



GLUKAGONOMA :OLGU SUNUMU

GLUCAGONOMA : A CASE REPORT

Pınar ALARSLAN¹
Zuhal BAŞKAN¹

Ahmet YILDIRIM¹
Gülten SOP¹

Doğan ÖZKAN¹

Tarik SALMAN¹

Ahmet AYKAS²

¹SSK İzmir Eğitim Hastanesi 3. İç Hastalıkları Kliniği, İzmir

²SSK İzmir Eğitim Hastanesi 3. Cerrahi Kliniği, İzmir

Anahtar Sözcükler: glukagonoma, diabetes mellitus, nekrotik migratuar eritem

Key Words: glucagonoma, diabetes mellitus, necrolytic migratory erythema

ÖZET

Glukagonoma sendromu, nekrotik migratuar eritem, diabetes mellitus, kilo kaybı, anemi, stomatit, tromboembolizm, gastrointestinal- nöropsikiyatrik bozukluklarla karakterize, pankreasın alfa hücrelerinden kaynaklanan paraneoplastik bir fenomendir. Bu yazıda glukagonomalı bir olgu sunulurken sendromla ilgili literatür de gözden geçirilmiştir.

SUMMARY

Glucagonoma syndrome is a paraneoplastic phenomenon characterized by alpha celi pancreatic tumor; necrolytic migratory erythema, diabetes, weight loss, anemia, stomatitis, thromboembolism and gastrointestinal-neuropsychiatric disturbances. We presented a case of glucagonoma and reviewed the literature on this syndrome.

GİRİŞ

Glukagonoma sendromu ilk kez 1942 yılında dermatologlar tarafından tanımlanmıştır (1). 2. kromozomda bir polipeptid olarak kodlanan preproglukagon geninden pankreasta glukagon meydana gelmektedir. Büyük oranda glisentin'den meydana gelen glukagon günümüzde enteroglukagon olarak da bilinmektedir. Glukagonoma, pankreas adacık A2 hücrelerinden kaynaklanır (2). Tümör %39 oranında pankreas kuyruk kısmında yerleşmektedir, daha az oranda pankreas başı ve gövdesinde görülür. Tümör %25 benign karakterde olup %75 olguda da tanı anında metastazlar saptanmıştır. Metastazları sıklıkla karaciğer, lenf nodu, adrenal bez ve vertebralara olmaktadır. İnsidens 1/20000 olup 20-70 yaşlarında kadınlarda daha sıktır. Tümör hücreleri glukagon yanında pankreatik polipeptid, insülin, somatostatin ve gastrin gibi hormonlar

salgılayabilir. %20 olguda MEN-1'in bir parçası olarak görülebilmektedir.

Diğer adacık hücre tümörlerine benzer şekilde glukagonomalar da yavaş büyümekte ve kronik bir seyir göstermektedirler. Diabetes mellitus ve nekrotik migratuar eritem gibi cilt lezyonları tanıdan aylar, yıllarca öncesinde var olabilir. Bizde üç yıl önce diabet tanısı alan ve son 3 aydır da deri lezyonları nedeniyle dermatologlar tarafından izlenen olgumuzu nadir görülmesi nedeniyle yayınlamayı düşündük.

OLGU

Ş.Ö. 42 yaşında, kadın hasta; 1.5 aydır süregelen bacaklarında, sırtında yara, ayaklarında şişlik, kilo kaybı, halsizlik, saç dökülmesi şikayetleri üzerine Denizli'de dermatolog tarafından izlenip tedavi edilmiştir. Yapılan tedaviye rağmen şikayetleri geçmeyen ve lezyonlarda dü-

Yazışma adresi: Pınar Alarслан, SSK İzmir Eğitim Hastanesi 3. İç Hastalıkları Kliniği, İzmir

Makalenin geliş tarihi: 15. 02. 2002 ; kabul tarihi: 18. 12. 2002

zelme olmayan hasta, vaskülit ön tanısı ile sevkedilip hastanemize yatırılmıştır. Üç yıldır diabeti olan hasta son 2 yıldır insülin kullanmaktadır. Fizik bakıda; TA:80/60 mmHg ateş:37 C, nabız :100/dak, ağız köşelerinde cheliitis, her iki alt ekstremitte, perine, sırt ve kollarda etrafı hiperemik nekrotik enfekte cilt lezyonları, sol bacakta ödem ve ısı artımı dışında diğer sistem bakışı normaldir (Resim 1).



Şekil 1. Nekrolitik Migratuvar Eritem

Laboratuvar bulguları; sed:15mm/saat, lok:144007mm³, Hb:9 gr, Ht:%27 tromb:230000/mm³, ferritin:65 ng/dL, AKŞ:146 mg/dL üre:25 mg/dL, kreatinin:0.5 mg/dL, SGOT:31U/L, SGPT:67 U/L, T. BİLO.3 mg/dL, albumin:2.9 gr/dL, total protein:5.5 gr/dL, globulin:2.6 gr/dL, LDH:146U/L saptanmıştır ve diğer biokimyasal parametreler normaldir. Periferik yaymada eritrositler normokrom normositer, trombositler yeterli ve formülde sola kayma saptandı. Tele, EKG normal olarak değerlendirilmiştir. Yapılan tüm batın USG, BT ve MRG 'de karaciğerde multipl kitle lezyonu, dalak hilusu düzeyinde anteriorda, mide fundusu posterolateralinde 3x6 cm çapta heterojen iç yapıli kitle lezyonu saptanmıştır. Bilateral alt ekstremitte venöz dopler USG de; sol derin, yüzeye!, femoral ve popliteal venlerde subakut dönemde rekanalize tromboz tespit edilmiştir. Tümörün histopatolojik tanısı için cerrahi konsültasyon sonucu hasta operasyona alınarak distal pankreatektomi ve splenektomi yapılmıştır. Operasyon sırasında pankreas kuyruğu ile splenik hilüs bileşkesinde saptanan 10x16 cm'lik tümöral kitle çıkarılmıştır. Kitlenin histopatolojik bakısında kesitlerde dalak kapsülü ve pankreas dokusundan fibröz doku ile ayrılan ve nodüler gelişim gösteren tümör dokusu izlenmiş ve tümörde solid adalar, tabakalar, kordonlar, trabeküller, tübül yapıları ve kribriform patern varlığı dikkat çekmiştir. Tümör hücreleri

nispeten üniform özellikte, santral nükleuslu, geniş asidofil sitoplazmalı, oval veya yuvarlak şekillidir. Çevre yağ dokuda bir alanda satellit tümör nodülü saptanmıştır. Bu bulgularla endokrin tümör olarak rapor edilmiştir. Bu klinik ve laboratuvar bulguları ile olgunun glukagonoma olabileceği düşünülmüştür ancak glukagon seviyesinin yaptığımız araştırmalar sonunda hiçbir merkezde bakılmadığını saptanmıştır. Hastanın cerrahi sonrası 7. günde cilt lezyonlarında ve sol alt ekstremitedeki venöz trombozda belirgin regresyon saptanmıştır. Daha önce den günde 20 ünite orta etkili insülin kullanan hastanın insülin ihtiyacı ortadan kalkmış ve karaciğer metastazi olan olguya operasyon sonrası 15. günde uzun etkili somatostatin analogu tedavisi başlanmıştır. Olgunun 6. aylık takip ve tedavi sonrası kontrolünde batın BT'de nüks kitle tespit edilmemiştir ve karaciğerdeki metastatik lezyonlarda belirgin gerileme saptanmıştır. Bir yıllık kontrol muayenesi sonucu batın BT'de yeni kitle tespit edilmemiş ve karaciğerdeki metastatik lezyonlarda artma saptanmamıştır. Cilt lezyonları yoktur ve diyabeti regüle bulunmuştur. Hasta halen Sandostatin LAR 20 mg/4 haftada bir kullanmaktadır.

TARTIŞMA

Glukagonoma sendromu daha çok dermatologlar tarafından tanımlanmıştır. Olgularda cilt lezyonları predominanttır, Karakteristik olarak %72 olguda nekrolitik migratuvar eritemli lezyonlar görülmektedir (3-5). Bu lezyonlar genellikle perine, bacak ve baldırlarda yerleşmekte olup büllöz forma ilerleme eğilimindedirler ve pigmentasyon bırakarak iyileşirler. Olgumuzda cilt lezyonları ön planda olup, periferden vaskülit düşünülerek kliniğimize sevk edilmiştir. Lezyonlar her iki bacak, perine ve sırt bölgesinde olup, nekrolitik migratuvar eritem tarzında idi ve alt ekstremitelerde venöz tromboz mevcuttu. Cilt bulguları sekonder enfeksiyona zemin hazırlar ve kandidiazis bu olgularda sık görülür (6,7). Bu cilt lezyonları; plazma glukagon düzeyinin yükselmesi yanında plazma aminoasid ve çinko düzeylerinde azalmaya bağlı olarak da ortaya da çıkabilir (8,9). Tümör tam olarak rezeke edildiğinde ve plazma glukagon düzeyleri normale döndüğünde saç ve deri lezyonları kaybolabilir (6,10). Glukagon düzeylerindeki yükselme aminoasid azotunun üre azotuna dönüşümünü artırmakta bu da kan aminoasid konsantrasyonunun azalmasıyla sonuçlanmaktadır. Artmış protein katabolizması sonucunda kilo kaybı ve vücut kitle indeksinde azalma meydana gelmektedir (11). Glukagonun glukojenolitik ve glukoneojenik etkisi ile hafif bir hiperglisemi meydana gelir. Bu da diyet ve oral antidiabetiklerle tedavi edilir.

Glukagonomanın diğer klinik görünümleri arasında; anoreksia nervosa, stomatit, glossit, angüler cheliitis, venöz tromboz, kilo kaybı, anemi, psikiyatrik değişiklikler

(depresyon), tırnak distrofisi, vulvovaginitis sayılabilir (12). Sunulan olguda anguier cheliitis ve venöz tromboz saptanmıştır ve olguda anoreksi mevcut olup beslenmesi yeterli bulunmamıştır. Glukagonomalı olgularda vizuel skotomlar ve görme keskinliğinde değişikliklerde bildirilmiştir. Bazı olgularda glukagonun ince barsak sekretuar etkisine bağlı olarak diyare ön planda olabilir (13). Olgumuzda üç yıl öncesinden beri diabetes mellitus saptanmış olup günde 20 ünite orta etkili insülin kullanılmaktaydı, İki aydan beri de cilt lezyonları ortaya çıkmıştı. Glukagonoma laboratuvar bulguları arasında; hiperglisemi, hipoaminoasidemi, normositer normokrom anemi ve sedimantasyon yüksekliği vardır. Glukagonomalı olgularda tanı plazma glukagon düzeyi yüksekliği ve tümör kitlesinin görüntüleme yöntemleriyle gösterilmesiyle konmaktadır. Ancak plazma glukagon düzeyi, diabetes mellitus, travma, pankreatit ve diğer stres (yanık AMİ vs) durumlarında da artabilir. Tümör kitlesinin görünülmesinde arteriografi, CT, MRG kullanılabilir (14,15). Olgularda plazma glisentin konsantrasyonunun yüksek titrede saptanması önemli bir belirleyicidir. Tümör görüntüleme yöntemleri ile lokalize edildikten sonra metastazları saptansa bile cerrahi olarak çıkarılmalıdır.

Dakarbazin, streptozosin, 5 Fluourasil tümörü çıkarılmayan olgularda palyatif olarak kullanılan ajanlardır. Son yıllarda uzun etkili somatostatin analogu olan sandostatatinin, tümör hücre kültürlerinden spontan glukagon salınımını inhibe ettiği bildirilmiştir. Somatostatin glukagonomalı olgularda semptomları kontrol altına almakta ve alevlenmeleri engellemektedir. Pretrombotik bir hastalık olduğu için hastalara asetil salisilik asit de verilmelidir (16). Sunulan olguya 3 gün süreyle somatostatin günde 2 doz 0,1 mikrogram SC olmak üzere uygulanmış, sonra tedaviye ayda bir 10 mg uzun etkili somatostatin analogu ile devam edilmiştir. Olgunun 6. ay ve daha sonra 12. aydaki kontrollerinde diabetinin diyetle regüle olduğu saptanmıştır. Batın BT'de nüks kitle tespit edilmemiş ancak karaciğerdeki metastatik lezyonlarda belirgin gerileme izlenmesine rağmen tamamen kaybolmamıştır. Cilt bulguları ise tamamen düzelmiştir.

Sonuç olarak nekrotik migratuar eritem gibi cilt lezyonları ve diabeti olan olgularda glukagonoma düşünülmesi gereken bir sendrom olmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Wilson JD, Fasten DW, Textbook of Williams Endocrinology, Fifth Edition, W.B.Saunders Company, Philadelphia. 1992, 32:1569.
2. Greenspen FS, Godre RG. Basic Clinical Endocrinology. Sixth Edition. Mc Graw Hill. New York. 1992;17; 617.
3. Sweet RD. Dermatitis specifically associated with a tumor of pancreatic alpha cells. Br J Dermatol ,1974;90:301-8.
4. Wilkinson AS. Necrolytic migratory erythema with carcinoma of the pancreas. Trans St John's Hosp Dermatol Soc 1973;59:244-50.
5. Bloom SR, Polak JM. Glucagonoma Syndrome, Am J Med. 1987; 82:25-36.
6. Binnick AN, Spencer SK, Dennison WL, et al: Glucagonoma Syndrome, Report of two cases and literature review. Arch Dermatol 1997;113:749-54.
7. Stacpoole PW. The glucagonoma syndrome clinical features, diagnosis and treatment. Endocrinol Rev , 1997; 2:347-61.
8. Mallinson CN, Bloom SR, Warin AP. A glucagonoma syndrome. Lancet 1974; 2:1-5.
9. Wood SM, Polak JM, Bloom SR. Glucagonoma syndrome In: Lefebvre PJ ed. Handbook of Experimental Pharmacology. Vol 66 part:2. Glucagon. Stuttgart. Springer-Verlag, 1983; 411-30.
10. Higgins GA, Recont L, Fiscman AB. The glucagonoma syndrome: surgically curable diabetes. Am J Surg 1979; 137:142-148
11. Almdal TP, Heindorff H, Bordram L et al: Increased amino acid clearance and urea synthesis in a patient with glucagonoma. Gut 1990; 31:946-48.
12. Chastain MA. The glucagonoma syndrome : a review of its features and discussion perspectives. Am J Med Sci 2001; 21(5);396-20.
13. Hicks T, Turnberg LA. Influence of glucagon on the human jejunum. Gastroenterology 1974; 67:1114-18.
14. Santargelo WC, Unger RH, Orci L et al. Somatostatin analogue- induced remission of necrolytic migratory erythema without changes in plasma glucagon concentrations. Pancreas 1986; 1:464-69.
15. Nishiguchi S, Shiami S, Ishizu H. A case of glucagonoma with high uptake on F-18 fluorodeoxyglucose PET. Ann Nucl Med 2001; 15(3): 259-62.
16. Brentjens R, Soltz L. Islet cell tumors of the pancreas the medical oncologist's perspectives. Surg Clin North Am 2001 ;81 (3); 527-42.