

Nadir görülen pankreas endokrin tümörlerinden insülinoma: İki olgu sunumu

Insulinoma as a rare endocrine tumor derived from pancreas: Two cases

Mehmet Ali Eren¹, Suzan Tabur¹, Muhammet Emin Güldür², Halil Hatipoğlu³, Tefvik Sabuncu¹

¹Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Bilim Dalı

²Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı

³Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Yazışma adresi:

Dr. Mehmet Ali EREN, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Bilim Dalı, Yenişehir Yerleşkesi, 63300, Şanlıurfa, e-mail: drmalieren@hotmail.com
Tel: 90-414-3128456 Fax: 90-414-3128144

Özet

İnsülinoma genel olarak nadir görülen ancak pankreas tümörlerinin büyük kısmını oluşturan endokrin bir tümördür. Farklı ve özgün olmayan semptomların varlığı nedeniyle tanı konulması gecikebilmektedir. Bu da gereksiz tetkik ve tedavilerin uygulamasına yol açmakta, morbidite ve mortaliteyi etkilemektedir. Tanı 72 saatlik açlık testi uygulanan birinde hipoglisemi gelişmesine rağmen insülin salınımının baskılanmadığının gösterilmesi ile konulur. İnsülinoma tanısı konulduktan sonra ise çeşitli radyolojik ve girişimsel işlemler ile tümörün lokalizasyonu gerekmektedir. Bu yazıda sunduğumuz iki vaka ile zaman zaman tanı sırasında yaşanan sıkıntıları ve konvansiyonel radyolojik görüntüleme yöntemlerinin tümörü lokalize etmekte yetersiz kalabileceğini göstermeyi amaçladık.

Anahtar kelimeler: insülinoma, açlık testi, lokalizasyon

Abstract

Generally insulinoma is a rare disease, creates the majority of pancreatic endocrine tumors. Variable and non-specific symptoms may cause a delay in the diagnosis of insulinoma. Unnecessary tests and treatments can affect the rate of morbidity and mortality. The most valuable diagnostic method is the demonstration of non-suppressed insulin release during hypoglycemia in classic 72-hour fasting test. Localization of the tumor by using variable radiological techniques and invasive methods is required after diagnosis of insulinoma. In this study we aimed to show the problems in diagnosis of insulinoma and the insufficiency of conventional radiological methods in localization of the tumor by presenting two cases of insulinoma.

Key words: insulinoma, fasting test, localization

Giriş

Pankreasın endokrin tümörleri nadir görülen tümörler olup yıllık insidansı 1/250000'dir. İnsülinoma adacık hücresi kökenli tümörlerin yaklaşık %25'ni oluşturmaktadır. Toplumda az sıklıkta görülmesinin yanında özgün semptomlarının olmaması, semptomların aralıklı olması, kişiler arasında farklılık göstermesi ve daha da önemlisi aynı kişide farklı zamanda farklı şekilde ortaya çıkması tanıyı zorlaştırmakta ve doğru tanı konulabilmesi ortalama iki yılı bulabilmektedir. Tanının gecikmesi ise uzamış ve şiddetli hipoglisemi sebebiyle ölüme neden olabilmektedir (1,2).

Çeşitli merkezlerde uzun süre başka tanımlarla takip edilmiş iki insülinoma olgusunu sunarak bu hastalığın tanısında yaşanan güçlükleri gündeme getirmeyi ve güncel tanı metotlarını gözden geçirmeyi hedefledik.

Olgu-1

17 yaşında erkek hasta 1 yıldır özellikle aç kaldığında ortaya çıkan halsizlik ve baş dönmesi şikayetleri ile kliniğimize başvurdu. Hasta son zamanlarda kilo aldığını tarif ediyordu. Farklı tanımlarla daha önce pek çok tetkik yapılmış ve çeşitli tanımlar almıştı. Hipoglisemiyi düşündüren semptomların varlığı nedeniyle araştırılmak üzere yatırıldı. Hastanın vücut kitle indeksi 27,6 olarak hesaplandı. Tansiyon arteriyel (TA) 100/70 mmHg, nabız arteriyel (NA) 86/dk şeklinde saptandı, sistemik muayenesinde özellik yoktu. Bazal kan serum glukoz düzeyi 76 mg/dl, biyokimyasal tetkikleri, tiroid ve hipofiz hormonları normal sınırlarda olan ve ilaç kullanım öyküsü olmayan hastaya 72 saat açlık testi uygulandı. Testin ikinci saatinde serum glukoz düzeyi 40 mg/dl saptandı. Eş zamanlı ölçülen insülin düzeyi 130 µU/ml

(normal değeri < 6 µU/ml) ve C-peptid düzeyi 6,45 ng/dl (normal değeri < 0,6 ng/dl) olarak belirlendi. İnsülin/glikoz oranı 3,25 (normal değeri < 0,3) olarak hesaplandı. Test sırasında idrarda ketonuri oluşmadı. Abdominal ultrasonografik (USG) incelemede herhangi bir patoloji saptanmadı. Bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüleme ile pankreas gövde kesiminde milimetrik boyutta iki adet kontrast tutmayan hipodens görünüm tespit edildi (Resim 1). Diğer organlara ait herhangi bir radyolojik anormallik saptanmayan hasta insülinoma tanısı ile cerrahi kliniğine devredildi. Operasyona alınan hastanın pankreas başında yaklaşık 2x2 cm kitle palpe edilerek çıkarıldı (Resim 2).

Olgu-2

31 yaşında erkek hasta 3 ay önce başlayan özellikle ağır efor sonrası oluşan ve yemek yedikten sonra kaybolan halsizlik, konsantrasyon kaybı, bilinç bulanıklığı ve sabahları uykudan güç uyanma şikayetleri ile kliniğimize başvurdu. Daha önce bu şikayetleri nedeniyle psikiyatrik tedavi alan ancak şikayetleri düzelmeyen hasta hipoglisemi araştırılması yapılmak üzere yatırıldı. Fizik muayenesinde herhangi bir anormallik saptanmayan hastanın vücut kitle indeksi 28.7 olarak hesaplandı. TA 100/70 mmHg, NA 80/dk idi. Biyokimyasal tetkikler, tiroid ve hipofiz hormonları normal sınırlardaydı. Herhangi bir ilaç kullanmayan ve bazal serum glukoz düzeyi 83 mg/dl saptanan hastaya yapılan 72 saatlik açlık testinin 11. saatinde serum glukoz düzeyi 35 mg/dl olarak bulundu. Hastada eş zamanlı bakılan insülin değerinin 30,8 µU/ml (normal değeri < 6 µU/ml) ve C-peptid değerinin 3,93 ng/dl (normal değeri < 0,6 ng/dl) olduğu görüldü. İnsülin/glikoz oranı 0.88 (normal değeri < 0,3) olarak hesaplandı. Test sırasında yapılan saatlik idrar tetkiklerinde

ketonuri oluşmadı. Batın USG ve BT'de patoloji saptanmadı. Magnetik rezonans görüntüleme (MRG) pankreas gövde kesimi düzeyinde yaklaşık 19x18 mm boyutunda T1'de hipointens, T2'de hiperintens, i.v kontrast madde enjeksiyonu sonrası periferik ağırlıklı kontrast tutulumu gözlenen lezyon saptandı (Resim 3). Diğer organlara ait radyolojik anormallik saptanmadı. Hasta insülinoma tanısı ile operasyon amaçlı cerrahi kliniğine devredildi.

Tartışma

İnsülinoma adacık hücresinden kaynaklanan, genel olarak nadir görülen bir pankreas endokrin tümörüdür. Fonksiyone pankreas endokrin tümörlerinin %60'ını oluşturur. Ortalama görülme yaşı 47'dir ve kadınlarda biraz daha sık görülür (kadın erkek oranı 1.4/1). Diğer pankreas endokrin tümörlerinin aksine sıklıkla benign ve genel olarak 2 cm'i geçmeyen soliter lezyonlar şeklindedir. Pankreasın baş, gövde ve kuyruk kesiminde eşit oranda görülür. İnsülinomaların %90'ı sporadiktir. Ailesel form (%10) multipl lezyonlar şeklindedir ve genelde MEN-1 (Multiple endokrin neoplazi-1) sendromunun bir parçası olarak görülür (1-3).

Nonspesifik ve hastadan hastaya değişen semptomlar nedeniyle klinisyenin insülinoma varlığından şüphelenmesi ve hastayı bu açıdan sorgulaması tanı için en önemli basamaktır. Semptomlar aralıklı olarak ortaya çıktığından asemptomatik dönemde yapılan tetkikler insülinoma tanısı koymak veya ekarte etmek için yeterli değildir. Semptomlar ortaya çıktığı sırada normal glikoz düzeyinin gösterilmesi insülinoma tanısını ekarte ettirir. Whipple tarafından tariflenen triad-hipoglisemi semptomlarının ortaya çıkması, eş zamanlı ölçülen kan şekeri 45 mg/dl'nin altında olması ve glikoz verilince semptomların ortadan kalkması- geleneksel tanı yöntemini oluşturmaktadır (2,3). Ancak esas tanı 72 saatlik açlık testi ile yapılmaktadır (4). Bu test sırasında hasta aç bırakılarak belirli aralıklarla glikoz, insülin ve c-peptid ölçümü yapılmaktadır. Hipoglisemi semptomlarıyla birlikte kan glikoz düzeyinin 45 mg/dl'nin altına düştüğünün gösterilmesi ve eş zamanlı bakılan insülin düzeyinin 6 µU/ml'nin üstünde olması, c-peptid düzeyinin 0,6 ng/ml'nin (0,2 nmol/l) üstünde olması tanı koydurucudur. Yine hipoglisemi sırasında ölçülen proinsülin düzeyinin 0,2 ng/ml'nin üstünde saptanması da tanı kriteri olarak kullanılabilir. İnsülinin antiketojenik etkisi nedeniyle insülinomalı hastada bu test sırasında açlığa bağlı keton cisimciklerinin oluşumu engellenir. Ayrıca insülin/glikoz oranının 0,3'ün üstünde olması da tanıya yardımcıdır (2,5). Ancak bir seride insülinomalı hastaların %34'ün de bu oranın 0,3'ün altında kaldığı gösterilmiştir (5). 72 saat geçtiği halde hipoglisemi oluşmamışsa insülinoma tanısından uzaklaşılarak test sonlandırılır. 72 saatlik açlık testiyle insülinoma tanısı konulan 170 vakanın değerlendirildiği bir çalışmada ilk 12 saatte %33, ilk 24 saatte %65 ilk 48 saatte %93 ve ilk 72 saatte %99 hastada hipoglisemi geliştiği bildirilmiştir (6). İki olgumuz da belirtilen üç kriteri karşılıyordu ve her iki olgumuzda da erken dönemde (2. ve 11. saatte) hipoglisemi gelişti.

Dışarıdan insülin verilerek endojen insülin sekresyonunun baskılanmadığını göstermeye dayalı insülin testi ve bir sekretogog ajan olan talbutamide verilerek insülin sekresyonunu uyarma amaçlı talbutamide testi de sık kullanılmayan tanısal amaçlı diğer testlerdir (2,3,5).

72 saatlik açlık testiyle insülinoma tanısı konulduktan sonraki aşama tümörün yerini tespit etmektir. Bu nedenle çeşitli radyolojik görüntüleme yöntemleri ve girişimsel işlemler uygulanmaktadır. Abdominal USG, BT, MRG, PET (Pozitron emisyon tomografi), SPECT (Single-photon emission tomography) ile yapılan ¹¹¹-indium işaretli okreotid görüntüleme, arteriografi, endoskopik USG, transhepatik portal

venöz örnekleme, selektif arteriyel kalsiyum stimülasyonu ile yapılan hepatik venöz örnekleme bu amaçla kullanılmaktadır (1,2).

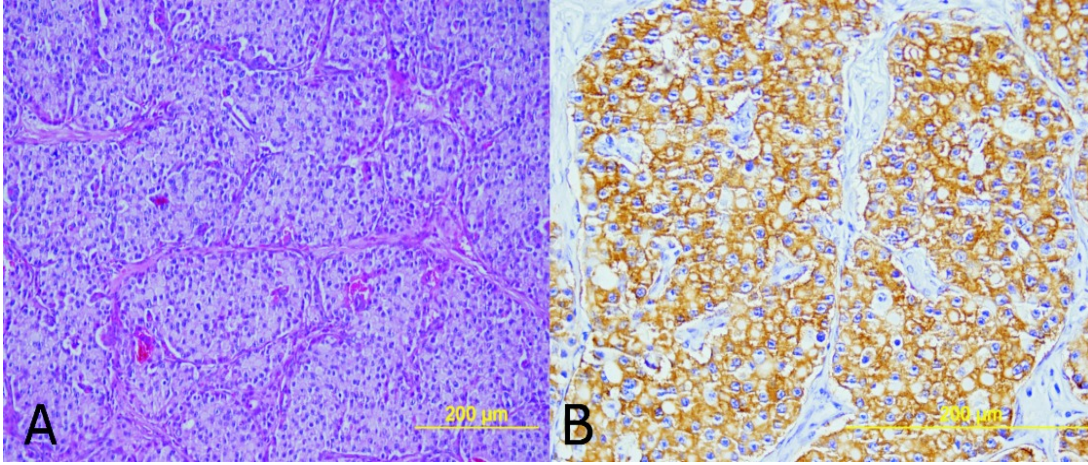
Konvensiyonel tetkikler olan USG, BT ve MRG'nin sensitivitesi sırasıyla %10-61, %30-66, %37-71 arasında değişmektedir (1). İki olgumuzda da USG ile tümör hiç görüntülenemedi. Olgu-1'in BT görüntüsünde pankreas gövdesinde milimetrik kitle odakları görüldü ancak operasyon sırasında direk palpasyonla baş kısmında 2x2 cm'lik kitle tespit edildi. Olgu-2'nin ise BT sonucunda kitle görülemedi, MRG'de ise pankreas gövdesinde 19x18 mm kitle tespit edildi. Çift faz ince kesit multidetektör BT görüntüleme ile ve erken arteriyel fazda görüntü alınmasıyla BT'nin tümörü lokalize edebileceğinin arttığı bildirilmiştir (7). Bizim olgularımızda konvansiyonel BT uygulanması nedeniyle bu sonuçların elde edildiği düşünülmüştür. Benzer şekilde Özkaya ve ark. da sundukları iki vakanın birinde tümör boyutu 15x11 mm olmasına rağmen BT ile tümörün lokalize edilemediğini bildirmişlerdir (8).

Konvansiyonel tetkikler tümörü lokalize etmekte başarısız olduğunda sıklıkla daha pahalı ve daha invazif işlemlere (arteryografi, endoskopik USG, transhepatik portal venöz örnekleme, selektif arteriyel kalsiyum stimülasyonu ile yapılan hepatik venöz örnekleme) ihtiyaç duyulur. Bifazik ince kesit helikal BT ile endoskopik USG'nin kombine kullanımının sensitiviteyi %100'e çıkardığı bildirilmiştir (9). İnsülinomalar nadiren pankreas dışında yerleştiğinden bazı yazarlar operasyon öncesi konvansiyonel tetkikler ile sadece metastaz varlığını dışlamayı ve tümörün operasyon sırasında lokalizasyonunu önermişlerdir (4,10). Operasyon sırasında uygulanan USG ve palpasyon yönteminin birlikte uygulanması ile tümör saptama sensitivitesinin %100'e yaklaştığı bildirilmiştir (1,9). Ancak operasyon öncesi tümörün lokalize edilmesinin direk operasyon stratejisini etkilediğine, operasyona bağlı travmayı en aza indirdiğine ve gereksiz biyopsileri azalttığına inanan yazarlar daha fazladır (9).

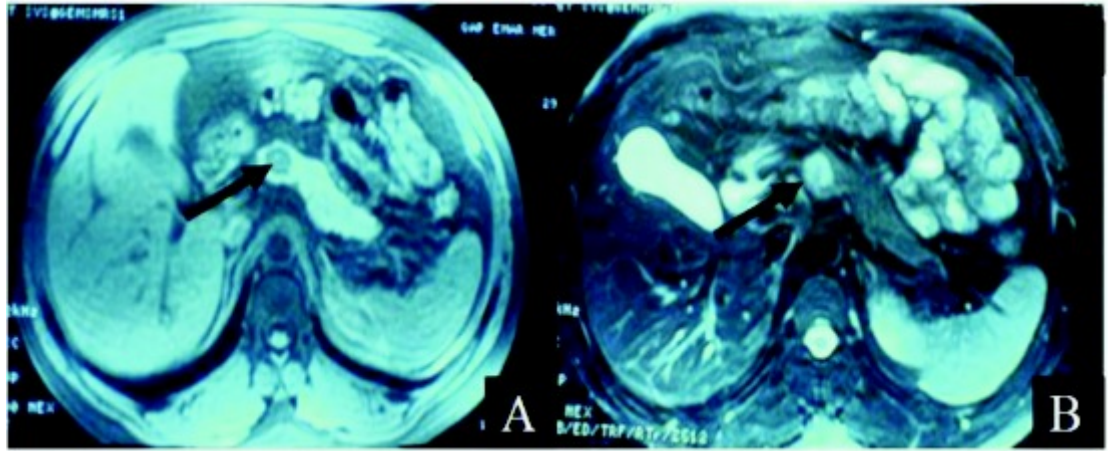
Sonuç olarak insülinoma benzer semptomlar nedeniyle birçok psikiyatrik ve nörolojik hastalıklar ile karışabilmektedir. Özellikle semptomların aralıklı ortaya çıktığını ve açlık dönemlerinde şiddetlendiğini tarifleyen vakalarda insülinomanın akla getirilmesi ve gerekirse endokrinoloji konsültasyonu istenmesi gerekmektedir. Günümüzde tanının temelini 72 saatlik açlık testi oluşturmaktadır. Tümörü lokalize edebilmek için görüntüleme yöntemleri her zaman yeterli olmamaktadır. Konvansiyonel ve ileri görüntüleme yöntemlerinin yetersiz olduğu vakalarda invazif işlemler ve bazen de kitlenin lokalizasyonunun operasyon sırasında tespiti gerekebilir.



Resim 1: Olgu 1'in kontrast sonrası bilgisayarlı tomografi görüntüsü



Resim 3: Olgu 2'nin T1 (A) ve T2 (B) sekanslarda magnetik rezonans görüntüsü



Yazarlarla ilgili bildirilmesi gereken konular (Conflict of interest statement) : Yok (None)

Kaynaklar

- 1) Abboud B, Boujaoude J. Occult sporadic insulinoma: Localization and surgical strategy. World J Gastroenterol 2008; 14(5): 657-665.
- 2) Tucker ON, Crotty PL, Conlon KC. The management of insulinoma. Br J Surg 2006; 93: 264-275.
- 3) Finlayson E, Clark OH. Surgical treatment of insulinomas. Surg Clin N Am 2004; 84: 775-785.
- 4) Dolan JP, Norton JA. Occult insulinoma. Br J Surg

2000; 87(4): 385-387.

- 5) Clive S. Grant. Insulinoma. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology 2005; 19(5): 83-798.
- 6) Service FJ, Natt N. The Prolonged Fast. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2000; 85(11): 3973-3974.
- 7) Gouya H, Vignaux O, Augui J, et al. CT, endoscopic sonography, and a combined protocol for preoperative evaluation of pancreatic insulinomas.

AJR 2003; 181(4): 987-992.

- 8) Ozkaya M, Yuzbasioglu MF, Koruk I, et al. Preoperative detection of insulinomas: Two case reports. Cases J 2008; 29(1): 362.
- 9) Gourgiotis S, Moustafellos P, Zavos A, et al. Localisation and surgical treatment of insulinomas. Int J Clin Pract 2007; 61(4): 558-561.
- 10) Mittendorf EA, Shifrin AL, Inabnet WB, et al. Islet cell tumors. Curr Probl Surg 2006; 43(10): 685-765.