

İnsülinoma

Abdullah ZORLUOĞLU*
Şazi İMAMOĞLU**
Ayhan KIZIL***
Şahsine TOLUNAY****
Yılmaz ÖZEN*****
Tuncay YILMAZLAR*****

ÖZET

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji kliniğince tanısı konan ve Cerrahi Kliniğinde ameliyat edilen, 9 yıldan beri hipoglisemik ataklarla seyreden bir insulinoma olgusu, nadir görülmesi ve tanı güçlükleri nedeniyle ilgili literatür gözden geçirilerek sunulmuştur.

SUMMARY

Insulinoma Report of A Case

A 65 years old woman with insulinoma, that is diagnosed and operated at the department of Endocrinology and General Surgery of Medical Faculty of Uludağ University, who has had hypoglycemic attacks for 9 years is presented with review of the literature.

İnsulinoma; klinikte hipoglisemi semptom ve bulguları ile kendini gösteren pankreas langerhans adacıklarındaki B hücrelerinden kaynaklanan ve hiperinsulinizmle seyreden genellikle benign bir adenomdur.

Wilder ve arkadaşlarının 1927'de ilk kez pankreas B hücrelerinin tümörü ile hipoglisemi arasındaki ilişkiyi ortaya koymalarından ve 1929'da ilk fonksiyonel B hücre tümörünün cerrahi olarak çıkarılmasından bu yana 2000 civarında hiperinsulinizm olgusu yayınlanmıştır^{1,2,3}. Ülkemizde bizim saptayabildiğimiz yayınlanmış olgu sayısı ise 10'u geçmemektedir^{2,4}.

* Yrd. Doç. Dr.; U.Ü. Tıp Fak. Genel Cerrahi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

** Doç. Dr.; U.Ü. Tıp Fak. İç Hast. Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

*** Prof. Dr.; U.Ü. Tıp Fak. Genel Cerrahi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

**** Yrd. Doç. Dr.; U.Ü. Tıp Fak. Patoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

***** Dr.; U.Ü. Tıp Fak. Genel Cerrahi Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi

OLGU

S.E. 65 yaşında, ev kadını, 155 cm. boyunda, 69 kg. ağırlığında.

9 yıldan beri yemekten 2-3 saat sonra baş ağrısı, aşırı terleme, çarpıntı, halsizlik hissi zaman zaman mental bulanıklık, görme bozukluğu, çift görme nadiren dezoryantasyon bilinç kaybı şikayetleri ile 23.9.1987'de Endokrinoloji seksiyonuna yatırıldı. Olgunun fizik muayenesinde cilt altı yağ dokusunda artma 15 yıl önce geçirdiğini tanımladığı kolesistektomi ve umbilikal herni operasyonlarına ait kesi izleri ve hepatosplenomegali dışında bir patoloji saptanmadı. Olguya yatışının dördüncü gününden itibaren günde 6-8 öğünde 3000-3500 kalori verilmesine rağmen hipoglisemik ataklar önlenememesi üzerine glukoz infüzyonu uygulanmak zorunda kaldı.

Olgunun preoperatif dönemde simultane alınan glisemi ve plasma insülin düzeyleri Tablo I'de gösterilmektedir.

Tablo: I
Preoperatif Devrede Değişik Zamanlarda Simultane Kan
Şekeri ve İnsülin Düzeyleri

Tarih	Plazma Glüköz (% mg)	İnsülin mU/ml (Normal değer: 3-35 mU/ml)
17.9.1987	27*	26*
23.9.1987	19*	30*
29.9.1987	95	32
16.10.1987	77	210
19.10.1987	58	250
21.10.1987	69	250

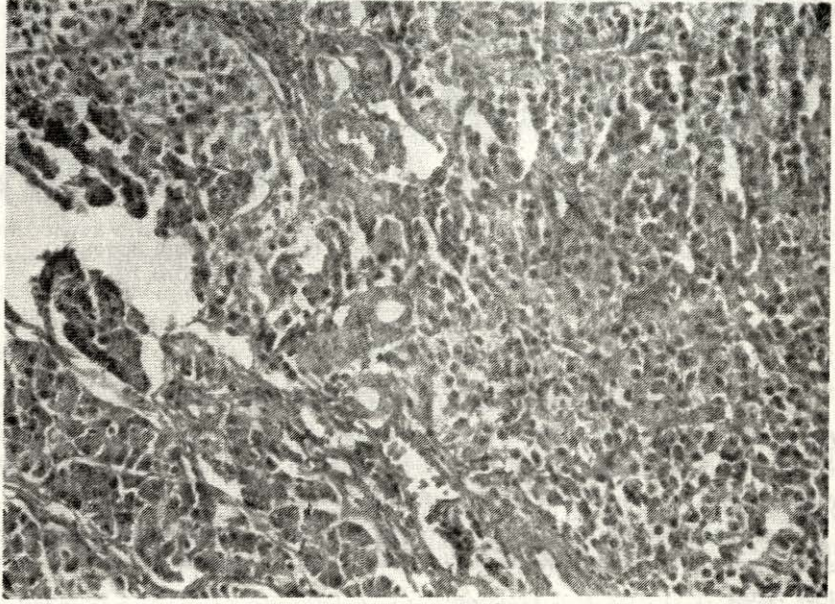
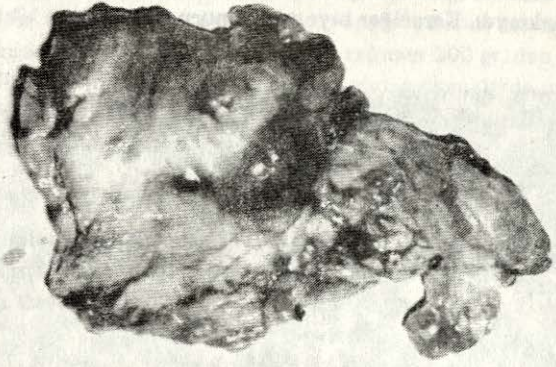
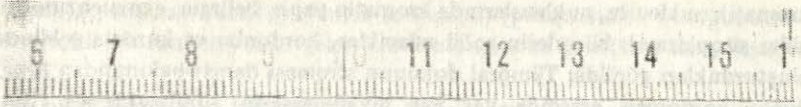
* İlk iki değer dışındaki plazma glukoz düzeyleri hastaya glukoz infüzyonu yapıyorken alınmıştır.

Olgumuzun glisemi dışındaki biyokimyasal incelemeleri normal sınırlar içerisindeydi. Yapılan ultrasonografik ve kompüterize tomografik incelemelerde pankreasta herhangi bir patolojik bulgu görülemedi.

Hastanın klinik bulguları, glisemi ve plasma insülin düzeyleri göz önüne alınarak İnsulinoma ön tanısı ile 27.10.1987 tarihinde olgu % 10 dekstroz infüzyonu altında operasyona alındı.

OPERASYON: Göbek üstü transvers kesi ile çalışıldı. Explorasyonda pankreas kuyruk kısmında 2 cm. çapında tümör saptandı. 1/3 distal pankreatektomi + splenektomi + karaciğer biyopsisi yapıldı (Resim: 1). Rezeksiyondan önce % 10 dekstroz infüzyonu esnasında kan şekeri % 77 mg. iken, rezeksiyon tamamlandıktan 30 dakika sonra kan şekeri % 121 mg., 60 dakika sonra % 180 mg., 90 dakika sonra % 200 mg. oldu ve dekstroz infüzyonu sonlandırıldı.

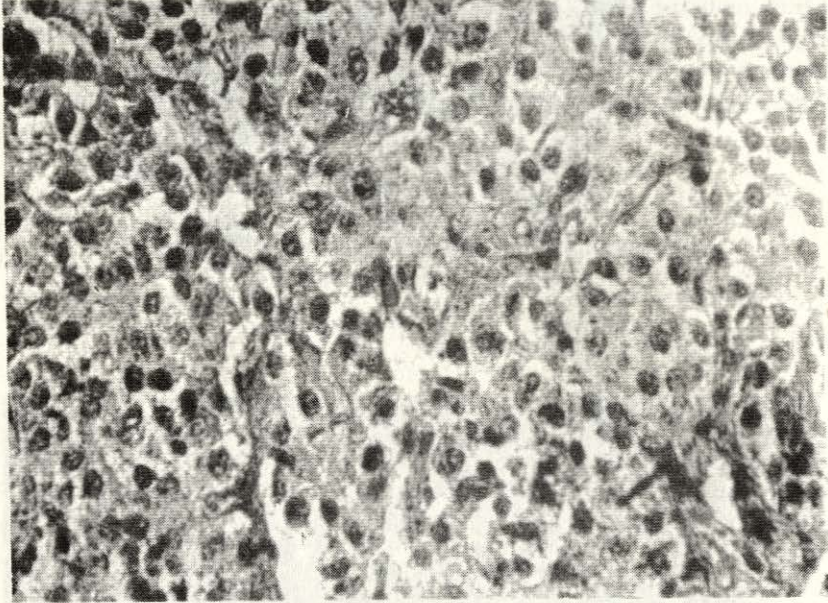
Postoperatif 7. günde kan şekeri % 164 mg., insülin 30 mU/ml, 4. haftanın sonunda % 110 mg., insülin 28 mU/ml., 2. ayın sonunda yapılan kalsiyum infüzyon testinde (5 mg/kg-saat kalsiyum glukonat infüzyonu)/plasma insülin ve glukoz düzeylerinde bir değişiklik olmadı.



Resim: 2
Tümöral Dokunun Mikroskopik Görünümü (H.E., 10x25/0,65)

HİSTOPATOLOJİ: Pankreastaki tümöral dokudan hazırlanan Haematoxylin-Eosin ile boyanmış preparatların incelenmesinde; oval ya da poligonol şekilli, hiper-

kromatik nükleuslu, nükleuslarında kromatin yapısı belirgin, geniş eozinofilik ve granüler sitoplazmalı hücrelerin solid adacıklar, kordonlar ve kurdela şeklinde diziler oluşturdukları görüldü. Tümöral dokunun stroması damar-bakımından zengin olup, tümör kordonları arasında yer yer hiyalinizasyon görülmekteydi (Resim: 2). Pankreasın Langerhans adacık hücreleri için spesifik olan Gomori'nin Chrome-Alum-hematoxylin boyası ile^{5,6}, tümör hücrelerinin sitoplazmalarında B hücrelerine özgü, mavi renkte boyanan granüller görüldü (Resim: 3). Bu bulgular benign pankreas adenomuna uymaktaydı. Karaciğer biyopsisi sonucu siroz olarak bildirildi.



Resim: 3

*Tümör Hücrelerinin Sitoplazmalarında İnce Granüller (Mavi Boyanan)
(Gomori'nin Chrome-Alum-Haematoxylin'i, 10x40/0,70)*

TARTIŞMA

Steffanini ve arkadaşlarının dünya literatüründen derledikleri 1067 olguyu kapsayan incelemelerinde, insulinomaların pankreasın baş, kuyruk, gövde kısımlarında birbirine yakın oranlarda yerleştiği, % 84 benign, % 16 malign olduğu ve malign olanların ancak üçte birinin metastaz yaptığı bildirilmiştir⁷.

İnsulinoma olgularında % 10 adenom multipldir. Hiperinsulinizm gösteren erişkin olguların % 6.5'inde B hücre hiperplazisi, geri kalanında ise adenom ve malignite vardır⁷.

Hastalarda hipoglisemik semptomlar çoğunlukla açlıkla ortaya çıktığından ve yemekle kaybolduğundan genellikle hastalar aşırı kiloludurlar. Nitekim bizim olgumuzda bu özellik çok tipik olarak görülmüyordu.

İnsulinoma ile diğer hipoglisemi yapan nedenleri ayırmada ilk önemli adım;

hipogliseminin açlıkta mı (fasting), yemek sonrası mı (postprandial) olduğunu belirlemektir. Açlık sonrası meydana gelen ciddi hipoglisemi genellikle daha önemli bir durumdur.

Açlık hipoglisemisine; karaciğerde az glukoz üretimi, yada aşırı kullanımı neden olmaktadır. İnsulinomada glukoz aşırı kullanımı söz konusudur. Kaplan ve arkadaşları bu ayırımı yapmak için basit bir klinik test önermektedir; şayet bir hastada hipoglisemik semptomları ortadan kaldırmak için günde IV olarak 200 gr. dan fazla glukoz gerekli ise hasta glukozu aşırı kullanıyordur⁸. Bizim hastamızın günlük IV glukoz gereksinimide günde 3000 Kcal. olmasına rağmen 200 gr. dan fazlaydı.

Özellikle insülin ve kan şekeri için simultane alınan örneklerde insülin düzeyi yüksek iken kan şekerinin düşük olması oldukça değerli bir tanı yöntemidir. Nitekim normal şahıslarda insülin/glukoz oranı 0.4 ten azdır. Bu değer insülinomalı hastalarda 1 veya daha fazladır⁸. Olgumuzda da bu oran 1 den yukarıdır. İnsulinoma tanısı düşünüldüğünde akut nörolojik bulgular (koma) ortaya çıktığı anda kan şekeri ve insülin ölçümleri için hastadan simultane olarak kan örnekleri alınmalıdır.

İnsulinomalı hasta tanısında 72 saatlik açlık sonrası hipoglisemik semptomların ortaya çıkmasına dayanan açlık testine başvurulabilir. Çoğunlukla insulinomalı hastaların 2/3 sinde 24 saatlik açlıktan sonra hipoglisemik semptomlar gelişir. Bizim olgumuzda 24 saatlik açlıkta değil, glukoz infüzyonu durdurulduğu anda bile kısa süre içerisinde hipoglisemik semptomlar ortaya çıkıyordu.

C-Peptid ölçümü ayrıca supresyon testi olarak kullanılabilir⁸. Eksojen insülin verilerek hipoglisemi oluşturulur, glisemi 40 mg/dl. olunca normal şahıslarda endojen insülin sekresyonu (C-peptid düzeyi ölçülerek) % 50-70 civarında azalır. Supresyonun olmaması insulinomayı gösterir. Tolbutamid stimülasyon testi insulinomalı hastaların % 80'inde gerçek pozitif sonuç vermektedir⁸.

Kaplan ve arkadaşları gastrinoma ve Medüller Thyroid Carcinoma'da olduğu gibi insulinomada da hiperkalseminin hormon sekresyonunun artmasına yol açmakta olduğunu göstermişlerdir⁹. İnsulinoma ile diğer hipoglisemi yapan nedenleri ayırd etmede kalsiyum infüzyon testi insulinomaya spesifik bir testtir. İnsulinoma cerrahi olarak çıkarıldıktan sonra kalsiyum infüzyonu ile hastada hipoglisemi meydana gelmez. Olgumuzda postoperatif 2. ayda bu teste başvurulduğunda hipoglisemi meydana gelmemiştir.

İnsulinomaların % 65'i 1,5 cm. den küçük tümörler olduğundan tanıda^{3.8.10} ultrasaund, CT pankreatik radyonukleid scan, ERCP çok yararlı olmamaktadır. Ayrıca insulinomaların % 20 si operasyonda bile cerrah tarafından lokalize edilememektedir¹¹.

Anjiyografi ve selektif pankreatik ven kateterizasyonu insülinoma tanı ve lokalizasyonu en yararlı inceleme yöntemleri olmaktadır^{2.3.8.10.12}.

Ayrıca son zamanlarda intraoperatif ultrasaundun peroperatuar lokalizasyonu kolaylaştıracağı böylece gereksiz rezeksiyonları ortadan kaldıracığı ileri sürülmektedir^{8.10}.

Bizim olgumuzda yapılan ultrasaund ve CT incelemelerinde herhangi bir patolojik bulgu saptanamadı. Ancak literatürde de bildirildiği gibi eğer klinik tanı uyuyorsa operasyona başvurulmalıdır. Nitekim bizim olgumuzda da hastanın kliniği ve serum insülin düzeyleri ile glisemi arasındaki oran insülinomayı doğruluyordu. Bu yüzden cerrahi girişime karar verildi.

Operasyon sırasında tüm çabalara rağmen insulinomanın yeri saptanamamışsa, adacık hiperplazisi yada erişkinde nesidioblastozis düşünülerek bir distal pankreatektomi yapılır^{1,3}. Kör distal pankreatektomi ile olguların % 50 sinde okkült insulinoma rezeke edilmektedir. Post operatif devrede hipoglisemi devam ederse diazoxide verilir. Reoperasyon yada total pankreatektomi ancak medikal tedavi ile kontrol altına alınamayan olgularda yapılır^{2,3,13}.

KAYNAKLAR

1. WILDER, R.D., ALLON, F.N., POWER, N.H.: Carcinoma of islands of pancreas, hyperinsulinism and hypoglicemia. J.A.M.A., 89: 348, 1927.
2. MINKARI, T., KAFADAR, Y.: Endocrin pankreas tümör cerrahisi: İnsülinoma. Çağdaş Cerrahi Dergisi 1: 228, 1987.
3. HOWLAND, G., CAMPBELL, W.R., MALTBY, H.J. and ROBINSON, W.L.: Dysinsulinism: Convulsions and coma due to islet cell tumor of pancreas with operation and cure. JAMA, 93: 674, 1929.
4. GEDİK, O., SAYEK, İ., RUACAN, Ş., TELATAR, F., ADALAR, N., USMAN, A., AKALIN, S.: Insulinoma. Clinical, diagnostic and therapeutic features of 3 cases. Hacettepe Bulletin of Medicine/Surgery, 15: 13, 1982.
5. BLOODWORTH, J.M.B.: Endocrine Pathology General and Surgical. Second edition. Williams-Wilkins, Baltimore, London, 1982, p. 595.
6. GARDNER, D.L., DODS, T.C.: Human Histology. Third edition. Churchill-Livingstone Edinburg, London and Newyork, 1976, p. 245.
7. STEFFANINI, P., CARBONI, M., PATRASSI, N., BASOLI, A.: B islet cell tumors of the pancreas: Results of a study of 1067 cases. Surgery, 75: 597,
8. KAPLAN, E.I., ARGANINI, M., KANG, S.J.: Diagnosis and treatment of hypoglycemic disorders. SCNA, 67: 395, 1987.
9. KAPLAN, E.L., RUBENSTEIN, A.H., EVANS, R.T. et al.: Calcium infusion. A new provocative test for insulinomas. Ann. Surg., 190: 501, 1979.
10. KAPLAN, E.L. and LEE, C.H.: Recent advances in the diagnosis and treatment of insulinomas. SCNA, 59: 119, 1979.
11. FULTON, R.E., SHEEDY, P.F., MCILRATH, D.C. et al.: Preoperative localization of insulin producing tumors of the pancreas. Am. J. Roentgenol., 123: 867, 1975.
12. INGEMANSSON, E., KUHL, C., LAVSSON, L.I., LUNDERQUIST, A., LUNDQUIST, I.: Localization of insulinomas and islet cell hyperplasias by pancreatic vein catheterization and insulin assay. Surg. Gynecol. Obstet., 146: 725, 1978.
13. HARNESS, J.K., GEELHOED, G.W., THOMPSON, N.W., NISHIYAMA, R.H., FAJANS, S.S., KRAFT, R.O., HOWARD, D.R., CLARK, K.A.: Nesidioblastosis in Adults. A Surgical dilemma. Arch. Surg. 116: 575, 1981.

Yrd. Doç. Dr. Abdullah ZORLUOĞLU
U.Ü. Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı
BURSA