new world health organization classification for pancreatic neuroendocrine neoplasia. Endocrinol Metab Clin North Am 2018;47(3):463-70.
4. Service FJ, McMahon MM, O'Brien PC, Ballard DJ, Functioning insulinoma--incidence, recurrence, and long-term survival of patients: A 60-year study. Mayo Clin Proc 1991;66(7):711-9.
5. Negrean V, Tudor A, Aioanei O, Domsa I, Pancreatic insulinoma. Case report and review of the literature. Clujul Medical 2013;86(4):377.
6. Dizon AM, Kowalyk S, Hoogwerf BJ, Neuroglycopenic and other symptoms in patients with insulinomas. Am J Med 1999;106(3):307-10.
7. Mohamed Z, Arya VB, Hussain K, Hyperinsulinaemic hypoglycaemia: Genetic mechanisms, diagnosis and management. J Clin Res Pediatr Endocrinol 2012; 4(4): 169-81.
8. 杜業豐、歐弘毅、吳達仁、黃士銘。非胰島素瘤原性低血糖症候群。內科學誌 2013；24(3)：181-8。
9. Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML, et al. Enets consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: Functional pancreatic endocrine tumor syndromes. Neuroendocrinology 2012;95(2):98-119.
10. Okabayashi T, Shima Y, Sumiyoshi T, et al. Diagnosis and management of insulinoma. World J Gastroenterol 2013;19(6):829-37.
11. Lebowitz MR, Blumenthal SA. The molar ratio of insulin to c-peptide: An aid to the diagnosis of hypoglycemia due to surreptitious (or inadvertent) insulin administration. Arch

- Intern Med 1993;153(5):650-5.
12. Lewis RB, Lattin Jr M, Grant E, Paal E. Pancreatic endocrine tumors: Radiologic-clinicopathologic correlation. *Radiographics* 2010;30(6):1445-64.
 13. Zhao K, Patel N, Kulkarni K, Gross JS, Taslakian B. Essentials of insulinoma localization with selective arterial calcium stimulation and hepatic venous sampling. *J Clin Med* 2020;9(10).
 14. Ding Y, Wang S, Liu J, et al. Neuropsychiatric profiles of patients with insulinomas. *Eur Neurol* 2010; 63(1): 48-51.
 15. Adarsh M, Salman M, Kumar MS, Shetty M. Unusual presentation of an insulinoma in an elderly male patient. *J Postgrad Med* 2021;67(3):164-7.
 16. Martínez-Montalvo CM, Muñoz-Delgado DY, Rodríguez-Bolaños JH, et al. Insulinoma de páncreas que imita epilepsia. *Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes & Metabolismo* 2020;7(3):194-8.
 17. Horváth E, Gozar H, Chira L, et al. Insulinoma diagnosed as drug-refractory epilepsy in an adolescent boy: A case report. *Rom J Morphol Embryol* 2013;54(4):1147-51.
 18. Ma H, Zhang XP, Zhang Y, et al. Pancreatic insulinoma misdiagnosed as epilepsy for eight years: A case report and literature review. *Intern Med* 2015;54(12):1519-22.
 19. Bosak M, Sowa-Staszczak A, Slowik A. Insulinoma mimicking psychogenic nonepileptic seizures in a patient with refractory epilepsy. *Pol Arch Intern Med* 2019;129(7-8):545-6.
 20. Mele C, Brunani A, Damascelli B, et al. Non-surgical ablative therapies for inoperable benign insulinoma. *J Endocrinol Invest* 2018;41(2):153-62.

Insulinoma Presenting as Medical Refractory Epilepsy: A Case Report

Guan-Hong Lin¹, Yen-Po Lin¹, Yi-Ju Chen², Jing-Tong Fu³,
Chih-Jung Chen^{3,5}, Yen-Ming Chen⁴, and Yi-Jing Sheen⁴

¹*Department of Internal Medicine, ²Division of General surgery, Department of Surgery,*
³*Department of Pathology and Laboratory Medicine,*
⁴*Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine,*
Taichung Veterans General Hospital, Taichung, Taiwan;
⁵*School of Medicine, Chung Shan Medical University, Taichung, Taiwan*

Insulinoma is a cause of recurrent hypoglycemia and is potentially curable; however, if the condition presents as neuroglycopenic symptoms, diagnosis of insulinoma is often delayed. Here, we describe a 49-year-old male patient who presented with insulinoma without typical autonomic symptoms, which was misdiagnosed as medical refractory epilepsy. Due to a history of hypoglycemia, which was discovered accidentally, this patient was referred to the division of endocrinology and metabolism after being treated for epilepsy for about 16 months. Laboratory tests confirmed his diagnosis, and computed tomography was performed. After he underwent an operation, there was no further recurrence of his symptoms. Untreated hypoglycemia-related conscious changes may progress to life-threatening conditions. Insulinoma is a potentially curable endogenous hypoglycemic condition; however, its diagnosis is challenging because of its variable presentation. Neuroglycopenic symptoms are often not considered as symptoms of hypoglycemia. Physicians may not be aware of hypoglycemia; thus, blood glucose levels may not be tested. Patients with insulinoma are often misdiagnosed with neurologic or psychiatric diseases, with epilepsy being diagnosed most often. When patients present with neuropsychiatric symptoms with no plausible explanation, insulinoma should be considered and blood glucose levels must be examined to avoid delayed diagnosis. (J Intern Med Taiwan 2022; 33: 459-467)