



Yeni Tanı Diyabet ve Derin Ven Trombozu ile Gelen Glukagonoma Olgusu; Olgu Sunumu

New Diagnosis Diabetes and Deep Venous Thrombosis with Glucagonoma Cases; Case Report

İD Tahsin KARAASLAN, İD Cumali KARATOPRAK

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Dahiliye Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Glukagonoma; pankreasın alfa hücrelerinden köken alan, ender rastlanan nöroendokrin tümörlerdendir. Glukagonoma sendromu; ishal, kilo kaybı, stomatit, tromboemboli, diyabet ve nekrotik migratuar eritem ile bilinen paraneoplastik bir antitedir. Çok nadir görülmesi ve az bilinmesi nedeni ile ayırıcı tanıda akla gelmesi zordur. Biz de bilateral derin ven trombozu ve yeni tanı diyabet ile gelen, tanı koymakta zorlandığımız bir hastayı sunmak istedik.

Anahtar Sözcükler: Derin ven trombozu, yeni tanı diyabet, glukagonoma, ishal

ABSTRACT

Glucagonomas; is a rare neuroendocrine tumor originating from alpha cells of the pancreas. Glucagonoma syndrome is a paraneoplastic entity known as diarrhea, weight loss, stomatitis, thrombosis, diabetes, and necrotizing migratory erythema. It is difficult to come to mind in the differential diagnosis with the very rarely seen and little known reason. We also wanted to present a patient with bilateral deep vein thrombosis and a new diagnosis of diabetes that we were difficult to diagnose.

Keywords: Deep ven thrombosis, new diagnosis diabetes, glukagonoma, diarrhea

Giriş

Nöroendokrin tümör (NET); vücudun herhangi bir bölgesinde nöroendokrin sistemden köken alan tümörlerdir. NET'ler ender görülen, çoğunlukla benign seyirli olmakla birlikte agresif seyirli de olabilecek tümörlerdir. Günümüzde NET'ler; pankreatik NET'ler ve diğer NET'ler olarak ikiye ayrılır (1). NET'lerin %60-90'ı gastrointestinal traktus ve pankreatik sistemde ortaya çıkar. Nadiren diğer organlarda (akciğer, sürrenal bez, timus, mesane, over, testis gibi) görülür (2). %90-95'i insülinoma ve gastrinoma olan pankreatik NET'ler tüm NET'lerin %7'sini oluşturur. Glukagonoma pNET'lerin ancak %4'ünü oluşturur (3). Glukagonomaların %80'ni maligndir. Çoğu zaman sporadik olup, %20 olguda genetik olgularla ilişkilidir (MEN1).

Glukagonoma; migratuar nekrotik deri döküntüsü (dermatit), diyabet, depresyon, diyare (4D sendromu), glossit, stomatit, anguler cheilitis ve ciddi kilo kaybı ile prezente olabilir (4). Nadir görülen bir antite olduğundan olguyu sunduk.

Olgu Sunumu

Yetmiş iki yaşında erkek hasta mevcuttur. Halsizlik, iştahsızlık, ishal, bacaklarda şişlik ve kızarıklık ile acile getirilen hastanın serum glikozu 553 mg/dL olması nedeni ile servisimize yatırıldı. Alt ekstremitelerde Doppler ultrasonografide (USG) bilateral akut derin ven trombozu (DVT) ile uyumlu bulundu. İleri yaşta yeni başlayan diyabet ve DVT nedeni ile başta pankreas olmak üzere malignite ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Yapılan tetkiklerde

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Tahsin KARAASLAN, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Dahiliye Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
E-posta: drtkaraaslan@hotmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-1529-1790

Geliş Tarihi/Received: 14.11.2018
Kabul Tarihi/Accepted: 10.03.2019

Atıf: Karaaslan T, Karatoprak C. Yeni Tanı Diyabet ve Derin Ven Trombozu ile Gelen Glukagonoma Olgusu; Olgu Sunumu. Bezmialem Science 2019;7(4):348-51.

©Telif Hakkı 2019 Bezmialem Vakıf Üniversitesi
Bezmialem Science, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

Ca19-9 (655 U/mL) yüksek bulundu. Diğer tetkikleri Tablo 1'de verilmiştir. Batın USG sol böbrek superiyor ve dalak arasında 81*64 mm boyutlarında kitle tespit edildi. Gastroskopi ve kolonoskopide özellik saptanmadı. Batın bilgisayarlı

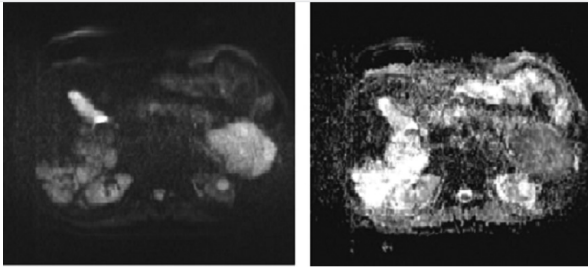
tomografide; dalak lojunda ve anterior pararenal alanda büyüğü 90x67 mm boyutunda ölçülen, homojen kontrastlanan yumuşak doku görünimleri mevcut. Pankreas korpusu superior komşuluğunda 13x10 mm boyutunda ölçülen nodüler

Tablo 1. Hastanın sonuçları

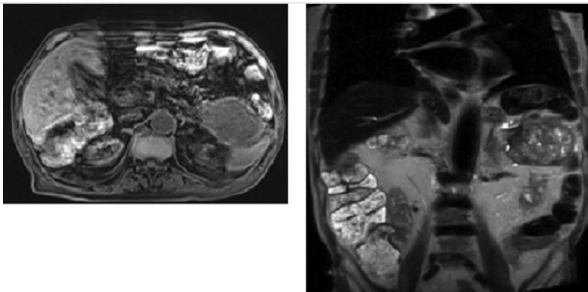
	13.03.2018	31.03.2018	02.04.2018	23.04.2018	Referans değer	
Glukoz	183	500	183	159	70-105	mg/dL
BUN	22	29	84	24,3	8,4-25,7	mg/dL
Kreatinin	0,96	1,46	3	1,07	0,72-1,25	mg/dL
Ürik asit	3,3		11,2	3,3	3,5-7,2	mg/dL
T. Protein	5,3		4,9	5,5	6,2-8,1	gr/dL
Albumin	3,0		2,2	2,7	3,4-4,8	g/dL
AST	29	48	39	11	5-34	U/L
ALT	61	49	50	11	0-55	U/L
ALP	110	157	129		40-150	U/L
GGT	36	34	49		12-64	U/L
LDH	219	498	382	192	125-220	U/L
CK	34		189	15	30-200	U/L
T. Bil	0,50	0,79	0,38	0,42	0,3-1,2	mg/dL
D. Bil	0,17	0,16	0,28	0,20	0-0,5	mg/dL
Amilaz	90		30		20-160	U/L
Lipaz	9		14		8-78	U/L
Kalsiyum	8,2		7,8	6,8	8,4-10,2	mg/dL
Magnezyum	2,27			1,37	1,6-2,6	mg/dL
Fosfor, inorg	2,0			2,1	2,3-4,7	mg/dL
Na	136	134	142	138	135-145	mmol/L
K	4,48	5,17	4,43	3,01	3,5-5,1	mmol/L
Cl	107		112	107	98-107	mmol/L
Folik asit	5,4		5,0		3,1-20,5	ng/mL
B12	503				157-883	pg/mL
Ferritin	620		3397		21,81-274,66	ng/mL
CK-MB			4,3		0-7,2	ng/mL
Troponin I			30		0,40	pg/mL
D-Dimer			4449		0-300	ng/mL
PTH	63		247		15-68,3	pg/mL
CRP	7,2	21	25	5,37	<0,5	mg/dL
Prokalsitonin	0,6		335	2,94	<0,5	ng/mL
ESR	15		71		<20	mm/h
Hb	9,8	9,65		8,55	14,1-17,5	g/dL
Hct	10	30,3		25,7	40-52	%
MCV	87	87		85	80-97	fL
WBC	7500	14900		7540	4,6-10,2	10*3/mL
PLT	158.000	222.000		158.000	142-424	10*3/mL
Glukagon				>500	<209	pg/
TSH	0,26				0,35-4,94	mIU/mL
CEA	3,52				0-5	ng/mL
Ca19-9	655,54				0-37	U/mL
c-peptid	2,82				0,78-5,19	ng/mL

AST: Aspartat transaminaz, ALP: Alkalan fosfataz, ALT: Alanin transaminaz, GGT: Gama-glutamil transpeptidaz, LDH: Laktat dehidrogenaz, CK: Kreatin kinaz, T. Bil: Total bilirubin, D. Bil: Direkt bilirubin, Na: Sodyum, K: Potasyum, Cl: Klor, CK-MB: Kreatin kinaz miyokard izoenzim, PTH: Paratiroid hormon, CRP: C-reaktif protein, ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı, Hb: Hemoglobin, Hct: Hematokrit, MCV: Ortalama eritrosit hacmi, WBC: Beyaz kan hücreleri, PLT: Platelet, TSH: Tiroid uyarıcı hormon, CEA: Karsinoembriyonik antijen

yumuşak doku dansitesi izlenmektedir. Batın manyetik rezonans görüntülemesinde dalak hilus kesiminde 80x65 mm boyutlu ve medyal komşuluğunda 46x40 mm boyutunda ölçülen, dalak parankimi ile farklı intensite özellikleri gösteren solid kitlesel lezyonlar dikkati çekmektedir (Resim 1, 2). Hastada endoskopik US yardımı ile paraaortik alandan iki adet 22 G ile aspirasyon yapılarak yayma ve hücre bloğu hazırlandı. Karaciğerde 50 mm kistten aspirasyon yapıp, karsinoembriyonik antijen (CEA), amilaz ve sitoloji gönderildi. Kist sıvısında amilaz 15, CEA 0,9 ng/mL bulundu. Hastanın tedavisi düzenlenip, glisemik regülasyon sağlandıktan sonra biyopsi sonuçları ayaktan takip edilmek üzere taburcu edildi. Ancak on iki gün sonra genel durumunda kötüleşme ve ayaklarında şişlik olması nedeniyle acile gelen hasta tekrar servise yatırıldı. Hastanın önceki biyopsi sonucu; “ince kromotinli nöroendokrin hücre grupları” olarak geldi. Bu sırada ishal ve alt ekstremitesinde döküntüleri gelişen (Resim 3) hastada glukagonoma olabileceği düşünüldü. Serum glukagon >500 pg/mL (N<209 pg/mL) olarak geldi. Hastaya cerrahi tarafından operasyon önerildi, ancak hasta ve yakınları bu öneriyi kabul etmediler. Onkoloji tarafından, 28 günde bir yapılmak üzere lanreotid başlandı. Günler içinde insülin ihtiyacı azaldı. Hasta lanreotid, glarjin insülin ve coumadin tedavisi ile genel dahiliye



Resim 1. Batın MR görüntüsü 1



Resim 2. Batın MR görüntüsü 2



Resim 3. AH ekstremiteleri deri döküntüsü

ve onkoloji polikliniklerinde halen izlenmektedir. Hastanın kendisinden onam alınmıştır.

Tartışma

NET sıklığı milyonda iki olup, tüm kanserlerin %0,5'ini oluşturur. NET'ler diğer solid organ kanserleriyle beraber bulunabileceği unutulmamalıdır. Gastrointestinal kanal vücuttaki en büyük nöroendokrin sistemdir ve nöroendokrin tümörler sıklıkla burada lokalize olurlar. Gastroenteropankreatik NET (GEP-NET) hücreleri fenotipik olarak benzedikleri diffüz endokrin sistem hücrelerinden kaynaklanırlar. Bu tümörler nöral hücrelerle ilişkili sinaptofizin, nöron spesifik enolaz (NSE) ve kromogranin A gibi proteinleri eksprese ettiklerinden dolayı Nöroendokrin ismi ile anılırlar. NET'lerin %65'i gastrointestinal sistemde, %25'i akciğerlerde, kalanı ise diğer endokrin dokularda görülür. Klinik bulgular NET'lerin lokasyonu ve salgıladığı hormona göre değişir. Kan glukagon düzeyinin yüksekliği ile teşhis konur. Chromogranin-A (CgA) düzeyi, 5-HIAA, CA19-9 ve CEA düzeylerinin ölçülmesi tanı desteklenir. CgA %80 duyarlılık %90 özgüllüğe sahip olup tanısal değeri 5-HIAA, NSE ve pankreatik polipeptitten daha iyidir. Plazma NSE; %85 özgüllük ve %70 duyarlılık ile kötü differansiye NET'leri tanımlar (5). İyi diferansiye NET'lerde mitoz oranı ve ki-67 indeksi %2'nin altında olup, nekroz görülmezken, kötü diferansiye grupta bu oranlar %10'un üzerine çıkmakta ve nekroz görülebilmektedir (6). Pankreatik NET'ler ayrıca salgıladıkları hormonlara göre de sınıflandırılır ve insülinoma, gastrinoma, glukagonoma, VIPoma olarak adlandırılırlar. Ayrıca hastalığın yayılım düzeyine göre de lokal, bölgesel ve uzak yayılım şeklinde sınıflandırılabilir. NET'ler 2 cm'nin altında metastazla ortaya çıkabilirler. Keza tanı esnasında metastaz oranı %50'lerde bulunmuştur (7). Metastaz oranını tümörün köken aldığı organ belirlemektedir. Glukagonomalar %85 oranında distal pankreasta yerleşim gösterirler. Bizim olgumuzda kilo kaybı, anemi ve DVT'nin olması tetkiklerinde Ca19-9'un yüksek bulunması (8) nedeniyle ön planda gastrointestinal sistem malignitesi düşünülerek tetkik edildi. Batın görüntülemelerde dalak böbrek arasındaki lojda kitle görülmesi üzerine endoultrasonografi altında biyopsi alındı. Bu arada glisemik regülasyon için bazal-bolus insülin tedavisi ve DVT için coumadin tedavisi yapıldı. Hasta stabilize olduktan sonra ayaktan takip edilmek üzere taburcu edildi. Daha sonra hasta genel durum kötüleşmesi üzerine acile tekrar getirildi. Bu arada hastada ishal ve sağ bacakta nekrotik olmayan eritematöz deri döküntüsü ilave oldu. Daha evvel alınan biyopside immünohistokimyasal çalışmada kromogranin (+), sinaptofizin (+), pansitokeratin (+), lökosit komon antijen (-), ki 67 indeksi %1'den az bulundu. Bulgular NET (Grade 1) ile uyumlu olarak değerlendirildi. Tanıyı desteklemek için gönderilen glukagon düzeyi anlamlı yüksek bulundu (9). Hastaya cerrahi girişim planlandı, ancak kabul edilmedi. Onkoloji ile yapılan konsültasyon sonucu lanreotid tedavisi planlandı (10). Tedavi sonrası genel durumu toparladı, glisemik regülasyon sağlandı. Hasta onkoloji ve genel dahiliye polikliniğimizde takip edilmek üzere taburcu edildi.

Yeni tanı diyabet ve DVT ile gelen, eritematöz deri lezyonları, ishal ve batin içinde kitle ile seyreden olgularda akla glukagonoma da gelmeli ve buna yönelik tetkiklerin yapılması gerektiğini vurgulamak istedik.

Etik

Hasta Onayı: Hastanın kendisinden onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: T.K., C.K., Dizayn: T.K., C.K., Veri Toplama veya İşleme: T.K., C.K., Analiz veya Yorumlama: T.K., C.K., Literatür Arama: T.K., C.K., Yazan: T.K., C.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Filik L. Nöroendokrin Tümörler. Güncel Gastroenteroloji 2012;16:133-5.
2. Yalçın K, Uraççı Z, Beştaş R, Uçmak F. Diffüz karaciğer metastazı ile başvuran bir hastada fonksiyonel olmayan nöroendokrin tümör: olgu sunumu. Akademik Gastroenteroloji Dergisi 2010;9:27-31.
3. Lawrence B, Gustafsson BI, Chan A, Svejda B, Kidd M, Modlin IM. The epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America 2011;40:1-18.
4. Povoski SP, Zaman SA, Ducatman BS, McFadden DW. Dermatitis, glossitis, stomatitis, cheilitis, anemia and weight loss: a classic presentation of pancreatic glucagonoma. W V Med J 2002;98:12-4.
5. Nobels FR, Kwekkeboom DJ, Coopmans W, Schoenmakers HHC, Lindemas J, Herder WWD, et al. Chromogranin A as serum marker for neuroendocrine neoplasia: comparison with neuron-specific enolase and the alpha-subunit of glycoprotein hormones. J Clin Endocrinol Metab 1997;82:2622-8.
6. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, et al. One hundred years after carcinoid: epidemiology and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in United States. J Clin Oncol 2008;26:3063-72.
7. Borka K. Clinicopathological characterization of gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors. Magy Onkol 2018;62:90-7.
8. Han X, Wang D, Kuang T, Rong Y, Lou W. Glucagonoma syndrome: report of one case. Transl Gastroenterol Hepatol 2016;1:70.
9. Anne Couvelard, Olivia Hentic. Glucagonoma. In: Stefano LR, Fausto S, editors. Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms: Practical Approach to Diagnosis, Classification, and Therapy. Springer International Publishing: Switzerland; 2015.pp.81-7.
10. Zeng J, Wang B, Ma D, Li F. Glucagonoma syndrome: diagnosis and treatment. J Am Acad Dermatol 2003;48:297-8.