

Olgu Sunumu

# Delta Hepatitli Bir Hastada Periferik Kolanjioselüler Karsinoma ile İlişkili Hiperkalsemi: Bir Olgu Sunumu

Murat Atmaca<sup>\*</sup>, Ahmet Cumhuri Dülger<sup>\*\*</sup>, Mehmet Emin Küçükoğlu<sup>\*\*</sup>, Deniz Bulut<sup>\*\*\*</sup>, Gülay Bulut<sup>\*\*\*\*</sup>

## Özet

**Maligniteli hastalarda osteolitik kemik metastazlarına veya paraneoplastik (humoral) nedenlere bağlı olarak hiperkalsemi gelişebilmektedir. Kolanjioselüler karsinom insidansı 1-2 / 100000 olan nadir bir kanserdir. Bu malignite biliyer traktın herhangi bir yerinde gelişebilir. Kolanjioselüler kanserin karaciğerdeki periferik yerleşimi nadirdir. Delta hepatitli olgularda hepatoselüler kanserden ayrımı oldukça zor olan bu malignitede humoral hiperkalsemi gelişimi nadirdir. Burada hiperkalsemi ile başvurup delta ajanlı kronik viral B hepatit ve kolanjioselüler kanser tanısı alan bir olgu sunuldu. Bu olgu bize delta ajanlı kronik viral hepatit B'li hastalarda saptanacak karaciğer kitlelerinin kolanjioselüler kanserde olabileceğini düşündürmektedir.**

**Anahtar kelimeler:** Hiperkalsemi, kolanjioselüler kanser

Hiperkalsemi malignitelere yaygın olarak görülebilen ve kanserli hastalarda hayatı tehdit eden en yaygın metabolik problemdir. Hastanede yatan hastalarda hiperkalseminin en sık sebebi malignitedir (1). Kanserli hastaların yaklaşık olarak %10-20'sinde hiperkalsemi gelişir. Bunların %85 'inde sebep kemik metastazlarıdır. Kalan %15 inde hiperkalsemi sebebi parathormon ilişkili peptidi (PTHrP) içeren çeşitli sitokinlerin sebep olduğu ve sıklıkla baş, boyun, özefagus ve akciğerin skuamöz hücreli kanserlerinde görülen malign humoral hiperkalsemidir (2).

Kolanjioselüler kanserli hastalarda PTHrP ile ilişkili malign humoral hiperkalsemi nadirdir ve literatürde olgu sunumları şeklinde karşımıza çıkmaktadır (2). Burada 79 yaşında hiperkalsemi nedeniyle tetkik edilirken delta ajanlı kronik viral hepatit B ve kolanjioselüler kanser tanısı alan bir olgu sunuldu.

## Olgu Sunumu

79 yaşında, erkek hasta polikliniğimize karın ağrısı, kilo kaybı, halsizlik ve idrar yaparken yanma şikâyetleri ile başvurdu. Hastanın 6 ayda yaklaşık 10 kilogram kadar kilo kaybı olmuştu. Karın ağrısı sağ üst kadranda lokalizedi. Künt vasıftaki ağrısının yemeklerle ilişkisi yoktu. İdrar yaparken yanma şikâyeti ise 1 hafta önce başlamıştı. Hastanın özgeçmişinde 2 yıl önce benign prostat hipertroifisinden opere olduğu öğrenildi. Soygeçmişinde özellik olmayan olgunun fizik muayenesinde karaciğer kot Kavisini 4 cm aşırıyordu. Assit ve splenomegalisi yoktu. Sağ kostavertebral açı hassasiyeti mevcuttu. Kalp ve akciğer muayenesi doğaldı. Yapılan laboratuvar tetkiklerinde hemogramı normal idi. Biyokimyasal tetkiklerinde aspartat aminotransferaz (AST) 83 U/L, alanin aminotransferaz (ALT) 48 U/L, total bilirübin 0,3 mg/dl, alkalin fosfataz (ALP) 504 U/L, gama glutamil transferaz (GGT) 231 U/L, albümin 3,5

\* Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Van

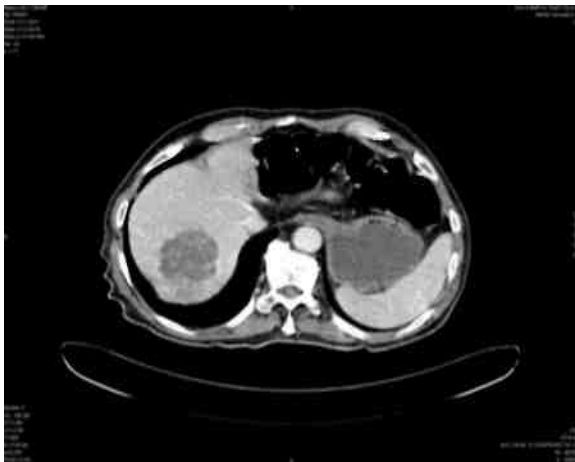
\*\* Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı, Van

\*\*\* Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Bilim Dalı, Van

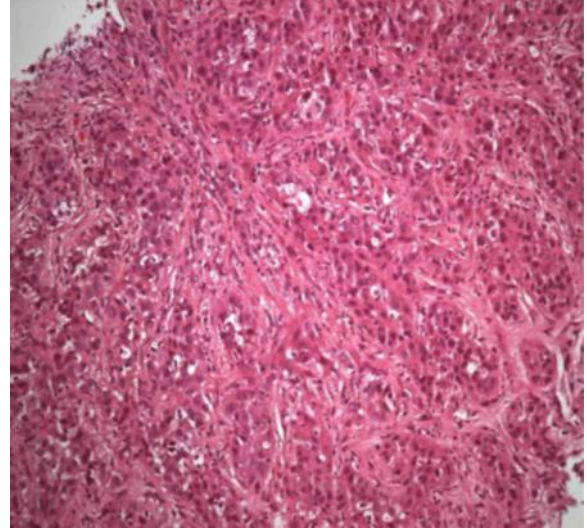
\*\*\*\* Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Bilim Dalı, Van

**Yazışma Adresi:** Dr. Murat Atmaca  
Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi  
Endokrinoloji Bilim Dalı, Van  
Tel: +90 432 2164712  
E-mail: drmuratatmaca@hotmail.com  
Makalenin Geliş Tarihi: 12.04.2010  
Makalenin Kabul Tarihi: 31.12.2010

g/dl, globülin 3,4 g/dl, kalsiyum 13.1 mg/dl, fosfor 1.4 mg/dl olarak saptandı. Total ve serbest prostat spesifik antijen düzeyleri sırasıyla 1.8 ng/ml ve 0.4 ng/ml idi. Tam idrar tahlilinde 3 pozitif lökosit, 1 pozitif eritrosit mevcuttu. Hasta idrar yolu enfeksiyonu, hiperkalsemi ve kolestaz etiyolojisi araştırılmak üzere yatırıldı. İdrar yolu enfeksiyonuna yönelik olarak antibiyoterapi başlandı. Hastanın bakılan parathormonu 27,9 pg/ml idi. Bu sonuçlarla primer hiperparatiroidi tanısı dışlandı. Malign hiperkalsemi düşünülen hastaya intravenöz mayi replasmanı, furasemid, prednizolone ve zoledronik asit tedavisi başlandı. Çekilen grafilerinde osteolitik kemik lezyonları yoktu. Hastanın takiplerinde mevcut tedavi ile kalsiyumu 9.6 mg/dl ye kadar geriledi. Sağ üst kadranda ağrısı hepatomegali ve kolestaz enzim yüksekliği nedeniyle çekilen batın ultrasonografisinde karaciğer 18 cm ve parankimi kaba granüler olarak izlendi. Segment 7'de 8 cm çaplı düzensiz sınırlı kitle lezyon saptandı. Olgunun bakılan viral serolojisinde HBs ag'i, Anti HBc IgG 'si ve Delta antijeni pozitif. Çekilen batın tomografisinde karaciğer sağ lob süperiorda 10x7 cm boyutlarında progresif kontrast tutan düzensiz sınırlı heterojen kitle lezyon izlendi (Resim 1). Delta ajanlı kronik viral B hepatiti olan olguda karaciğerde saptanan kitlenin Hepatoselüler kanser olabileceği düşünüldü. Alfafetoprotein düzeyi 17.08 ng/ml, karsinoembriyonik antijen (CEA) 86,27 ng/ml, kanser antijeni 19-9 (CA19-9) ise 6,5 U/ml olarak saptandı. Hastada tanı için karaciğerdeki kitleden biyopsi yapıldı. Patoloji sonucu Kolanjiyelüler kanser olarak geldi (Resim 2). Cerrahi rezeksiyonu kabul etmeyen olguya ağırlı palyasyonu ve hiperkalsemi için aylık zoledronik asit tedavisi planlandı.



Resim 1. Karaciğer sağ lob süperiorda 10x7 cm boyutlarında progresif kontrast tutan düzensiz sınırlı heterojen kitle lezyon izlenmektedir.



Resim 2. Kolanjiyelüler karsinomun mikroskopik görünümü (HE&200).

### Tartışma

Kolanjiyelüler kanser insidansı risk faktörlerinin dağılımlarına bağlı olarak dünyanın farklı bölgelerinde farklılıklar göstermektedir. Dünyada birçok bölgede intrahepatik kolanjiyelüler kanser insidansı ve mortalitesi artarken, ekstrahepatik kolanjiyelüler kanser insidansı ve mortalitesi azalmaktadır (3). Kolanjiyelüler kanser için ülseratif kolit ile ilişkili Primer sklerozan kolanjit, *Opisthorchis viverrini*, thorotrast, fibropolikistik karaciğer hastalıkları ve siroz kuvvetli, *Clonorchis sinensis*, viral hepatitler (HCV and HBV) ve alkol muhtemel risk faktörleridir (4-8). Fakat birçok hastada tanımlanmış bu risk faktörlerinden hiç biri yoktur (9). Kolanjiyelüler kanser ile hepatit B ve hepatit C virüs enfeksiyonları arasında ilişki olup olmadığı tartışmalıdır (10-11). Delta hepatiti de kolanjiyelüler kanser için bir risk faktörü olarak tanımlanmamıştır. Sunduğumuz olgu kolanjiyelüler kanser için tanımlanan kuvvetli risk faktörlerinden hiç birini içermiyordu. Olgumuz delta ajanlı kronik viral B hepatit tanısı almıştı. Karaciğerinde saptanan kitle ilk planda hepatoselüler kanser (HCC) tanısını düşündürmekteydi. Olguda HCC tanısında önemli bir yer tutan alfa fetoprotein (AFP) düzeyi normal olarak saptandı. Sıklıkla AFP'nin negatif olduğu fibrolamellar HCC olguları ise çok genç yaşta gözükmekteydi. Kolanjiyelüler kanser tanısını kesinleştiren bir laboratuvar testi de yoktur. CEA ve CA19-9 gibi tümör markırları kolanjiyelüler kanser tanısında patognomonik değildir. Kolanjiyelüler kanser için CA 19-9 'un sensitivitesi %89 spesifitesi %86'dır (12). Doksan yedi kolanjiyelüler kanserli hastanın

sunulduğu bir seride CA 19-9 düzeyi hastaların %28,9'unda CEA ise sadece %3,1'inde yüksek saptanmıştır (13). Sunduğumuz olguda CA19-9 düzeyi normal, CEA düzeyi ise hafif yüksek saptanmıştır. Olgu karaciğer biyopsisi ile kolanjiyelüler kanser tanısı aldı. Kolanjiyelüler kanserli hastalarda hiperkalsemi nadir değildir. Mayo klinikte yapılan bir çalışmada 40 kolanjiyelüler kanserli hastanın 7 sinde açıklanamayan sebeple hiperkalsemi rapor edilmiştir (14). Hiperkalsemili 190 kolanjiyelüler kanserli hastanın retrospektif analizinin yapıldığı bir çalışmada ise hastaların %82,5'inde hiperkalseminin sebebi metastatik kemik lezyonlarına bağlı bulunmuştur. Bu çalışmada olguların 5'inde hiperkalsemi sebebi PTHrP ile ilişkili bulunmuştur (14). PTHrP malign humoral hiperkalseminin en önemli patofizyolojik faktörel sebebidir (15-16). Humoral hiperkalseminin biyokimyasal bulguları artmış serum kalsiyumu, düşük serum fosforu, düşük PTH, düşük 1.25 (OH)<sub>2</sub> D vitamini ve artmış üriner siklik AMP atılımıdır (17). Sunduğumuz olguda çekilen direk grafilere kemik metastazını düşündüren osteolitik kemik lezyonlarına rastlanmadı. Olguya kemik sintigrafisi çekilmemişti ve üriner siklik AMP düzeyine de bakılmamıştı. Metastatik kemik tutulumu tam olarak ekarte edilememekle birlikte düşük fosfor düzeyi metastatik kemik tutulumunda yüksek saptanır, bu olgudaki hiperkalseminin muhtemelen humoral hiperkalsemiye bağlı olduğunu düşündürdü.

Sonuç olarak; bu olgu bize delta ajanlı kronik viral hepatit B'li hastalarda saptanacak karaciğer kitlelerinin kolanjiyelüler kanser de olabileceğini ve humoral hiperkalsemi de nadir bir etiyolojik neden olarak kolanjiyelüler kanserin de akla gelmesi gerektiğini göstermektedir.

### **Hypercalcemia as a result of peripheral cholangiocarcinoma in a patient with delta hepatitis: A case report**

#### **Abstract**

*Hypercalcemia secondary to malignancy is common. It can be due to invasion of bone by tumor cells or may develop secondary to humoral hypercalcemia of malignancy.*

*Cholangiocarcinoma is a rare cancer, with an incidence of 1 to 2 cases per 100.000 population. Cholangiocarcinoma can develop anywhere within the biliary tract. Peripheral cholangiocarcinoma is a rare form of the disease. When delta hepatitis is found, it is even more difficult to distinguish these tumors from hepatocellular carcinoma. Humoral hypercalcemia is a rare condition in*

*Cholangiocarcinoma. Herein we report a case of intrahepatic cholangiocarcinoma in a hypercalcemic patient with delta hepatitis. Coexistence of delta hepatitis and cholangiocarcinoma is very rare. The possibility of cholangiocarcinoma should be considered in all patients with delta hepatitis.*

**Key words:** *Hypercalcemia, cholangiocarcinoma*

#### **Kaynaklar**

1. Grill V, Martin TJ. Hypercalcemia of malignancy. Rev Endocr Metab Disord 2000; 1:253-263.
2. Davis JM, Sadasivan R, Dwyer T, Van Veldhuizen P. Case report: cholangiocarcinoma and hypercalcemia. Am J Med Sci 1994; 307:350-352.
3. Shaib Y, El-Serag HB. The epidemiology of cholangiocarcinoma. Semin Liver Dis 2004; 24:115-125.
4. Bergquist A, Ekblom A, Olsson R, et al. Hepatic and extrahepatic malignancies in primary sclerosing cholangitis. J Hepatol 2002; 36:321-327.
5. Khan SA, Davidson BR, Goldin R, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: consensus document. Gut 2002; 51:1-9.
6. Shaib YH, El-Serag HB, Davila JA, Morgan R, McGlynn KA. Risk factors of intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a case-control study. Gastroenterology 2005; 128:620-626.
7. Welzel TM, Graubard BI, El-Serag HB, et al. Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a population-based case-control study. Clin Gastroenterol Hepatol 2007; 5:1221-1228.
8. Welzel TM, Mellekjaer L, Gloria G, et al. Risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma in a low-risk population: a nationwide case-control study. Int J Cancer 2007; 120:638-641.
9. Chapman RW. Risk factors for biliary tract carcinogenesis. Ann Oncol 1999; 10:308-311.
10. Donato F, Gelatti U, Tagger A, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma and hepatitis C and B virus infection, alcohol intake, and hepatolithiasis: a case-control study in Italy. Cancer Causes Control 2001; 12:959-964.
11. Songsivilai S, Dharakul T, Kanistanon D. Hepatitis C virus genotypes in patients with hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma in Thailand. Trans R Soc Trop Med Hyg 1996; 90:505-507.
12. Singh P, Patel T. Advances in the diagnosis, evaluation and management of cholangiocarcinoma. Curr Opin Gastroenterol 2006; 22:294-299.

13. Paik KY, Jung JC, Heo JS, et al. What prognostic factors are important for resected intrahepatic cholangiocarcinoma? *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23:766-770.
14. Oldenburg WA, van Heerden JA, Sizemore GW, Abboud CF, Sheedy PF 2nd. Hypercalcemia and primary hepatic tumors. *Arch Surg* 1982; 117:1363-1366.
15. Ikeda K, Ogata E. Humoral hypercalcemia of malignancy: some enigmas on the clinical features. *J Cell Biochem* 1995; 57:384-391.
16. Suva LJ, Winslow GA, Wettenhall RE, et al. A parathyroid hormone-related protein implicated in malignant hypercalcemia: cloning and expression. *Science* 1987; 237:893-896.
17. Stewart AF, Horst R, Deftos LJ, Cadman EC, Lang R, Broadus AE. Biochemical evaluation of patients with cancer-associated hypercalcemia: evidence for humoral and nonhumoral groups. *N Engl J Med* 1980; 303:1377-1383.