



İleri Yaşta Görülen Nadir Bir Hipoglisemi Nedeni: İnsülinoma

Yıldız Okuturlar¹, Meral Mert², Özlem Soyluk², Serkan Enki¹, Samet Sayılan¹, Murat Gönenç³, Meral Günaldı⁴, A. Baki Kumbasar¹, Halil Alış³, Özlem Harmankaya¹

Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ¹İç Hastalıkları Kliniği, ²Endokrinoloji Bölümü, ³Genel Cerrahi Kliniği, ⁴Onkoloji Bölümü, İstanbul

ÖZET

İleri yaşta görülen nadir bir hipoglisemi nedeni: İnsülinoma

İnsülinoma genellikle iyi huylu ve sporadik olarak tanımlanan nadir bir pankreas nöroendokrin tümörüdür. 40 ve 60 yaşları arasındaki kadınlarda daha sık görülür. Hipoglisemik ataklar ciddi sonuçlara neden olabilir. Biz burada ağır hipoglisemi nedeniyle olan serebrovasküler hastalıkla presente olan ve insülinoma tanısı konan 82 yaşında kadın hastayı sunduk. Öldürücü hipoglisemiyi önlemek için hastalığın erken tanısı gereklidir. Tedavide ilk seçim cerrahidir. Bununla beraber ileri yaş hastalarda komorbidite nedeniyle primer tedavi olarak medikal tedavi tercih edilebilir. Sürekli dekstroz infüzyonu gereken bu olguda diazoksid ve oktreotid tedavisi ile hipoglisemik atakları önlemek mümkün olmuştur.

Anahtar kelimeler: İnsülinoma, medikal tedavi

ABSTRACT

A rare cause of hypoglycemia in elderly: Insulinoma

Insulinoma is rare pancreatic neuroendocrine tumor that is usually described as benign and sporadic. It is seen mostly in women at the ages between 40 and 60 years. Insulinoma can cause hypoglycemic attacks which may lead to serious consequences. Here we report a case of an 82 years old woman with the diagnosis of insulinoma presented by cerebrovascular disease due to severe hypoglycemia. Early diagnosis of the disease is essential to prevent lethal hypoglycemia. The first choice of treatment is surgery. However in the elderly, medical treatments may be preferred as primary treatment due to the existing comorbidities. For this case, it was possible to control the hypoglycemic attacks by using diazoxide and octreotide treatment. So that continuous dextrose infusion is not necessary.

Key words: Insulinoma, medical therapy

Bakırköy Tıp Dergisi 2015;11:177-180

GİRİŞ

İnsülinoma insidansı milyonda 1-4 olan, genellikle benign olan nadir bir hastalıktır (1). 40-60 yaş arasında, kadınlarda daha fazla oranda görülür (%60) (2). Pankreatik nöroendokrin tümörler içerisinde en sık (%60) görülenidir. İnsülinomaların 1/3'ü pankreasın baş ve unsinat kısmında, 1/3'ü gövdede ve 1/3'ü de kuyruk bölümünde yer alır. Çoğunlukla benign ve soliterdir (%90). Boyutları genellikle

2 cm'den küçüktür (%80). Multipl adenom olarak da görülebilir (%20). İnsülinomaların %10'u multipl endokrin neoplazi Tip 1 (MEN-1) ile beraber görülür. İnsülinomanın tipik Whipple triadı; hipoglisemi semptomlarıyla beraber kan şekerinin 50mg/dl'nin altına düşmesi ve bu tablonun glukoz alımı ile düzelmesidir. Hipoglisemi anında görülen hiperinsülinemi ve artmış C peptid düzeyi ile tanı konur. Tanı için kullanılan 72 saatlik açlık testinde çoğu hastada ilk 24 saat içerisinde hipoglisemi gelişir (3,4). Bu hastalar hipoglisemi sonucu gelişen baş ağrısı, diplopi, bulanık görme, konfüzyon, anormal davranışlar, letarji ve amnezi gibi nöroglikopenik semptomlar ve nadiren nöbet ve koma ile gelebilirler. Ayrıca otonomik sinir sistemi bulguları olan terleme, halsizlik, açlık hissi, tremor, bulantı, sıcaklık hissi, anksiyete ve çarpıntı da görülebilir (5). İnsü-

Yazışma adresi / Address reprint requests to: Dr. Yıldız Okuturlar
Bakırköy Dr. Sadi Konuk EAH, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul

Telefon / Phone: +90-532-120-0893

Elektronik posta adresi / E-mail address: y.okuturlar@gmail.com

Geliş tarihi / Date of receipt: 7 Nisan 2014 / April 7, 2014

Kabul tarihi / Date of acceptance: 26 Mayıs 2014 / May 26, 2014

linoma olgularının %5-10 kadarı maligndir. Bu olgularda insülin sekresyonu ve hipoglisemi kontrol etmek oldukça zordur. İnsülinomada ilk tedavi seçeneği cerrahi olup opere edilemeyen hastalarda medikal tedavi seçenekleri sınırlıdır (6,7).

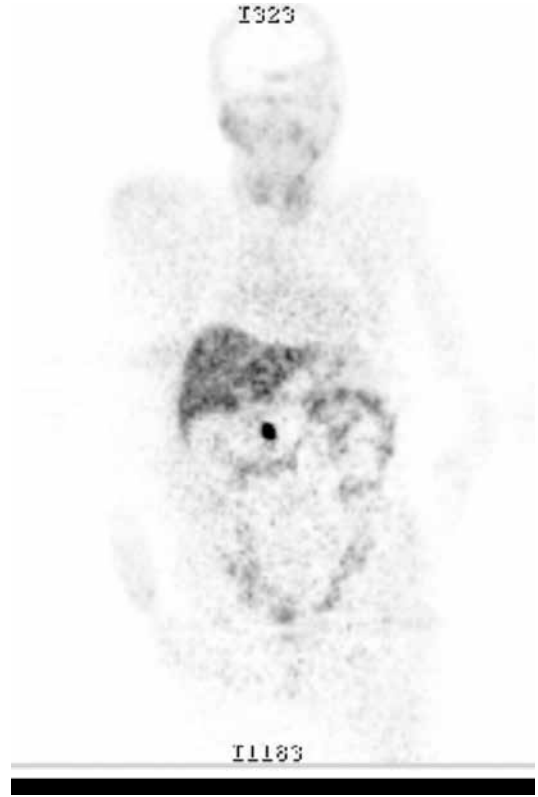
İleri yaşta hipoglisemiye bağlı serebrovasküler atak (SVO) geçiren bir insülinoma olgusuna yaklaşımı literatür eşliğinde sunmayı amaçladık.

OLGU SUNUMU

87 yaş kadın hasta, 15 gün önce olan sağ hemipleji sonrasında hipoglisemik değerler nedeniyle tarafımıza yönlendirildi. Bilinen diyabet tanısı olmayan ve antidiyabetik ilaç kullanmayan hastanın kan şekeri takiplerinde hipoglisemik değerler saptandı. Hastanın kan şekeri 20 mg/ dl iken eş zamanlı bakılan insülin düzeyi 95.8 μ U/mL (1-29.1 IU/mL) ve C-peptid düzeyi 10.1 ng/ml (0.9-4.3 ng/ml) olarak yüksek tespit edildi. A1c değeri: %4.3 idi. Diğer laboratuvar tetkiklerinde patoloji tespit edilmedi. Geçirilmiş serebrovasküler hastalığa bağlı kas gücü solda 4/5, sağda 2/5 idi. Diğer sistem muayeneleri doğaldı. Toksik multinodüler guatr nedeniyle metimazol 10 mg /gün kullanılmaktaydı. Hastaya almakta olduğu tedavilere ek olarak semptomatik hipoglisemik atakları nedeniyle %20 dekstroz infüzyonu saatte 50 ml olacak şekilde başlandı. Kontrol amacıyla glukoz 50 mg/dl iken bakılan insülin düzeyi 74.2 μ U/mL ve c-peptid düzeyi 9.7 ng/ml olarak görüldü. MEN-1 açısından bakılan ön hipofiz hormonları, kalsiyum (8.6 mg/dl), PTH (59 pg/ml), gastrin (204 pg/ml), serotonin (36 ng/ml) düzeyleri normaldi. Çekilen kontrastlı abdominopelvik bilgisayarlı tomografi ile pankreas başında 10.9 mm boyutunda arteriyel ve venöz fazda



Resim 1: Pankreas başında kitle



Resim 2: Galyum 68 PET/CT

hiperdens izlenen kitle saptandı (Resim 1). Endoskopik ultrasonografik (EUS) inceleme ile pankreas başında hiperkoik halosu bulunan santrali hipokoik 11x10 mm boyutunda solid lezyon izlendi. Lezyondan ince iğne aspirasyon biyopsisi yapıldı. Patolojik inceleme ile natürleri tam olarak değerlendirilemeyen, hücresel elemanlar izlendi. Serum Kromogranin A düzeyi 100 ng/ml (27-94) olarak bulundu.

Hipoglisemi nedeni ile insülin infüzyonu kesilemeyen hastaya diazoksid (3x25 mg oral) başlandı. Somatostatin reseptör görüntülemesi amaçlı çekilen galyum 68 PET/CT (pozitron emisyon tomografisi) ile batin içerisinde unsinat prosesin inferiorunda pankreas ile ilişkisi net ayırt edilemeyen yoğun somatostatin reseptörü tip 2 içeren primer tümör veya metastatik lenf nodu olabilecek tutulum izlendi (Resim 2). Hastaya cerrahi girişim planlandı. Operasyon hazırlık sürecinde dekstroz infüzyonu ve diazoksid tedavilerine rağmen hipoglisemik atakları devam eden hastanın tedavisine oktreotid (3x100 mcg subkutan) eklendi. Medikal tedavinin 10. gününde dekstroz infüzyonu azaltılarak kesildi ve kan şekeri takiplerinde hipoglisemi saptanmadı. Tanı konduktan bir ay sonra hasta operasyona verildi.

TARTIŞMA

İnsülinoma çok nadir görülmekle birlikte, özellikle semptomlarının tedavisi için tanı konulması gereken ciddi seyirli bir hastalıktır. Hipoglisemik semptomlar, beslenme ile semptomların hafiflemesi, sürekli beslenme ihtiyacı nedeni ile belirgin kilo alımı klinik tabloyu oluşturmaktadır. Tanıda hiperinsülinemik hipoglisemi varlığının gösterilmesi esastır. İnsülin sekresyonu normalde açlık sırasında baskılanır. Dolayısı ile sağlıklı kişilerde açlık sırasında hem glukoz hem de insülin düzeyleri düşer. Oysa insülinoma gibi otonom insülin salınımı olan durumlarda açlık sırasında insülin sekresyonu kan glukoz düzeyi ile orantılı olarak düşmez ve hatta artabilir. Sonuçta insülin/glukoz oranı yükselir. İnsülin/glukoz oranının >0.3 olması tanı için yeterli kabul edilmektedir. Ayaktan hipogliseminin saptanamadığı durumlarda hipogliseminin doküman te edilmesi amacı ile 72 saat açlık testi yapılması önerilmektedir. Genellikle hastaların 2/3'ünde ilk 24 saatte hipoglisemi gelişir. İnsülinoma tanısı için hipoglisemi sırasında eşzamanlı insülin, c-peptid ve proinsülin düzeylerinin yüksek ve sulfonilüre taramasının negatif olduğu gösterilmelidir (8). Bu vakada açlık testine gerek kalmaksızın spontan hipoglisemi atakları ve eşzamanlı anlamlı insülin düzeyi yüksekliği ile tanı kolaylıkla konulabilmiştir.

Biyokimyasal olarak tanı konulduktan sonra preoperatif lokalizasyon için bazı görüntüleme yöntemlerinin kullanılması önerilmektedir. Pankreatik insülinomalarda tümör çapının genellikle 2 cm'nin altında olması nedeni ile konvansiyonel görüntüleme yöntemleri ile kitle saptanması zordur. Endosonografinin lokalizasyon için sensitivitesi en yüksek (%63-95) iken, BT ve MR' da sensitivite %40'dır. Fluor-18-L-dihydroxyphenylalanine (18F-Dopa) ile PET ileri inceleme olarak kullanılabilir. Bu teknik daha yüksek sensitiviteye sahip olup BT ve MR ile görüntülenemeyen lezyonlarda kullanılabilir. Görüntüleme yöntemleri ile lokalizasyon yapılamadığında eksploratif lapa-

ratomi ile manüel pankreatik palpasyon ve/veya intraoperatif ultrason ile %97 sensitiviteyle lezyon saptanabilir (9,10). Ayrıca daha ileri tanisal görüntüleme yöntemi olarak somatostatin reseptör sintigrafisi de kullanılabilir. Pankreatik arteriografi de kullanılabilir yöntemlerden biridir. Selektif intraarteryal kalsiyum enjeksiyonu ile hepatik venden insülin düzeyleri bakılması esasına dayanan pankreatik venöz örnekleme ise özellikle öncesinde başarısız cerrahi öyküsü olanlarda önerilmektedir.

Tedavide ilk tercih cerrahidir, tam kür sağlayabilir. Multipl insülinoma cerrahi başarısızlığın potansiyel nedenidir. Operasyon esnasında bidigital palpasyon ve intraoperatif ultrasonografi önerilmektedir. Şüpheli olgularda pankreas eksplorasyonu gerekebilir. Reoperasyon oranı yaklaşık %13'tür ve ilk operasyonda %20-25 olan morbidite oranı ikinci operasyonda %50-58 olarak bildirilmiştir (11,12).

Rezeksiyona uygun olmayan vakalarda insülin hipersekresyonu ve hipoglisemi kontrolü için medikal tedavi verilmesi önerilmektedir. Hipoglisemi kontrolünde Diazoksid, beta blokerler, difenilhidantoin, somatostatin analogları ve everolimus kullanılabilir (13,14,15). Diazoksid ATP duyarlı potasyum kanallarını açarak insülinoma hücrelerinden insülin salınımını inhibe eder. Benign ve malign insülinomalarda, preoperatif hazırlık döneminde hipoglisemileri önlemek için kullanılabilir. Oktreotid ise somatostatin analogu olup insülin sekresyonunu süprese ederek etkili olmaktadır (16,17). Bu olguda diazoksid ve oktreotid tedavisi ile hipoglisemi kontrol altına alındı.

İleri yaş döneminde de nöroendokrin tümörler nadiren görülmektedir. Bu yaş grubunda hipoglisemik ataklar bizim olgumuzda olduğu gibi ciddi morbidite ve hatta mortaliteye sebep olabilmektedir. Bu hastalara tedavi planlanırken mevcut komorbiditelerin cerrahi komplikasyon ve mortalite üzerine olası olumsuz etkileri göz önünde bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Halfdanarson TR, Rubin J, Farnell MB, Grant CS, Petersen GM. Pancreatic endocrine neoplasms: epidemiology and prognosis of pancreatic endocrine tumors. *Endocr Relat Cancer* 2008; 15: 409-427.
2. Vaidakis D, Karoubalis J, Pappa T, Piaditis G, Zografos GN. Pancreatic insulinoma: current issues and trends. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2010; 9: 234-241.
3. Grant CS. Insulinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19: 783-798.
4. Vaidakis D, Karoubalis J, Pappa T, Piaditis G, Zografos GN. Pancreatic insulinoma: current issues and trends. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2010; 9: 234-241.
5. Abbasakoor NO, Healy ML, O'Shea D, Maguire D, Muldoon C, Sheahan K, O'Toole D. Metastatic insulinoma in a patient with Type 2 Diabetes Mellitus: Case report and review of the literature. *Int J Endocrinol* 2011; 124078.
6. Aliş H, Akin BV, Kapan S, Turhan AN, Aygün E. Pankreasın endokrin tümörlerinden insülinoma: Olgu sunumu. *Bakırköy Tıp Dergisi* 2005; 1: 33-35.

7. Eren G, Çukurova Z, Leblebici H, Taş A, Hergünel O, Aygün E. İnsülinoma ve anestezi: Olgu Sunumu. Bakırköy Tıp Dergisi 2005; 1: 111-113.
8. Shin JJ, Gorden P, Libutti SK. Insulinoma: pathophysiology, localization and management. Future Oncol 2010; 6: 229-237.
9. Özsan L, Alış M, Özişik G, Çağlayan S, Önde ME. Endoskopik ultrasonografi ile saptanan bir insülinoma olgusu. Gülhane Tıp Derg 2011; 53: 281-283.
10. Pery C1, Meurette G, Ansquer C, Frampas E, Regenet N. Role and limitations of 18F-FDG positron emission tomography (PET) in the management of patients with pancreatic lesions. Gastroenterol Clin Biol 2010; 34: 465-74.
11. Fendrich V, Bartsch DK. Diagnosis and surgical management of neuroendocrine pancreatic tumours. Zentralbl Chir 2010; 135: 210-217.
12. Çoban S, Terzi A, Yıldız F, Özgör D, Ara C, Yılmaz S, Özdoğan MK. Pankreas başına lokalize ve olağandan daha büyük insülinomalar: olgu sunumu. Tıp Araştırmaları Dergisi 2009; 7: 167-170.
13. Ong GSY, Henley DE, Hurley D, Turner JH, Claringbold PG, Fegan PG. Therapies for the medical management of persistent hypoglycaemia in two cases of inoperable malignant insulinoma. Eur J Endocrinol 2010; 162: 1001-1008.
14. Bozkırlı E, Bakiner O, Abalı H, Andic C, Yapar AF, Kayaselcuk F, Ertorer E. A case of inoperable malignant insulinoma with resistant hypoglycemia who experienced the most significant clinical improvement with everolimus. Case Rep Endocrinol 2013; 2013: 636175.
15. Ferrer-García JC, Tolosa-Torréns M, Hernando-Meliá C, Arribas-Palomar L, Sánchez-Juan C. Everolimus resolving hypoglycemia, producing hyperglycemia, and necessitating insulin use in a patient with diabetes and nonresectable malignant insulinoma. Endocr Pract 2011; 17: 17-20.
16. Okamoto M, Kishimoto M, Takahashi Y, et al. A case of malignant insulinoma: successful control of glycemic fluctuation by replacing octreotide injections with octreotide LAR injections. Endocr J 2013; 60: 951-957.
17. Fischbach J, Gut P, Matysiak-Grześ M, Klimowicz A, Gryczyńska M, Wasko R, Ruchała M. Combined octreotide and peptide receptor radionuclide therapy (90Y-DOTA-TATE) in case of malignant insulinoma. Neuro Endocrinol Lett 2012; 33: 273-278.