

İNSÜLINOMA (Bir olgu nedeniyle)

Dr. Mahmut Celâl APAYDIN x
Dr. Salim Başol TEKİN xx

ÖZET :

İnsülinoma, pankreasın bir adacık hücresi tümörüdür. Beta hücrelerinden kaynaklanır ve insülin salgılar. %90 oranında benign, %6 oranında ise malign karakterdedir. Geriye kalan olgularda ise adacık hücre hiperplazisi mevcuttur. Bu hastalık klinikte hipoglisemi ve buna eşlik eden semptomlarla kendini belli eder. Bu yazımızda bir insülinoma olgusu literatürlerin ışığı altına incelenerek yayınlandı.

GİRİŞ :

İnsülinoma hipoglisemi nedenleri arasında yer alan ve oldukça seyrek karşılaşılan bir hastalıktır. % 6 oranında malign karakterdedir(1). Etiyolojisi kesin olarak bilinmemektedir. Bazan insülinomalar insüline bağımlı olmayan diabetiklerde görülebilir ise de, bu durum insüline bağımlı diabetiklerde görülmemiştir (1,2). Bazı insülinomalar, insüline ilave olarak gastrin, 5-hidroksi indol, ACTH, glukagon ve somatostatin de sekrete ederler (1,3).

Kan insülin düzeyinin yüksek olması nedeniyle hipogliseminin geliştiği bu hastalıkta primer olarak etkilenen organ beyindir. Zira, beyin dokusu oksijene olduğu gibi glukozda da son derece duyarlıdır. Çünkü beynin enerji ihtiyacı direkt olarak glukozdan sağlanmaktadır.

Kan glukoz düzeyinin belli bir kritik düzeye inmesiyle sempatik sistem aktive olur. Ayrıca glikojen, glukozla çevrilmek suretiyle akut ihtiyacı karşılar. Öte yandan sempatik sinir sisteminin aktivasyonu sonucu sinir uçlarından ve ayrıca adrenal bezin medullasından salgılanan epinefrin de kan glukoz düzeyini artırmaya çalışır(1,4).

(x) Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim üyesi, Prof. Dr.
(xx) Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı araştırma görevlisi.

Sözü edilen bu kompensasyon mekanizmaları ancak belli bir süre vücudun ihtiyacı olan glukozu karşılar. Örneğin, 5-8 saat sonra glikojen depoları tükenir. Ancak bu sırada yağ dokusundan lipoliz sonucu trigliseritler açığa çıkar, karaciğerde yağ asitleri ve gliserole dönüşür. Yağ asitleri yine karaciğerde keton cisimlerine dönüşmek suretiyle enerji ihtiyacını karşılamaya çalışır. Fakat bu enerji kaynağı, beyin dokusunun arzu ettiği biçimde değildir. Ayrıca, vücut glikoneogenezis yoluyla da kompensasyon sağlamaya gayret eder. Bunun için aminoasitler ve gliserol karaciğerde glukozla çevrilerek enerji temininde kullanılır(5).

Şunu da kaydetmek gerekir ki, trigliseridlerin yıkımı sonucu açığa çıkan uzun zincirli yağ asitlerinin büyük bir kısmı direkt olarak kullanılır, geriye kalanı ise karaciğerde keton cisimlerine dönüştürülür.

Hipoglisemi sonucu ortaya çıkan semptomlar merkezi sinir sistemi (MSS) bulguları ve aşırı epinefrin sekresyonuna bağlı olarak meydana gelirler. MSS bulguları baş ağrısı, görme bulanıklığı, baş dönmesi, konfüzyon, anormal davranışlar, konvülsyonlar ve komadan ibarettir. Aşırı epinefrin salgılanmasına bağlı olanlar ise terleme, tremor, taşikardi, anksiyete ve açlık hissidir(1).

İNSÜLİNOMA'nın teşhisinde anemnezin önemi büyüktür(6). Hastalar uzun süre aç kalamazlar, yani açlığa tahammülsüzlük söz konusudur. Örneğin kahvaltıdan önce, sabaha karşı soğuk terleme, taşikardi bazen epileptiform nöbetler görülür (1,6).

Hastalığın teşhisi için baş vurulan birçok test vardır. Bunlar arasında uzun açlık deneyi ve bu deney esnasında whipple üçlüsü diye isimlendirilen durumun tesbiti önem arzeder. Whipple üçlüsü şunlardan oluşur: 1. semptomlar açlık ve egzersizle ortaya çıkar, 2. semptomlarla birlikte hipoglisemi görülür, 3. glukoz vermekle semptomlar ortadan kalkar. Whipple triadının tesbit edilmesi teşhis için önemli bir kriterdir(6). Teşhiste kullanılan diğer testler arasında İ.V. veyahutta oral tolbutamid testi, c-peptid süpresyon testi kıymetli olabilir. Ayrıca, glukagon ve lösün testleri de kullanılabilir(43).

Tümörün lokalizasyonunda; selektif angiografi, kompüterize tomografi, transhepatik portal-venöz örnek alma, ultrasonografi ile pankreasın tetkiki gibi metotlara başvurulabilir (1,3).

İnsülinomaların yaklaşık %90'ı küçük, tek bir adenoma şeklindedir ve distal pankreotektomi veya enokülasyonla çıkarılabilmektedir..

OLGUNUN TAKDİMİ :

Hasta İ.K., 20 yaşında, erkek, 30.5.1989 tarih ve 5671 protokol no ile baş dönmesi, çarpıntı, terleme, baş ağrısı gibi şikayetlerle, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği'ne kabul edildi.

Anamnezinde; şikayetleri üç yıl öncesine dayanıyordu. Oturduğu yerde ari olarak başlayan şiddetli başdönmesi , çarpıntı ve bol miktarda terlemesi olmuş, bir hastanede yapılan müdahale ile düzeltilmiş. Aynı şikayetleri bir yıl sonra efor sırasında (futbol oynarken) tekrarlamış. Bundan sonra, bu durum yaklaşık 8-10 kez daha tekrar etmiş. Hasta ishal, kabızlık, kilo kaybı, işsizlik tarif etmiyordu. Ailevi bir hastalık hikayesi yoktu. Herhangi bir ilaç kullanmıyordu. Kalb, akciğer hastalığı v.b. gibi herhangi bir hastalık geçirdiğini ifade etmiyordu.

Fizik muayenede; orofarinkteki hiperemi dışında önemli bir bulguya rastlanmadı. Gelişme geriliği yoktu.

Laboratuvar tetkiklerinde; tam idrar: Dansite: 1027, protein: eser, şeker: menfi, aseton: yok, mikroskobi: özellik yok; Hb: 17. gr/dl, Bk: 5600/mm³, PNL: % 85 , Lenfosit: % 8, Basofil: % 1, Trombosit : 3(+) Alyuvar yapısı: normokrom normositer özellikte, sedimentasyon: birinci saatte 2mm, ikinci saatte 4mm.

BUN: 24 mg, kreatinin: 0,9mg, Na: 141 mEq/Lt, K: 3.6 mEq/Lt, Ca: 8.5 m₃, P: 4.1 mg, T. Bil. : 1.4mg, D. Bil. : 1 mg, alkalin fosfat: 37 Ü , AST: 12 Ü ALT: 16 Ü, LDH: 206Ü , total protein: 7.1gr, albümin: 4.8 gr, globülin: 2.3 gr.

Boğaz kültürü: alfa hemolitik streptokok ve pnömokok üredi. Göz dibi muayenesi normal, İVP ve batin ultrasonografisi normal bulundu.

24 saatlik idrarda Valin Marçelik Asid 6.7 m₃/24 h, 17-ketosteroid 22.5 mg/24h, kan kortizolü 8.4mg/dl bulundu.

Arteriyel tansiyon normal sınırlar içerisinde seyretti.

Baş dönmesi, terleme, çarpıntı şikayetleri klinikte de gözlemlendi. Bu nöbetler klinikte ilk defa gözlemlendiğinde bakılan açlık kan şekeri (AKŞ) % 40 m₃ bulundu. Bu sırada hastaya % 5'lik dekstroz solüsyonu infüzyonu devam etmekteydi. Bu duruma dekstroz solüsyonunun neden olabileceği düşünüldü. Daha sonra benzer nöbetler tekrar etti. Bu nöbetler sırasında alınan kan örneklerinde AKŞ değerleri "çok düşük" (% 20 mg) idi. Glukoz solüsyonu vermekle şikâyetler kayboldu. Hastaya oral tolbutamid testi yapıldı. Testten önce, hasta 20 saat aç bırakıldı. Sonra alınan AKŞ % 70 mg/dl ve insülin değeri ise 450 ü bulundu. Daha sonraki günlerde test tekrar edildi ve benzer sonuçlar elde edildi.

Oral tolbutamid testinden önce, yine 20 saat aç bırakılan hastanın AKŞ'i 83 mg iken, insülin düzeyi 650 Ü idi. I. saat sonunda AKŞ % 61 mg, insülin 780 Ü; II. saat sonunda AKŞ % 65 mg, insülin 705 Ü değerlerinde bulundu.

Hastada bu 20 saatlik açlık döneminin sonunda şiddetli açlık hissi oluyordu. Ancak baş dönmesi, terleme, çarpıntı vb. gibi semptomlar tesbit edilemedi.

Hastanemizde CT ve selektif angiografi vb. gibi laboratuvar tetkikleri yapılmamaktaydı.

TARTIŞMA

İnsülinoma, kadınlarda daha sık görülen ve 20 yaşın altında seyrek rastlanan bir hastalıktır(1,3). Hastalığın teşhisinden bir kaç yıl önce semptomlar görülebilir. % 85 olguda diplopi, bulanık görme, terleme, çarpıntı ve zayıflama gibi belirtilerin değişik kombinasyonları bir aradadır(6,8).

Bizim olgumuzda şikayetler üç yıl öncesine dayanıyordu ve terleme, çarpıntı, baş dönmesi ve baş ağrısı gibi hipoglisemiye telkin eden semptomlar mevcuttu.

Hipoglisemi genellikle yemek öğünlerinden beş saat ya da daha uzun bir süre sonra ortaya çıkar. Nadiren postprandial dönemde (yemekten 2-4 saat sonra) yalnız başına ortaya çıkması da mümkündür (1,9). Semptomlar egzersiz, alkol alımı, yüksek proteinli, düşük karbohidratlı diyet ve sülfanilürea grubu oral anti-diabetik tedavisi uygulanması gibi durumlarda daha kolay belirir(1).

Olgumuzda nöbetlerden biri futbol oynarken ortaya çıkmıştı.

Olguda dikkati çeken bir durum da nöroglikopeniye ait konfüzyon, anormal davranış ve şuur kaybı gibi semptomlar olmamasıdır. Bunun muhtemel izahı şöyle olabilir: Bilindiği gibi hipoglisemi ani olarak başlarsa, aşırı epinefrin sekresyonuna ait belirtiler klinik tabloya hakim olur(1,3). Tablonun kısa sürede düzeltilmesiyle MSS belirtileri ortaya çıkmaz. Ancak baş ağrısı ve baş dönmesi gibi belirtilerin vak'amızda görüldüğü dikkati çekmektedir.

İnsülinoma'nın kesin teşhisi; whipple triadı, hiperinsülinemi yada düşük glukoz düzeylerine karşılık yükselmiş insülin değerlerinin gösterilmesi ile konur(1,6).

Bizim olgumuzda, hernekadar whipple triadı tesbit edilememişse de düşük plazma glukoz düzeylerine karşılık insülin değerlerinin yükselmiş olduğu tesbit edilmiştir. Hasta uzun süre aç bırakıldıktan sonra bakılan glukoz-insülin değerleri arasında insülinoma yönünden anlamlı ilişki bulunmuştur. Kan glukozundaki tedrici düşüşe karşılık, kan insülin seviyeleri progresif olarak yükselmiştir.

Hastalığın teşhisinde faydalı olan diğer testler tolbutamid ve C-peptid süpresyon testidir (1,3).

Olgumuzda tolbutamid testi uygulanmış olup, alınan sonuç insülinoma lehine anlamlı bulunmuştur. Ancak C-peptid seviyeleri hastanemiz laboratuvarında bakılmadığından bu testin uygulanması mümkün olmamıştır.

İnsülinoma teşhisinde son derece güvenilir bir test de uzun süreli açlık testidir (1,3,6). Bu test süresince hastanın aktivitesini koruması ve nonkalorik gıdalar alması gerekmektedir(1).

Olgumuzda tahammülsüzlük nedeniyle hasta yaklaşık 14-20 saat aç tutulabildi. Bu süre sonunda hipoglisemi belirtileri oluşmadı. Ancak kan insülin seviyeleri 450-700 ü/dl değerlerinde yüksek bulunmasına karşılık, AKŞ değerleri % 60-70 mg/dl gibi düşük düzeylerde bulundu.

Burada şunu da belirtmek gerekirken, nadir de olsa bazı hastalar 96 saat aç bırakıldıkları halde hipoglisemik tablo göstermemişlerdir (1). Bununla birlikte, yapılan çalışmalar hastaların % 97'sinin 60 saat içinde hipoglisemiye girdiklerini göstermektedir (1,4).

Biz de hastamızı daha uzun bir süre aç tutabilseydik aynı sonuçlara ulaşmanız mümkün olabilirdi.

Araştırmalara göre, bazen semptomlar olmaksızın AKŞ düzeyleri erkeklerde % 42 mg/dl, kadınlarda ise % 34 mg/dl değerlerine kadar düşüklük gösterebileceği belirtilmektedir (3).

Plazma glukoz seviyesi hipoglisemik sınıra ulaştığında, serum insülin seviyesi olguların % 50'sinde normal olabilir. İnsülinomalı hastaların % 10'unda hipoglisemi süresince insülin seviyelerinin normal sınırlar içinde kalabileceği bildirilmiştir(1).

İnsülinomanın teşhisinde güvenilirlikleri az olan ve kesin sonuç vermeyen birçok test daha vardır. Bunlar arasında glukagon testi (%50-80 oranında doğru teşhis koydurur), glukozillenmiş Hb, human pankreatik polipeptid, alkol, Ca, epinefrin, propranolol, diazoxide infüzyonu ve somatostatin testleri söz konusu edilebilir.

Tümörün lokalizasyonunda gerçek zamanlı, yüksek rezolüsyonlu ultrasonografinin hem preoperatif hem de postoperatif dönemde önemli bir yeri vardır (1). Selektif venöz örnekleme ise perkütan transhepatik yolla veya hatta direkt olarak operasyon esnasında uygulanabilmektedir(1).

İnsülinoma'nın tedavisinde tercih edilen yöntem cerrahi olarak tümörün eksizyonudur. Ancak malign insülinoma, tekrarlayan hipoglisemiler, pankreasın eksplorasyonu ile tümörün tesbit edilemediği durumlar ya da cerrahi tedavinin reddedildiği hallerde tıbbi tedaviye başvurulur(1). Bunun için insülin releasını engelleyen bir ilaç olan diazoxide kullanılır. Yine phenytoin, propranolol, somatostatin ve verapamilin bazı olgularda başarılı olduğu bildirilmiştir(1,9).

Malign insülinomaların tedavisinde seçilen kemoterapötik rejim streptozotisin ve 5-Fluorourasilden oluşur (1,3).

SUMMARY

INSULINOMA

Insulinoma is a islet cell tumor of pancreas. It arises from beta-cells and secretes insulin. Of patients with insulinoma 90 per cent have benign tumors, 6 per cent have single malignant tumors, and the remainder have multiple malignant tumors or islet hyperplasia. This disease clinically appears hypoglycemia and associated with hypoglycemic symptoms. We publish an insulinoma case under the current literature.

KAYNAKLAR :

1. Service, F. J.: Hypoglycemic Disorders. Cecil Textbook of Medicine, 18 th edition, Volume 2, WB Saunders Company, 1988, p: 1386-1384.
2. Öbek, A.: İç Hastalıkları, 3. Baskı, Atlas Ofset Yayınevi, Bursa, 1988, s: 93-95.
3. Daniel, W.F., Rubenstein, A.H.: Hypoglycemia, Insulinoma, and other Hormone-secreting Tumors of The Pancereas. Harrison's Principles of Internal Medicine, 11 th edition, Mc Graw-Hill Book Company, 1987, p: 1800.
4. Greenspan, F.S., Forsham, P.H.: Basic and Clinical Endocrinology. Large Medical Publications, Los Altos, California, 1983.
5. Wiliams, R.H., : Textbook of Endocrinology, WB Saunders Company, Philadelphia, 1981.
6. Hatemi, H.: Hipoglisemiler. Diabetes Mellitus, I. Baskı, Dergâh yayınları, İstanbul, 1983, s: 108-110.,
7. Carter, D.C.: Pancreatic endocrine tumors. British Medical Journal, Volume 294, 1987.
8. Bunchanan, D.F.: Gastrointestinal Hormones: General Conceptes. Clinics in Endocrinol., Metabol 8: 249, 1979.
9. Kryston, L.J.: Endocrine Disorders. Hans Huber Publishers, 1981.