

BİR İNSÜLİNOMA OLGUSU

Gürsel YILDIZ¹, Birsal KAVAKLI¹, Mahmut GÜMÜŞ¹, H.Fehmi KÜÇÜK²,
Taflan SALEPÇİ³, Mehmet SARGIN¹, Ali YAYLA¹

İnsülinoma; aşırı insülin salınımı ve buna bağlı hipoglisemi ile karakterli, pankreasın beta hücrelerinden köken alan, endokrin bir pankreas tümörüdür. Hastaların çoğunda klasik Whipple triadı (kan şekerinin 40 mg/dl'nin altında olması, hipoglisemi bulgu ve belirtileri, verilen glikozla bunların düzelmesi) bulunur. Burada Whipple triadı ile başvuran hastada, yapılan laboratuvar tetkikleri ve biyopsi sonrası insülinoma saptanmıştır. Nadir rastlanan bir olgu olması nedeniyle literatür gözden geçirilmiştir.

Anahtar kelimeler: İnsülinoma, Whipple triadı, hipoglisemi.

AN INSULINOMA CASE

Insulinoma, is a neuroendocrine tumor of pancreas, characterized by hypoglycemia related with excessive insulin secretion and its origin is the beta cells of pancreas. Classical Whipple triad (blood glucose level below 40 mg/dl, symptoms and signs of hypoglycemia which were lost after glucose infusion) can be detected in most of the patients. In this case, the patient who admitted our clinic with Whipple triad symptoms was examined, after clinical and laboratory examinations, determined as insulinoma. Intraoperative biopsy was taken during the operation and the result was insulinoma. Because of it is a rare syndrome, we checked scientific literature and confirmed our decision.

Keywords: Insulinoma, Whipple triad, hypoglycemia

İnsülinoma; aşırı insülin salınımı ve buna bağlı hipoglisemi ile karakterli, beta hücrelerinden köken alan endokrin bir pankreas tümörüdür. Sıklıkla 40-60 yaşları arasında görülür. Kadın-erkek oranı eşittir. Hastaların çoğunda klasik Whipple triadı (kan şekerinin 40mg/dl nin altında olması, hipoglisemi belirti ve bulguları, semptomların verilen glikozla düzelmesi) bulunur. İnsülinomalar çoğunlukla küçük boyutlu tümörlerdir. %90 olguda çapı 2 cm' nin altındadır. %90 tek, solid bir tümör şeklindedir.

MEN-Tip I ' de pankreas adacık tümörü bulunma oranı %60-70' dir ve bu tümör sıklıkla fonksiyoneldir.¹ İnsülinomaların %10' nu maligndir. Malign olanların çoğu 2,5 cm'den büyüktür. Malignite ayırımı, hücresel histolojik özelliklerinden çok kapsül invazyonu, çevre damar yapılarına ve lenf bezlerine metastaz olup olmaması ve uzak metastazlara bakılarak yapılır². En sık metastaz yeri karaciğer ve bölgesel lenf bezleridir. Ancak diğer organlara ve kemiğe de metastaz yaptığı bildirilmiştir³.

OLGU

R.E.,70 yaşında, erkek, Rizeli, emekli. 10 yıl öncesinden başlayan ara ara bayılma, dalgınlık, nefes darlığı, başağrısı yakınmaları olan hastanın, bayılma nöbetleri özellikle aç kaldığında oluyormuş. Bayılma esnasında çarpınma, istemsiz bazı davranışlar, konuşma bozukluğu, dalgınlık gibi yakınmaları olan hastaya şekerli su içirildiğinde bu yakınmaları düzeliyormuş. Bu yakınmalarla 1990 yılında bir

sağlık kuruluşuna başvuran hastanın yapılan tetkiklerinde kan şekerleri hipoglisemik ve insülin düzeyi yüksek bulunmuş. Çekilen batin tomografisinde pankreasın normal bulunması üzerine yıllık batin tomografisi kontrolü önerilerek taburcu edilmiş. Yakınmalarında düzelme olmayan, bu süre zarfında aşırı kilo alan hasta Ocak 1998 tarihinde kliniğimize başvurmuş. Yapılan tetkiklerinde hipoglisemi saptanması sonucu ileri tetkik ve tedavi amacıyla interne edilmiştir.

Öz ve soy geçmişinde; 15 yaşında sıtma , 13 yıl önce tiroid operasyonu geçirmiş, 14 yıldır hipertansiyonu mevcut, 14 yıl önce kafa travması geçirmiş, babası çiçek hastalığından exitus, annesi tbc nedeniyle exitus olmuş.

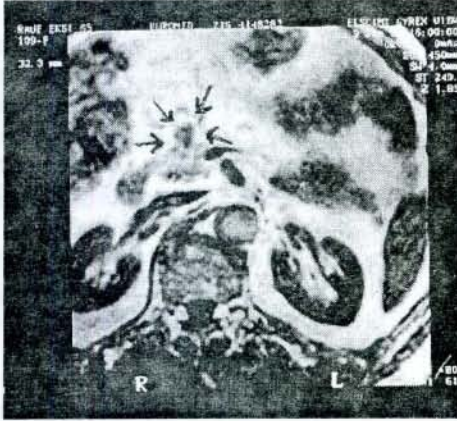
Fizik muayenesinde; genel durum iyi, obez görünümü, kan basıncı 160/90 mmHg. Nabız: 76/dk. aritmik, kalp ve solunum sistemi doğal olarak değerlendirildi. Batin muayenesi normaldi. Ekstremiteler doğal olarak değerlendirildi.

Laboratuvar bulgularında; hemogram normal değerlerde, eritrosit çökme hızı: 9-15 mm¹/₂ - 1 saat idi. Tam idrar analizinde patoloji saptanmadı. Muhtelif ölçümlerde kan şekeri: 42 / 69/ 44/ 60/ 100/ 58/ 67/ 36/ 135/ 14/ 24/ 65/ 44/ 52/ 43/ 48 mg/dl. Üre: 26 mg/dl. Kreatinin: 1,36 mg/dl. Ürik asit: 6,5 mg/dl. Kolesterol: 121 mg/dl. Trigliserid: 92 mg/dl. HDL: 21,8 mg/dl. SGOT: 20 U/L. SGPT: 13 U/L. LDH: 275 U/L. CPK: 123 U/L.GGT: 13 U/L. ALP: 23 U/L. Amilaz: 122 U/L. T.Bilüribin: 0,61 mg/dl. T.Protein: 8.2 gr/dl. Albumin: 4,6 gr/dl. Globulin:

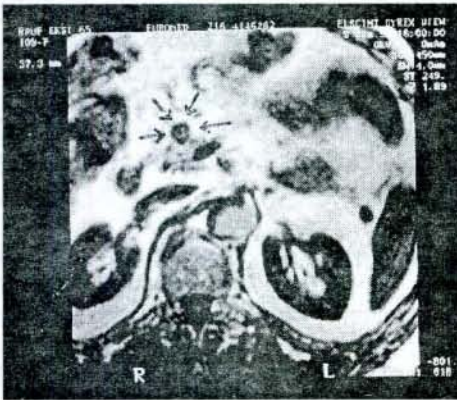
3,6 gr/dl. Na⁺: 144 mEq/L. K⁺: 3,9 mEq/L. Ca⁺⁺: 9,66 mg/dl. EKG'de DII, DIII, aVF'de T(-)'liği, V5, V6'da T(-)'liği, ara ara ventriküler ve atrial ekstra vurular saptandı. Yapılan gözdebi muayenesinde Grade II hipertansif retinopati, sağ nükleer-arka subkapsüler katarakt saptandı.

Hipoglisemi ve klinik semptomları olan (Whipple triadı) hasta insülinoma ve MEN Tip 1 yönünden tetkik edildi. Kranial tomografi: Senil kortikal ve subkortikal atrofi saptandı.

İnsülin düzeyi: 81,5 uIU/ml. (5-25 uIU/ml). Eş zamanlı kan şekeri: 56 mg/dl. C-Peptid: 5,97 ng/ml.(0,8-4 ng/ml) Seltzer insülinojenik indeks (insülin/kan şekeri): 81,5/56 :1,45 (N <0,4). PTH: 0,22 ng/ml.(0,22-0,66 ng/ml), 24 saatlik idrarda Ca⁺⁺ düzeyi: (3,42 mg/dl., volüm: 3430 ml/gün) 117.30 mg/24saat ve Growth Hormon düzeyinin normal sınırlarda gelmesi üzerine MEN Tip 1 ön tanısından uzaklaşıldı. Çeşitli zamanlarda yapılan batın USG'de pankreasta patoloji saptanmadı. Diğer batın içi organlarda, sol böbrekte kortikal kist dışında herhangi bir patoloji saptanmadı.



Şekil 1



Şekil 2

Batın MR: Pankreas baş-korpus bileşkesinde anteriora doğru eksofitik gelişmiş 14 mm çapında düzgün kontürlü kitlesel lezyon görünümü saptandı. Klinik

bulgular ile insülinoma lehine değerlendirildi (Şekil 1-2).

Batın tomografisi: Retrospektif olarak değerlendirilen batın tomografisinde MR'la uyumlu, aynı bölgede kitlesel lezyon saptandı.

Tedavi olarak Octreotide (Sandostatin) 0,1mg 3x1 sc ve %5 Dextroz 100ml/saat infüzyonu verilen hasta kan şekerklerinin hipoglisemik seyretmesi, batın MR'ında pankreasta kitlesel lezyon olması, insülin düzeyinin yüksek olması ve diğer laboratuvar verilerinin ışığında insülinoma olarak değerlendirildi ve opere edilmek üzere 2. Cerrahi kliniğine devredildi. 2.Cerrahi Kliniğinde genel anestezi altında opere edilen hastada pankreas boynuna uyan bölgede 1-2 cm çapında kitle saptanmış ve bu kitle eksize edilerek alınan materyal sitolojik tetkik için patoloji laboratuvarına gönderilmiştir. Peroperatif kan şekeri düzeyi 254/106/ 120/ 96 mg/dl olarak saptanmış, post-op kan şekeri değerleri de normoglisemik olarak seyretmiştir.

Patoloji raporunda; makroskopik bulgular: 1,2X1X1 cm ölçülerinde, kısmen kapsüllü bir adet sarı renkli, yuvarlakça doku parçası. Kesiti difüz, sarı-kahve renklidir. Mikroskopik bulgular: İncelenen kesitlerde vasküler stroma ile ayrılmış, küçük, üniform, santral nükleuslu, ince granüler stoplazmalı hücrelerin, solid tarzda gelişim gösterdiği tümöral üreyiş izlenmektedir. Mitotik aktivite saptanmamıştır. Tümör kısmen kapsüllü olup, infiltratif büyüme paterni göstermemektedir. (Prot. No: 900/98 11.02.1998)
Patolojik Tanı: Pankreatik endokrin neoplazm.

TARTIŞMA

Pankreasın adacık tümörleri ilk defa 1869 yılında Langerhans tarafından tanımlanmıştır. 1902 yılında rastlantı sonucunda bir otopside ilk adacık hücreli adenom saptanmıştır. 1920'de Finney hipoglisemik atakları olan bir hastayı eksplere etmiş ancak herhangi bir tümöre rastlamamıştır ve distal pankreatektomi uygulamıştır. Hastanın semptomları ameliyat sonrasında ataklar halinde tekrarlamıştır. Fonksiyonel bir adacık hücre adenomuna yönelik ilk başarılı rezeksiyon Graham tarafından 1929'da uygulanmıştır. 1940 yılında ise Whipple ilk pankreatikoduodenektomi yapmıştır.⁴

Pankreas hem endokrin hem de eksokrin görevleri olan retroperitoneal yerleşimli bir organdır. İki farklı doku içerir. Birincisi duodenuma sindirim için gerekli olan enzimleri salgılayan asinler, ikincisi salgıladıkları hormonları direkt olarak kana veren Langerhans adacıklarındır. Pankreas endokrin tümörleri Langerhans adacıklarından köken alan tümörlerdir. Pankreasın endokrin tümörleri embriyolojik olarak nöral crestten köken alır ve APUDoma (Amin precursör uptake and decarboxylation) olarak adlandırılır. Bu hücreler nöron spesifik enolaz, kromograninler ve sinaptafizin

gibi nöro-endokrin fonksiyonlardan sorumlu biyokimyasal markerler salgılamak üzere ortak genetik programa sahiptirler.⁵

Bugün için pankreas adacık hücrelerinden aşırı hormon salgılamasına bağlı olarak ortaya çıkan on değişik sendrom bilinmektedir (Tablo I).

Tablo I: Pankreas adacık hücre tümörlerinde aşırı hormon salgılamasına bağlı sendromlar:

1. İnsülinoma
2. Gastrinoma
3. Glukagonoma
4. VİPoma (Verner-Morrison Sendromu)
5. Somatostatinoma
6. Ektopik ACTH Sendromu
7. Hiperpigmentasyon Sendromu
8. Kolesistokininoma
9. Ektopik hiperparatiroidizm
10. Karsinoid Sendrom

Pankreatik endokrin tümörlerin sınıflandırılması (Tablo II) tümör hücrelerinin fonksiyonel karakterine göre yapılır ve tümörün salgıladığı hormonun cinsiyile malignite arasında yakın bir ilişki vardır. Şöyleki insülinomalarda malignite riski % 4-16 iken gastrinoma-VİPomada % 60, ACTH, Vazopressin, PTH salgılayan tümörlerde bu risk % 90-100'e kadar çıkmaktadır.

Pankreas endokrin tümörleri genellikle birden fazla hücre tipi içerirler. Ancak esas salgılanan hormon dışındakiler kan hormon ölçümleri veya klinik tabloda değişiklik yapmadığı sürece sınıflandırma tek hücreye göre yapılır (Tablo II).

Tablo II: Pankreasın endokrin tümörlerinin sınıflandırılması

1. Adacık hücre tümörleri
 - a. İnsülinoma
 - b. Glukagonoma
 - c. Somatostatinoma
 - d. Pankreatik polipeptid hücre tümörü
2. Barsak kaynaklı veya ektopik hormon salgılayan tümörler
 - a. Gastrinoma
 - b. VİPoma
 - c. Karsinoid sendrom yapan tümörler
 - d. Cushing sendromu yapan tümörler
3. Nonfonksiyonel-lokal semptom veren tümörler
4. Endokrin diferansiyasyonu kötü olan malign tümörler
5. Endokrin-ekzokrin mikst tümörler

İnsülinomada klinik olarak hipoglisemi, aşırı insülin salgılamasına bağlıdır. İnsülin salgılaması intermitant olduğundan klinik tablo da ataklar halinde ortaya çıkar. Açlık ve egzersiz semptomların ortaya çıkmasına yol açar. Hipoglisemide ortaya çıkan semptomlar iki farklı sebebe dayanır. Birincisi beynin glukozsuz kalması (nöroglukopeni) sonucu,

somnolans, iritabilite, konfüzyon, amnezi, parestezi, anormal davranış ve hatta koma görülür. İkincisi aşırı katekolamin salgılaması sonucu anksiyete, çarpıntı, halsizlik, baş ağrısı, terleme ve tremor oluşur. Tanıda ilk basamak; insülinomanın akla gelmesidir. Hipoglisemik semptomları olan ve açlık kan şekeri 50mg/dl nin altında olan erişkinlerde insülinoma akla gelmelidir. İnsülinomada plazma insülin düzeyleri 100pmol/L nin üzerine çıkar. Ayrıca proinsülin ve C-peptit düzeylerinin de artması endojen hiperinsülinizmin göstergesidir.

Hastada açlık sırasında glukoz insülin, C-peptit düzeyleri için iki saat aralarla kan alınır. Normalde kan şekeri 40mg/dl veya daha düşük seviyede iken insülin düzeyi 5 mikroÜ/L nin altına iner. Ancak insülinomada hipoglisemiye rağmen insülin düzeyi değişmez, hatta artar. Bizim olgumuzda da kan şekeri 56mg/dl iken insülin düzeyi 81.5 uIU/ml idi. (N: 5-25 uIU/L) Yine insülinomada hipoglisemiye rağmen C-peptit salgılamasının baskılanamamasının gösterilmesi önemlidir.

İnsülinin uygunsuz salgınımı gösterildikten sonra tümörün lokalizasyonu yapılmalıdır. Bu başarılı bir cerrahi tedavi için şarttır. Ultrasonografinin preoperatif kullanımının diğer görüntüleme yöntemlerine üstünlüğü yoktur ve % 63-90 arasında pozitif sonuç verir.⁶ Günümüzde intraoperatif kullanımı anlamlıdır⁶. Böylece küçük çaplı tümörler hipoeoik alanlar şeklinde gösterilebilir. Ayrıca tümörün pankreas kanalı ve damarlarla olan ilişkisi ortaya konabilir. Bizim olgumuzda teknik yetersizliklerden dolayı intraoperatif USG yapılamadı. Endoskopik USG pankreasın şüpheli kitlelerinde oldukça yararlı bir tanı yöntemidir. Mide suyla doldurularak USG probu midenin arka duvarı boyunca yerleştirilerek pankreasa ait net görüntüler elde edilebilir⁷.

Bilgisayarlı tomografi tümörün lokalizasyonunu belirlemede % 45-90 pozitif sonuç verir.⁶ Nonfonksiyonel tümörler çoğu kez büyük çaplı olduklarından kontrastsız tomografide kolaylıkla görülebilirler. Fonksiyonel tümörler ise çoğu kez 2 cm'den küçük olduklarından pankreas kontürünü pek bozmazlar. Bu nedenle kontrastsız tomografide saptanmaları güçtür. Sonuç olarak adacık hücre tümörlerinde dinamik bilgisayarlı tomografi tercih edilmelidir.

MRI'da adacık hücre tümörleri normal pankreas dokusuna göre hipointens görülür. Peritümöral vasküler yapıları ve tümörün çevre dokularla ilişkisini göstermesi bakımından BT'den üstündür.¹⁰ Nitekim bizim olgumuzda BT'de görülemeyen tümör MRI'da saptanmıştır.

Çölyak plexus ve A.Mesenterica Süperiordan girilerek yapılan selektif anjiografinin insülinomada pozitif sonuç oranı % 50 iken, bu yöntemin karaciğer metastazlarını saptamadaki pozitiflik oranı % 90'ın

üzerindedir. Günümüzde perkütan transhepatik venöz örneklemeye özellikle 2 cm'den küçük çaplı tümörlerin lokalizasyonunu belirlemede değeri en fazla olan yöntemdir. Bu yöntem ilk defa Ingemannson ve arkadaşları tarafından kullanılmıştır⁸.

Yine bugün için tümör lokalizasyonunda en başarılı yaklaşımın pankreasın peroperatuar explorasyonu ve tamamlayıcı olarak intraoperatif sonografi olduğu düşünülmektedir⁹.

Soliter yapıdaki insülinomaların seçkin tedavisi cerrahi eksizyondur. Önceleri bu amaçla subtotal pankreatektomi, başarısız olunursa total pankreatektomi yapılırken günümüzde perkütan transhepatik venöz örneklemeye+intraoperatif sonografi ile lokalize edilen tümörde selektif adenektomi ile % 92 başarı sağlandığı bildirilmiştir⁵.

Tümörün palpe edilemediği durumlarda özellikle MEN Tip 1'de körleme distal pankreatektomi yapılır. Buna rağmen hipoglisemi devam ediyorsa total pankreatektomi yapılabilir. Peroperatif kan glukoz tayini rezidü tümör hakkında bilgi verir. Tümörün çıkarılmasından 10-20 dakika sonraki kan glukoz değeri % 95 olguda ani yükselme gösterir. Bizim olgumuzda bu zamana uyan kan glukoz değeri 254 mg/dl'dir.

Service ve arkadaşları derledikleri 60 yıllık bir çalışma sonucunda 20 yıllık takipte rekürrens oranını sporadik vakalarda % 7, MEN Tip 1'de ise % 21 olarak bildirmişlerdir¹⁰.

Medikal tedavide kullanılan ilaçlardan biri diazoksittir. 150-180 mg/gün olarak verilir. İnsülin salınımını inhibe eder.Uzun etkili somatostatin analogu olan Octreotide'in insülinomadaki etkinliği tartışmalıdır. Nitekim bizim olgumuzda da bu droga efektif yanıt alınmamıştır. (Sandostatin 0,1 mg 3X1 s.c. uygulandı.)

Malign insülinomalarda streptozosin kullanılır. Pankreatik beta hücrelerini tahrip eder. 5FU ile birlikte kullanılması etkisini artırır. Ericsson ve arkadaşları bu kombinasyonu uyguladıkları 84 olguda %45 oranında olumlu yanıt almışlardır¹¹.

Etoposid + Cisplatin kombinasyonunda ise başarı oranı %67 olarak bildirilmiştir¹². Malign endokrin tümörlerde prognoz tümörün fonksiyonel olup olmamasından çok hastanın yaşı ve tanı anında tümörün yaygınlık derecesine bağlıdır.¹³ Tüm bu bilgilerin ışığında laboratuvar ve radyolojik olarak MEN Tip 1 olmadığını saptadığımız ve boyutlarının küçük olması, metastaz saptanmaması nedeniyle benign olarak düşündüğümüz olgumuz insülinoma tanısıyla Cerrahi Kliniği ile konsülte edilerek opere edilmiştir. Peroperatif ve postoperatif kan şekeri değerleri normoglisemik olan olgumuz aylık kontrollere çağrılarak taburcu edilmiştir. Aylık kontrollerde hastanın kan şekeri normoglisemik olarak saptanmıştır.Hasta halen takibimiz altındadır.

KAYNAKLAR

- 1.Wynic D. Gastrinoma syndrome in multiple endocrine neoplasia. *BMJ*; 301 : 489-90, 1990.
- 2.Thompson G, Ven Heerden J et al. Islet carcinomas of the pancreas: A twenty year experience. *Surgery*, 104(6): 1011-17, 1988.
- 3.Hesdorfer C, stoopler M, Javich J. Aggressive insulinoma with bone metastasis. *Am J Clin Oncol*, 12(6): 498-501,1989.
- 4.Udelsman R, Yeo C.J et al. Pancreatico-duodenectomy for selected pancreatic endocrine tumors. *Surgery*, 177: 269-78,1993.
- 5.Vassilopoulou-Sellin R, Ajoni J. Islet cell tumors of pancreas. *End Met Clin North Am*, 23(1): 53-56,1994.
- 6.Doppman J, Shauke T, Miller D. Localization of islet cell tumors. *Gast Clin North Am*, 18(4): 793-804,1989.
- 7.Balandi L, Li Bossi S, Gaioni S et al. Diagnosis of islet cell tumors by means of endoscopic ultrasonography. *J Clin Gastroenterology*, 12(2): 218-21,1990.
8. Aaron V, Moattari R. Treatment of endocrine tumors of the pancreas. *End Met Clin North Am*, 18(2): 483-519, 1989.
- 9.Solcia E, Capella C et al. The gastroenteropatic system and related tumors. *Gastroenterology Clin North Am*, 18(1): 671-93, 1989.
- 10.Service J, McMahan M, O'Brien P et al. Functioning insulinoma incidence, recurrence and long term survival; A 60 year study. *Mayo Clin Proc*, 66: 711-19,1991.
- 11.Ericsson B, Skogsied B et al. Medical treatment and longterm survival prospective study of 84 patients with endocrine pancreatic tumors. *Cancer*, 1: 1883-91,1990.
- 12.Moertel C, Kuois L et al. Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. *Cancer*, 68: 227-232,1991.
- 13.Vankatesh S, Ordonez N, Ajani J et al. Islet cell carcinoma of pancreas. *Cancer*, 65: 354-57,1990