

# Nöroglikopeni Semptomları Varlığında Tanı ve Tedavideki Zorluklar: Bir İnsulinoma Olgusu

## DIFFICULTIES IN DIAGNOSIS AND TREATMENT IN CASES WITH NEUROGLYCOPENIA SYMPTOMS: A CASE OF INSULINOMA

Dr.Taner BAYRAKTAROĞLU,<sup>a</sup> Dr.Sinan TRABLUS,<sup>b</sup> Dr.Ali BORAZAN,<sup>a</sup> Dr.Can DAVUTOĞLU,<sup>c</sup> Dr.Mehmet Ali GÜRSOY,<sup>d</sup> Dr.Esra GÜRSOY,<sup>e</sup> Dr.Adnan ERİM<sup>f</sup>

<sup>a</sup>İç Hastalıkları AD, Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi, ZONGULDAK

<sup>b</sup>İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul SSK Samatya Hastanesi

<sup>c</sup>İç Hastalıkları Kliniği, <sup>d</sup>Genel Cerrahi Kliniği, <sup>e</sup>Nöroloji Kliniği, <sup>f</sup>Patoloji Kliniği, Vakıf Gureba Eğitim Hastanesi, İSTANBUL

### Özet

47 yaşında bayan hastada gözlerde kayma, terleme, son 6 aydır tekrarlayan bayılmalar, idrarını kaçırmaya, dilini ısırma şikayetleri mevcuttu. Diyabet öyküsü yoktu. Konvülsiyon esnasında ölçülen kan şekeri 30mg/dl bulundu. Oral glikoz tolerans testinde üçüncü saat kan şekeri değeri 44mg/dl olarak düşük bulundu ve hipoglisemi belirtileri saptandı. Simultan ölçülen insulin düzeyi 36U/ml (1-25U/ml) ve C-peptid düzeyi 6.2 ng/ml (0.9-4ng/ml) olarak yüksek bulundu. Üst batin magnetik rezonans incelemesinde; pankreas uncinata proces infero-medial komşuluğunda yaklaşık iki santimetrelik kontrast tutulumu olan kuşku nodüler alan görüldü. Selektif çölyak angiografisinde pankreas başı lokalizasyonunda hipervasküler karakterde solid nodüler kitle tespit edildi. Hastadan tümöral kitle çıkarıldı. Patolojisinde belirgin gland yapısının bulunmadığı soliter yapıda tümör dokusu izlendi. Yapılan immunhistokimyasal panelde synaptophysin, nöronspezifik enolaz, kromogranin ve insülin ile pozitif boyanma gösterdiği saptandı.

Ciddi nöroglikopenik semptomları bulunan ve diyabet öyküsü bulunmayan olguların ayırıcı tanısında mutlaka insulinoma düşünülmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Hipoglisemi, nöroglikopenik semptomlar, insulinoma

T Klin Tıp Bilimleri 2004, 24:101-105

### Abstract

A 47 year-old female patient presented with complaints of strabismus, sweating, enuresis tongue biting and repetitive fainting in the last 6 months. She had no history of diabetes. A blood glucose level measured during an acute episode was 30 mg/dL. In the oral glucose tolerance test, the blood glucose level at 3 h was found to be with 44 mg/dL and the signs of hypoglycemia were detected. Simultaneously measured insulin and C-peptide levels were found to be high at 36 U/ml (1-25 U/ml) and 6.2 ng/ml (0.9-4 ng/ml), respectively. On the examination of the upper abdomen using magnetic resonance imaging, a suspicious nodular area with approximately 2cm of contrast involvement was detected neighboring the inferomedial side of the uncinata process of the pancreas. By selective celiac angiography, a solid nodular mass with a hypervascular character located in the head of pancreas was detected. The tumoral mass was excised and tissue of solitary structure with no glandular structure was observed in the pathology. It stained positively with synaptophysine, neuronspecific enolase, chromogranine and insulin.

In the differential diagnosis of the patients with serious neuroglycopenic symptoms without diabetes history, insulinoma should always be considered.

**Key Words:** Hypoglycemia, neuroglycopenic symptoms, insulinoma

T Klin J Med Sci 2004, 24:101-105

**H**ipoglisemi semptomları bireysel farklılıklara rağmen kapiller kanda kan glikoz düzeyi 55mg/dl- 60mg/dl'ye düştüğünde başlar ve 50mg/dl'nin altında ise beyin fonksiyon

bozukluğu ortaya çıkar.<sup>1</sup> Hipoglisemi sınırı yenidoğanda 35mg/dl'nin altında (<1,5mmol/L), çocukta 40mg/dl'nin altında (arteryel kanda, <2.2mmol/L), erişkinde 45mg/dl altında (kapiller kan, <2.5 mmol /L) olarak belirlenmiştir. Hipoglisemi semptomları klinikte otonomik (anksiyete, sinirlilik, tremor, terleme, açlık hissi, çarpıntı, huzursuzluk, anjina vb.) ve nöroglikopenik semptomlar (başdönmesi, konfüzyon, yorgunluk, başağrısı, konuşma zorluğu, konsantrasyon yeteneğinde azalma, epilepsi, koma, geçici hemipleji vb.) olmak üzere iki gruptur.<sup>2,3</sup> Spontan hipoglisemilerde

Geliş Tarihi/Received: 26.02.2003

Kabul Tarihi/Accepted: 02.05.2003

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Dr.Taner BAYRAKTAROĞLU  
Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi  
İç Hastalıkları AD,  
67600, Kozlu, ZONGULDAK  
baytaner@yahoo.com

Copyright © 2004 by Türkiye Klinikleri

(insülinoma gibi) nöroglikopenik semptomlar, reaktif hipoglisemilerde ise adrenerjik semptomlar ön planda görülmektedir.<sup>3</sup>

Açlıkta ortaya çıkan ve gittikçe sıklaşan hipoglisemi atakları, ağır egzersizin hipoglisemi atağına yol açtığı durumda, Whipple triadı (hipoglisemi semptomları + düşük kan şekeri +glikoz verilince semptomların ortadan kalkması), semptomatik hiperglisemi hiperinsülinizmle birlikte olduğunda insülin sekrete eden tümör düşünülmelidir.<sup>3-6</sup>

İnsülinoma tanısında biyokimyasal ve görüntüleme yöntemlerinden yararlanılmaktadır. Bazen biyokimyasal testler görüntüleme yöntemlerinden daha değerli olabilmektedir. Semptomatik hipoglisemisi bulunan ve insülinoma tanısı konularak tedavisi düzenlenen olgu aracılığıyla tanıda yaşadığımız zorlukları gündeme getirmeyi ve insülinoma ile ilgili güncel yaklaşımları gözden geçirmeyi amaçladık.

### Olgu Sunumu

47 yaşında bayan hasta; değişik zamanlarda gözlerde kayma, terleme, daha sonra baygın hale gelme, idrar kaçırma, bir kez dilini ısırma, altı-yedi saat boyunca hareketsiz yatma şikayetleri ile hastanemize müracaat etti. Altı ay kadar önce iki üç haftada bir nöbet şeklinde bayılmalar, çenede kasmalar olması ve sıklığının giderek artması üzerine gittiği doktor tarafından kan şekeri düşüklüğü düşünülerek yapılan tetkiklerinde (kan şekeri 61mg/dl, Oral Glikoz Tolerans Testi 0. saat 137, 1.saat 192, 2.saat 111 mg/dl) patoloji tespit edilememiş. Bunun üzerine yakınmalarının epileptik olabileceği düşünülerek antiepileptik karbamazepin 1x200mg/gün peroral başlanmış. Yakınmalarının bu tedaviye rağmen devam etmesi üzerine karbamazepin dozu 2x200mg/gün'e çıkarılmış. Psikiyatrik açıdan depresyon- konversiyon bozukluğu da düşünülerek tedaviye Fluoksetin 20mg/gün peroral eklenmiş. Özgeçmişinde iki ölü doğum, üç yıl önce kolesistektomi yapılmış. Diyabetes mellitus, hipoglisemi semptomları yapabilecek insülin ve sulfonilüre gibi ilaç kullanımı anamnezi yoktu. Soygeçmişinde baba ve anne de akciğer tüberkülozu mevcut. Sistem sorgusunda

baş ağrısı, karın ağrısı, bayıldığında birkaç kez idrar kaçırmaları tanınılıyordu.

Fizik muayenesinde, genel durumu orta, konfüze, verbal kooperasyon kurulamıyordu. Ağırlık 92kg, boy 160cm, kan basıncı 110/70mmHg, nabız 90/dakika idi. Tiroid palpasyonda normaldi. Solunum, kardiyovasküler ve nörolojik muayenesinde patolojik bulgu saptanmadı. Batın muayenesinde, sağ hipokondriumda arkus kostarum boyunca 10cm kadarlık insizyon skarı vardı. Laboratuvarında; kan şekeri 30mg/dl, sodyum 145mEq/L, potasyum 3.22 mEq/L idi. Sedimentasyon 18mm/saat, hemoglobin 13g/dl, hematokrit %39, lökosit 5800/mm<sup>3</sup>, Trombosit 135000/mm<sup>3</sup>, idrar tetkikinde dansite 1015, pH 6, proteinüri, glikozüri ve ketonüri yoktu. İdrar mikroskopisinde özellik yoktu. Elektrokardiyografi ve teleröntgenografide anlamlı patolojik bulgu tespit edilmedi. Hastaya hemen %20 dekstrozu infüzyonu başlandı ve kısa sürede konfüzyon tablosu geri döndü. Nöroglikopenik tablo içinde olduğu kabul edilen olguda öntanı olarak insülinoma düşünüldü. Hasta yatışı sırasında intravenöz glikoz içerikli mayi verilmediğinde günde iki üç kere konfüzyonel tabloya girmekteydi. Konfüzyon dönemleri arasında hastamızda klinikopatolojik bulgu saptanmadı. Konfüzyon dönemlerinde ölçülen kan şekeri düzeylerinde 23mg/dl'ye kadar düşüş tespit edildi.

Olgumuzda, açlık testi uygulamalarında 6. ve 10. saatte uyku hali, terleme ortaya çıktı. Alınan kan örneğinde serum glikoz düzeyinde 23 mg/dl'ye kadar düşüklük tespit edildi. Kan örneğindeki insülin düzeyi 36 µU/ml (1-25 µU/ml), C-peptid 6.2 ng/ml (0.9-42 ng/ml), insülin/glisemi oranı 1,56 bulundu. Bu dönemde ketonüri saptanmadı. 75gr uzamış uzamış oral glikoz tolerans testi yapıldığında kan şekeri 0.saat 112mg/dl, 1.saat 160mg/dl, 2.saat 84mg/dl, 3.saat 51mg/dl, 4.saat 44 (terleme, çarpıntı, şuur kaybı), 5.saat kan şekeri sonucunu beklemeden oral ve damar yolundan glikoz verilmesi gerekti. Ayrıca sabah serum kortizol düzeyi 29.1 µg/dl (5-25µg/dl), TSH: 2.25 µIU/ml (0.4-4 µIU/ml), kalsiyum 8.68 mg/dl (8-11 mg/dl) multiple endokrin neoplaziyi dışlayacak düzeylerde bulundu.

Biyokimyasal olarak kuvvetle insülinoma düşünüldüğümüz olgumuzda görüntüleme tetkiklerine girişimsel olmayandan başlanarak, probleme yönelik invaziv tetkiklere doğru araştırmaya başladık. Batın ultrasonografisinde karaciğer parankim ekojenite artışı (hafif derecede hepatosteatoz) dışında özellik yoktu. Kontrastlı üst batın bilgisayarlı tomografisinde de özellik bulunamadı. Üst batın magnetik rezonans incelemesinde pankreas unkinat proces infero-medial komşuluğunda yaklaşık 2 cm.'lik, komşu duodenal ans üçüncü kıtası ile ilişkili olduğu izlenimi veren T<sub>1</sub>'de hipointens, T<sub>2</sub> ağırlıklı kesitlerde hiperintens kuşku nodüler alan görüldü. Bu lezyon alanı pankreas dokusuna göre farklı kontrast tutulumu göstermekteydi. Ancak olası bir pankreatik lezyondan ayırıcı tanısı tam yapılamadı. Yapılan selektif çölyak arter angiografisinde; pankreas başı lokalizasyonunda yaklaşık 2.5cm çaplı, superior-anterior ve posterior pankreatikoduodenal arterler yolu ile perfüze olan hipervasküler karakterde solid nodüler kitle tespit edildi (Şekil 1). Cerrahi operasyon ile 3 cm çapında solid, yuvarlak, kesiti esmer kahverengi renkte tümoral kitle çıkarıldı. Histopatolojik olarak; pankreastan kesin bir sınırla ayrılan, ancak belirgin bir kapsül yapısı içermeyen stromasında büyük kalibreli damarsal yapılar içeren, organoid dizilimi ön planda olan, nükleolu belirgin, veziküler çekirdekli, eozinofilik stoplazmalı hücrelerden oluşan tümoral yapı izlendi. Yapılan immunhistokimyasal panelde Sinaptofizin (Şekil 2), Nöronspesifik enolaz, Kromogranin ve insulin (Şekil 3) ile pozitif boyanma göstermiştir. Vazointestinalpeptid (VIP) ile fokal pozitif, glukagon ve gastrin ile negatif immunreaktivite göstermiştir.

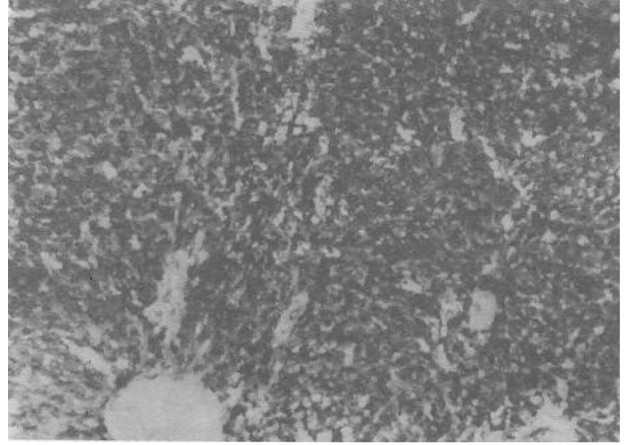
Operasyondan sonra olguda hipogliseminin klinik ve laboratuvar bulguları tespit edilmedi. Kan glikoz seviyeleri 100- 130 mg/dl arasında değişmekteydi. Operasyona ait komplikasyonlar da gözlenmedi. Olgumuz şifa ile taburcu edildi. Bir yıl sonraki kontrolde klinik ve laboratuvar olarak herhangi bir patoloji tespit edilmedi.

### Tartışma

İnsülinoma sendromu 1927'de rekürren hipoglisemili bir doktora Wilder tarafından tanımlanmıştır.<sup>4</sup> İnsülinoma en çok görülen (%85) pankreas



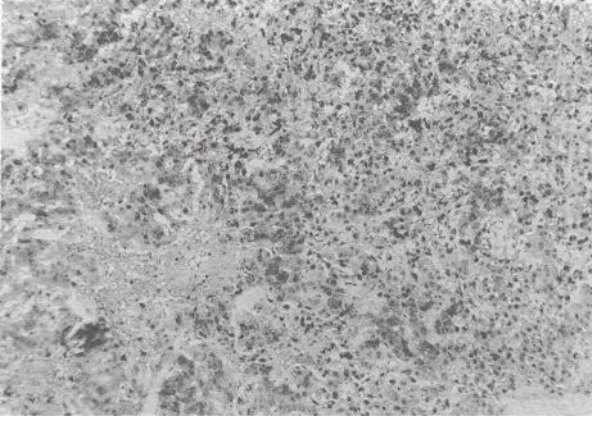
Şekil 1. Olgunun selektif çölyak arter angiografisindeki pankreasta tespit edilen hipervasküler yapıda soliter tümöral oluşumun görüntüsü.



Şekil 2. Sinaptofizin ile pozitif boyanma gösteren nöroendokrin hücreler (1x125).

izole hücre tümörlerindedir.<sup>7,8</sup> Gastrinoma %50, insülinoma %20, %10 vipoma ve diğerleri glukagonoma, büyüme hormonu salıcı faktör sekrete eden tümörler veya nonfonksiyonel tümörlerdir.<sup>9,10</sup>

Semptomlar tanıdan birkaç yıl önce başlar. Semptomların başlangıcından tanı konulana kadar geçen süre 10 günden 20 yıla kadar değişebilmektedir.<sup>3,11</sup> En sık nöroglikopenik semptomlar görülür.<sup>12</sup> Adrenerjik semptomlar genellikle baskın görülmez. Çünkü uzamış hipoglisemiler kontreguluar cevapların down-regule olmasını sağlamıştır. Olguların %20'sinde kilo artışı görülebilir, ancak dikkate değer bir bulgu değildir. Bir-



**Şekil 3.** İnsülin ile pozitif boyanma gösteren nöroendokrin tümöral kitlenin mikroskopik görünümü (1x125).

çok hastada yemeklerin atakları koruması nedeniyle tanınması yetersizdir.<sup>12,13</sup>

Olgumuz da yaklaşık iki yıldır muhtemelen öğün yemekleriyle çoğunlukla maskelenmiş, ancak uzamış hipoglisemiler sonrası ortaya çıkmış, çoğunlukla nöroglükopenik (zaman zaman konvülsiyon ve/veya komaya kadar varan) semptomların son aylarda sıklaşmasıyla doktora başvurmuştu. Semptomların sıklaşmaya başladığı iki üç aylık bir dönemde şikayetlerine yönelik ayırıcı tanılar olarak epilepsi, kafa içi yer kaplayan lezyon, erken başlangıçlı diyabetes mellitus, depresyon-konversiyon bozukluğu düşünülmüş ancak açıklayıcı önemli bir patoloji saptanamadığından öncelikle epilepsi ve psikiyatrik bir sorun olarak kabul edilip karbamazepin ve fluoksetin başlanmış. Semptomlarda gerileme olmamıştı. 72 saate kadar açlığa olgu bırakılamıyordu. Çünkü 5-6 saatte olgunun hipoglisemi semptomları belirgin olmaktadır. Değişik günlerde, bu andaki serum glikoz, insülin, C-peptid ve insülin/glisemi oranı (0.40'dan büyük) tespit edilmişti. Oranlar insülinoma için spesifik ve sensitif değerleri göstermekteydi.<sup>3,7</sup> Oral glikoz tolerans testinin insülinoma için değeri az olsa da, diyabetes mellitusun ortaya çıkmasından önceki dönemi erken göstermesi açısından, yapıldığında serum glikoz değerleri dört ve beşinci saatte 50mg/dl'nin altına düştü ve şuur kaybı, uyku hali gibi nöroglükopenik hipoglisemi belirtileri ortaya çıkmıştı. Eşzamanlı insülin ve C-peptid

değerleri ile bunların glikoz düzeyine oranları kuvvetle insülinoma lehine bulunmuştu.

İnsülin perfüzyonu altında C-peptidinin inhibe olmaması, kalsiyum infüzyonuna insülinemi yanıtının değerlendirilmesi,<sup>3,14</sup> proinsülin artışı (totalin %15'inden fazla) insülinoma açısından değerlidir.<sup>3,14</sup> İnsülinoma hücreleri sıklıkla proinsülini eksik olarak işlemekten geçirdikleri için, serumda proinsülinin insüline oranı artmış olarak bulunur. %20'den daha büyük bir oran insülinoma için anlamlıdır.<sup>15</sup>

İnsülinoma tanısında görüntüleme yöntemlerinin amacı tümör lokalizasyonu ve sayısını tanımlamak ve metastazları değerlendirmektir. Hastaların %90'undan daha çoğunda pankreasın cisminde ortaya çıkar. Ektopik insülinomalar pankreatik heterotopia bölgelerinde bulunmuştur (duodenumun duvarı, porta hepatis, pankreas komşuluğu). Genellikle 1-2 cm çapında iken 15 cm'ye kadar ulaşabilir.<sup>16</sup>

Spesifik problemlere göre diğer tetkiklerden yararlanılabilir. İnsülin konsantrasyonunda lokal gradient arayan transhepatik portal ven kan örnekleme sinin anjiografiden daha iyi sonuçlar verdiği dair raporlar bildirilmiştir.<sup>3</sup> Özellikle operasyonda tümör bulunamadığında ve beta-hücre hiperplazisi veya nesidioblastosis'den şüpheleniliyorsa yararlıdır. Ayrıca sınırlı yararı olan, insülinoma ve metastazlarının tanımlanması için Iodin-131'le işaretlenmiş insülin antikoru kullanma girişimleri de vardır.<sup>7</sup>

Olgumuzda yapılan anjiyografik incelemede hipervasküler bir kitle görüntüsü endokrin bir tümör olduğu hakkında yüksek oranda bilgi veremekteydi. Sınırları iyice belirli olabilen, ayrıca bir lezyona ait bulgu içermeyen anjiyografik kitle görüntüsü mevcuttu. Başarılı bir enükleasyon operasyonu ile çıkarılan düzgün sınırlı kitle haricinde, anjiyografik inceleme ve operasyon içi pankreas değerlendirmesinde (inspeksiyon, palpasyon) lezyon olabilecek bir patolojiye rastlanmadı.

Malign metastatik insülinomalı hastalarda, cerrahi tedaviye katlanamayacak olanlarda ve parsiyel pankreatektomi ile insülinomaları alına-

mamış kişilerde endikedir.<sup>15,16</sup> Ayrıca preoperatif hastayı stabilize etmek için de kullanılabilir.<sup>8</sup> Eldeki mevcut kemoterapötik rejimler malign insülinomaların tedavisinde efektif olmadığı bildirilmektedir.<sup>16</sup>

Geniş bir seride cerrahi mortalite %10 olarak bulunmuştur.<sup>17</sup> Sıklıkla geçici olan hiperglisemi efektif cerrahi sonrası kalıcı diabetes mellituslu hastaların yaklaşık %10'unda ortaya çıkabileceği bildirilmiştir.<sup>16</sup> Olgumuzda anjiyografik olarak lezyonun hipervasküler görülmesine rağmen, soliter, düzgün sınırlı olması benign olabileceğini düşündürüyordu. Postope-ratif komplikasyon saptanmadı. Olgumuzda hiperglisemi ve hipoglisemi atakları bir yıllık takip süresince tespit edilmedi.

Sonuç olarak, ciddi nöroglükopenik semptomları bulunan ve diyabet öyküsü bulunmayan olgularda insülinoma ekarte edilmeden epilepsi veya psikiyatrik bozukluklarla ilgili tanılar konulmamalıdır.

#### KAYNAKLAR

1. Cryer PE. Glucose counter-regulation: The physiological mechanisms that prevent or correct hypoglycemia. In: Frier BM, Fisher BM, editors. Hypoglycaemia and Diabetes: Clinical and physiological aspects. London: Edward Arnold; 1993. p.34-5.
2. Hepburn DA. Symptoms of hypoglycemia and diabetes: Clinical and physiologic aspects. In: Frier BM, Fisher BM, editors. London: Edward Arnold; 1993. p.93-103.
3. Korugan Ü. Hipoglisemiler. In: Aral Y, Ünüvar N, editors. Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıklarında Temel Tedavi. 1.Baskı, Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 1998. p.358-9.
4. Comi RJ, Gordon P, Doppman JL. Insulinoma. The Exocrine pancreas: Biology, Pathology and Disease. In: Go VLW, Gardner JD, Books FP, editors. New York: Raven Press; 1986. p.745-61.
5. Service FJ. Hypoglycemic disorders. N Engl J of Med 1995;332:1444-52.
6. Marks V. Recognition and differential diagnosis of spontaneous hypoglycaemia. Clin Endocrinol 1992; 37:309-16.
7. Marubayashi S, Tanaka T, Shimizu Y, et al. Tumor localization studies and surgical treatment in patients with insulinoma. Hiroshima J Med Sci 1998; 2:67-72.
8. Perry RR, Vinik AI. Diagnosis and management of functioning islet cell tumors. J Clin Endocrinol Metab 1995; 80 :2273-8.
9. Service FJ, Mc Mahon MM, O'Brien PC, Ballard DJ. Functioning insulinoma—incidence, recurrence, and long-time survival of patients: a 60-year study. Mayo Clin Proc 1991; 66:711-9.
10. Veldhuis JD, Norton JA, Wells JR SA, Vinik AI, Perry RR. Therapeutic controversy: Surgical versus medical management of Multiple Endocrine Neoplasia Type-1. J Clin Endocrinol and Metab 1997; 82(2):357-64.
11. Dizon A, Kowalyk S, Hoogwerf BJ. Neuroglycopenic and other symptoms in patients with insulinomas. Am J Med 1999; 106(3):307-10.
12. Service FJ, Dale AJ, Elveback LR, Jiang NS. Insulinoma: clinical and diagnostic features of 60 consecutive cases. Mayo Clin Proc 1976; 51:417-29.
13. Amiel SA, Sharwin RS, Simonson DC, Tamborlane WV. Effect of intensive insulin therapy on glycemic thresholds for coturregulatory hormone release. Diabetes 1988; 37:901-7.
14. Ipp E, Sinai Y, Forster B, et al. A glucose reduction challenge in the differential diagnosis of fasting hypoglycemia: a two – center study. J Clin Endocrinol Metab 1990; 70:711-7.
15. Kaplan LM. Endocrine tumors of the gastrointestinal tract and pancreas. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, editors. Harrison's Principles of Internal Medicine. 14<sup>th</sup> ed. New York: McGraw Hill; 1998. p.589-90.
16. Cryer PE, Polonsky KS. Glucose homeostasis and hypoglycemia. In: Williams Textbook of Endocrinology. 9<sup>th</sup> ed. Philadelphia: WB Company; 1998. p.559-61.
17. Stefanini P, Carbon M, Patrassi N, Basoli A. Beta-islet cell tumors of the pancreas: results of a study on 1067 cases. Surgery 1974; 75:597-609.