

Hipoglisemik Paraneoplastik Sendrom

Dr. Gürbüz ERDOĞAN*

Dr. Abdülmuttalip ÜNAL**

Dr. Demet ÇORAPÇIOĞLU*

Dr. Süleyman BÜYÜKBERBER*

Dr. Hilmi KOCAOĞLU*

Tümör hipoglisemisi özellikle geniş mezankimal tümörlerde insüline bağımlı olmayan açlık hipoglisemileri şeklinde bildirilmektedir. Tümörle birlikte görülen hipoglisemiyi açıklamak için tümörün aşırı glukoz tüketimi, insulin benzeri küçük peptidlerin tümör dokusundan salınımı ve kan şekerini yükseltmede kontr-reguluar hormonların tümörlü bazı hastalarda yetersiz kalması gibi mekanizmalar ileri sürülmüştür (1,2,3).

OLGU RAPORU

69 yaşında erkek hasta 11.9.1991 tarihinde 8 gün önce başlayan baş dönmesi, bulantı, terleme, titreme ve bir gün önce gelişen ajitasyon ve ardından oluşan şuur kaybı ile yatırıldı. Yapılan fizik muayenede kan basıncı 125/65 mmHg, nabız:92/dk, bilinç kapalı, cilt terli ve soğuktu. Dinlemekle akciğerlerde ekspiryum uzun, kalpte S4 alınıyordu. Suprapubik bölgenin derin palpasyonunda ağrılı uyaran cevabı alınmaktaydı. Sol inguinal bölgede 2x2 ve 3x2 Lenfadenopatiler (LAP) mevcuttu. Rektal tuşede prostat (+++) büyüklükte ve sert kıvamda idi. Kanın biyokimyasal incelenmesinde kan şekeri 40 mg/dl nin altında ve alkalen fosfataz kısmen yüksek, diğer değerleri normaldi. Tam kan tetkikinde beyaz küre 11000/mm³, hematokrit %36, sedim 96 mm/saat bulundu. Hastaya yapılan dekstroz solüsyonu infüzyonları ile kan şekeri yükseldi ve şuuru açıldı. Hastada mevcut bulunan hipoglisemi etyolojisini araştırdığımızda kan insulin düzeyinin 72 Mikroünite/ml (normali 6-35), C-Peptid seviyesinin 3.0 ve 3.2 (normali 0.36-1.12) olduğu görüldü, ilk muayenede dikkati çeken prostata ait patolojik bulgular nedeniyle yapılan prostata yönelik incelemelerde, prostatik asit fosfataz (PAP) 12.5 ng/ml (normal 0-3), prostat spesifik antijen (PsA) 202 ng/ml (normali 0-10) tespit edildi. Beta hCG, alfa fetoprotein, karsino embriyjenik antijen değerleri normal bulundu. Tec 99 m ile yapılan kemik taramasında 11. torakal vertebra korpusunda osteoblastik aktivite

artışı gözlemlendi. Abdominal ultrasonografide (US) sol fossa iliakada uzun çapları 55 ve 32 mm olan 2 adet kitle ve intra abdominal ve retroperitoneal çok sayıda LAP görüldü (Şekil 1). Bilgisayarlı tomografi (BT) ile aynı bilgiler teyid edildi. Toraks BT normal bulundu. Hastaya transrektal pro- e p sisi yapılarak prostat adenokanseri tespit edildi. Tıbbi Onkoloji konsültasyonu ile hastaya 1500 mg/gün dozunda 24 saatlik infüzyon şeklinde 4 gün süreyle 5 FU tedavisi uygulandı. Ancak hastanın yatışından itibaren yaklaşık 20 gün süreyle verilen dekstroz infüzyonu kesildiği anda hipoglisemiye girmesi önlenemedi.

Bu nedenle hasta cerrahi onkoloji kliniğine nakledildi. 18.10.1991 tarihinde genel anestezi altında laparotomi yapılarak önce parailyak kitlelerden örneklemeler yapıldı. Sonra her iki bacağa ligamentum inguinale hizasına kadar lastik bandaj konuldu. Aorta ve vena kava inferior bifürkasyon yerlerinin beş santimetre yukarısından pense edilerek kanüle edildi. Kanüller kalp akciğer pompasına bağlanarak bütün pelvis ve boşluğundaki organlar ekstrakorporeal dolaşıma



Şekil 1.

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Endokrinoloji ve Metabolizma BD

**Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Onkoloji BD

ANKARA

alınmış oldu. Bir litre sıvı ve bir ünite kan ile 40 mgr. Adriamycine verilerek bir saat perfüzyon yapıldı. Hasta pompadan çıkarılıp karın kapatıldıktan sonra bilateral orşiektomi yapıldı.

Örneklenen kitleler prostat kökenli malign epitelial tümör metastazı, testisler ise atrofik testis olarak rapor edildi.

Postoperatif ilk iki gün %5 dekstroz infüzyonuna devam edildi ve üçüncü gün ağızdan beslenmeye geçildi. Bu arada altışar saatlik aralıklarla iki gün kan şekeri kontrol edildi ve en düşük 95 mgr/dl, en yüksek 110 mgr/dl bulundu.

23.10.1991 de tekrarlanan tetkiklerde, açlık kan şekeri 90 mg/dl, tokluk kan şekeri 120 mg/dl, insülin düzeyi 13 mikroünite/ml, PAP 1.5 ng/ml, PsA 10.3 ng/ml bulundu. Klinik olarak hiçbir yakınması olmayan hasta antiandrojen tedaviyle taburcu edildi. Postoperatif 4. aydaki kontrol tetkiklerinde açlık kan şekeri 100 mg/dl, PAP ve PsA normal, plazma insülin düzeyi 15 mikroünite/ml tespit edildi. Kontrol US de kitleye ait görüntü izlenemedi ve batında LAP görülmedi. 3.12.1992 de kontrole gelen hastanın yaklaşık 30 metre yürümekle gelen claudicatio intermitian haricinde şikayeti mevcut değildi. Açlık kan şekeri 106 mg/dl, insülin düzeyi 15 mikroünite/ml, PAP 1 ng/ml, PsA 0.6 mg/dl, USG normaldi.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Tümör hipoglisemisi özellikle geniş mezankimal tümörlerde insüline bağımlı olmayan açlık hipoglisemileri şeklinde bildirilmiştir (1). Sık olarak 40-60 yaş erişkinlerde görülür. En sık leiomyosarkom, fibrosarkom, rabdomiyosarkom, daha az sıklıkla hepatosellüler karsinom, kolanjiokarsinom, fibrom, nörofibrom ve hemanjioperisitoma vakalarında bildirilmiştir (2). Neoplazma ile birlikte görülen hipoglisemiyi açıklayacak birçok mekanizma öne sürülmüştür. En basit mekanizma tümör çok geniş hacimlere ulaştığı zaman tümör dokusunun yüksek glukolitik aktivitesi ile dolaşımdaki glukozun hızla azaltılmasıdır (3). Ancak hangi tümörler için bu durumun sözkonusu olduğu bilinmemektedir. Genellikle kitlesi 4 kg dan daha fazla olan tümörlerde bu kitle hipoglisemi nedeni olabilir (3). Daha ikna edici bir açıklama ise tümörün ürettiği küçük, diffüzyon yeteneğine sahip insülin benzeri peptidlerdir. İnsülin like growth faktör (IGF) olarak adlandırılan bu peptidlerin yüksek konsantrasyonları insülin reseptörlerini kullanarak insülinin anabolik etkisini gösterirler. Normal fizyolojik konsantrasyonlarda IGF 1 ve IGF 2 kendi reseptörleri yoluyla da değişik sistemlerde öncü hücrelerin multiplikasyonu ve diferansiyasyonunu sağlarlar (4). IGF mRNA düzeyi artışı ile hipoglisemi birlikteliği değişik türnör tiplerinde bildirilmiştir (5,6,7,8). Özellikle IGF 2 salınımı ön plandadır. Ancak hem IGF 1 hemde IGF 2 nin yüksek olduğunu bildiren raporlar olduğu gibi, her ikisinin de düşük, ve normal olduğunu bildiren raporlar da vardır

(9,10,11). IGF 1 ve 2 nin artmış, normal, düşük bulunmasının nedeni immünolojik tayin metodlarının farklılığına bağlı olabilir (12). Leiomyosarkomlarda sık hipoglisemi bildirilmesi IGF 2 salınımının tümör formasyonu ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Schofield ve arkadaşları sarkomalı bir hastada doku ve fibroblastlarda IGF 2 mRNA düzeyini 30 kat artmış olarak bildirirken insülin mRNA düzeyinin düşük olduğunu saptamıştır (13). Plazma IGF 1 düzeyinin belirgin olarak düşük, IGF 2 düzeyinin subnormal olduğu bildirilmiştir (13). Bu doku ve plazma düzeyleri arasındaki paradoksal sonuç IGF 2 nin tümör dokusunda üretildiği fakat sekrete edilmediği yada hızla metabolize olduğu şeklinde izah edilmektedir (13). Ancak bu husus kanıtlanmış değildir. Daughoday 1988 te leiomyosarkomalı bir vakada IGF 2 nin hem dolaşımda hemde tümör dokusunda arttığını bildirmiştir (14). Shapiro ve arkadaşları ise serumda IGF 2 düzeyini normal yada düşük, insülin düzeyini düşük bulurken tümör dokusunda IGF 2 nin 10-20 kat yüksek olduğunu saptamışlardır (15). Tümör hipoglisemisinin patogeneğinde ifade edilen bir başka mekanizmada somatotropik hormon (STH), kortikotropin ve glukagon gibi kontr-regülatuar hormonların yetersizliğidir. Ron ve arkadaşları 2 mezankimal dev tümörlü hastada plazma IGF 2 düzeylerini yüksek bulurken, hipoglisemiye STH cevabının yetersiz olduğunu, tedavi sonrası hem IGF 2 hem de STH düzeyinin normale döndüğünü bildirmişlerdir (12). Wing ve arkadaşları 10 hepatosellüler karsinomalı ve hipoglisemik hastada insülin ve C peptid düzeylerinin baskılanmış olduğunu, IGF 1 ve 2 düzeylerinin istatistiki olarak anlamlı düşük veya yüksek olmadığını bildirmişler, ancak bunlarda STH düzeylerinin anlamlı olarak düşük olduğunu ve STH verilmele glukoz ihtiyacının azaltılabildiğini göstermişlerdir (11).

Olgumuzda tümörle birlikte olan hipoglisemi intraoperatif kemoterapiden sonra 9 aylık takipte görülmemiştir. Hipogliseminin açlık hipoglisemisi şeklinde olduğu, süreklilik gösterdiği saptanmıştır. Hastanın yeterli oral beslenmesine rağmen dekstroz infüzyonuna ara verilememiştir. 5FU'le yapılan kemoterapi hipoglisemiyi etkilememiştir. Hastanın operasyon öncesi plazma insülin düzeyleri normal, C peptid düzeyleri yüksek bulunmuşken operasyondan sonraki normoglisemik dönemde insülin düzeyleri yaklaşık 2,5 kat daha yüksek bulunmuştur. Hastamızda mevcut tümör adenokanser olup mezankimal tümörlere göre daha nadir hipoglisemi birlikteliği görülen bir tümördür. Tümör kitlesi çok küçük olup glukoz tüketimi ile hipoglisemiyi izah eden mekanizma bu olgu için uygun görünmemektedir. Laboratuvar imkanları ile hastada IGF) ve IGF2 düzeylerinin belirlenmesi mümkün olmamıştır. Ancak operasyondan sonra hipogliseminin sürekli olarak kaybolması bu olguda hipoglisemi nedeninin tümör ile ilgili olduğunun, kesin kanıtıdır. Kontr-regülatuar mekanizmaların yetersizliği hipotezi de bu olgu için uygun olmayabilir

çünkü operasyonu takiben saatler içerisinde hipoglisemi tamamen ve sürekli bir şekilde düzelmiştir.

Literatürde rapor edilen olgulardaki tümör hipoglisemilerinin mekanizmasının izahı henüz mümkün olmamıştır. İGF1 ve IGF2 değerlerinin düşük, normal ve yüksek olduğu olgular sadece bu faktörlerle hipoglisem-

inin izahına İmkan vermemektedir. Aynı büyüklükte, aynı histopatolojiye sahip her tümör neden hipoglisemi ile birlikte değildir? Tümörle birlikte hipoglisemiyi kolaylaştıran tümörden bağımsız kişisel farklılıklar mı vardır? Kişideki hipoglisemi yatkinliğini tümörmü aktive etmektedir? Bu sorulara günümüzde cevap bulunamamıştır.

KAYNAKLAR

1. Kahn JR. The riddle of tumour hypoglycemia revisited. Clin Endocrinol Metab 1980; 9:335-60.
2. Scholz DA, Woolner LB, Priestley JT. Spontaneous hypoglycemia associated with fibrogenic tumor: report of two cases. Ann Intern Med 1957; 46:796-807.
3. Weitzner S. Primary hemangiopericytoma of liver associated with hypoglycemia. Digestive Dis 1970; 15:673-8.
4. Hill DJ, Strain AJ, Milner RDG. Growth factors in embryogenesis. In: Clarke JR, ed. Oxford Reviews of Reproductive Biology. 1987; 9:398.
5. Tricoli JV, Rail LB, Karakousis CP et al. Enhanced levels of insulin-like growth factor mRNA in human colon carcinomas and liposarcomas. Cancer Res 1986; 46:6169-73.
6. Hoppener JWM, Mosselman S, Rohall PJM, et al. Expression of insulin-like growth factor 1 and 2 genes in human smooth muscle tumours. EMBO 1988; 7:1379-84.
7. Gorden P, Hendricks CM, Kahn CR, Megyesi K, Roth J. Hypoglycemia associated with non-islet cell tumor and insulin-like growth factors. N Engl J Med 1981; 305:1452-55.
8. Merimee TJ. IGFs in patients with non-islet cell tumours and hypoglycemia. Metabolism 1986; 35:360-3.
9. Daughaday WH, Trivedi B, Kapadia M. Measurement of IGF II by a specific radioreceptor assay in serum of normal individuals, patients with abnormal growth hormone secretion, and patients with tumor-associated hypoglycemia. J Clin Endocrinol Metab 1981; 53:289-94.
10. Widmer U, Zapf J, Froesch ER. Is extrapancreatic tumor hypoglycemia associated with elevated levels of insulin-like growth factor II? J Clin Endocrinol Metab 1982; 55:833-9.
11. Wing JR, Panz VR, Joffe BI. et al. Hypoglycemia in hepatocellular carcinoma: Failure of short-term growth hormone administration to reduce glucose requirements. Metabolism 1991; 40:508-12.
12. Ron D, Powers AC, Murugan R, et al. Increased IGF II production and consequent suppression of growth hormone secretion: A dual mechanism for tumor-induced hypoglycemia. J Clin Endocrinol Metab 1989; 68:701-6.
13. Schofield PN, Connor H, Turner RC, Zapf J. Tumour hypoglycemia: raised tumour IGF II mRNA associated with reduced plasma somatomedins. Br J Cancer 1989; 60:661-3.
14. Daughaday WH, Emanuel MA, Brooks MH, et al. Synthesis and secretion of IGF II by a leiomyosarcoma with associated hypoglycemia. N Engl J Med 1988; 319:1416-22.
15. Shapiro ET, Bell GI, Polonsky KS, et al. Tumor hypoglycemia: Relationship to high molecular weight IGF II. J Clin Invest 1990; 85:1672-79.