

Hipoglisemi ile prezente olan hepatoselüler karsinom olgusu

A case of hepatocellular carcinoma presented with hypoglycemia

Nida Uyar¹, Mehmet Ali Eren¹, Ahmet Uyanıkoğlu², Merve Tatlıgün³,
Tevfik Sabuncu¹

¹Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

²Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

³Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

ORCID ID: NU 0000-0002-5904-8178
MAE 0000-0002-3588-2256
AU 0000-0003-4881-5244
MT 0000-0001-6329-3662
TS 0000-0001-6504-5355

Gönderim Tarihi: 23 Aralık 2020, Kabul Tarihi: 29 Mart 2021

İletişim: Nida Uyar
Harran Üniversitesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı,
Şanlıurfa, Türkiye
e-mail: drnida3327@gmail.com

ÖZET

Hipoglisemi birçok nedene bağlı gelişebilmektedir ve bu nedenler arasında maligniteler de yer almaktadır. Sıklıkla adacık hücre malignitelerinde gözlenmekle birlikte hepatoselüler karsinom gibi malignitelerde de hipoglisemi gözlenebilmektedir. Dirençli hipoglisemi ile başvuran ve muayenesinde splenomegali tespit edilen olgumuzun batin ultrasonografisi ve dinamik magnetik rezonans görüntülemesinde multifokal hepatoselüler karsinom saptanmıştır. Bu yazıda, hipoglisemi ile prezente olan hepatoselüler karsinomlu orta yaş erkek hasta sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Hepatoselüler karsinom, hipoglisemi, splenomegali

SUMMARY

Hypoglycemia can develop due to many reasons such as malignancies. Although it is frequently observed in islet cell malignancies, hypoglycemia can also be observed in other malignancies such as hepatocellular carcinoma. In our case, who presented with resistant hypoglycemia and had a splenomegaly on examination, multifocal hepatocellular carcinoma was detected with abdominal ultrasonography and dynamic magnetic resonance imaging. In this article, a middle-aged male patient with hepatocellular carcinoma who presented with hypoglycemia is presented.

Keywords: Hepatocellular carcinoma, hypoglycemia, splenomegaly

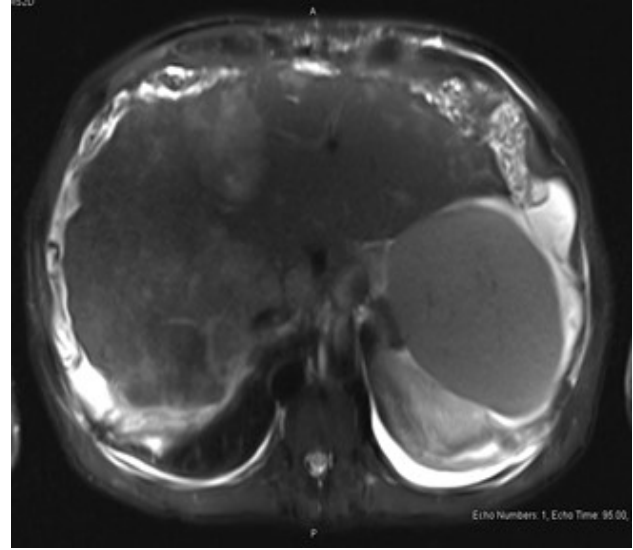
GİRİŞ

Hipoglisemi genellikle adacık hücre malignitelerinde gözlenmekle birlikte adacık hücre dışı malignitelerde de gözlenebilmektedir. Adacık hücre dışı malignitelere bağlı hipoglisemilerin %45'inden mezenkimal tümörler, %23'ünden ise hepatoselüler karsinom (HSK) sorumlu bulunmuştur (1). HSK, karaciğerin primer tümörü olup genellikle hepatit virüsleri başta olmak üzere birçok nedene bağlı gelişen siroz sonrası oluşmaktadır. HSK tanılı; özellikle tümör büyüklüğünün 10 cm'den büyük ve alfa-fetoprotein (AFP) değerlerinin 400 ng/dL'den yüksek olduğu vakalarda hipoglisemi, eritrositoz, hiperkalsemi ve şiddetli sulu diyare gibi paraneoplastik sendromlar gelişebilir ve sıklıkla kötü prognoz ile ilişkilidir (2,3). HSK tanılı hastalarda hipogliseminin % 4-27 oranında gözleendiği rapor edilmiştir. HSK hastaları başlangıç semptomu olarak genellikle karın ağrısı, distansiyon, sarılık, kilo kaybı ile başvurur. Klinik prezantasyonu hipoglisemi olan nadir olgular bildirilmiştir (4). Başlangıç bulgusu hipoglisemi olan ve HSK tanısı konulan olgu sunulmuştur.

OLGU

62 yaşında erkek hasta Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisine şuur kaybı şikayeti ile getirildi. Bilinen sistemik hastalığı olmayan hastanın acil serviste bakılan kan glukoz düzeyi 52 mg/dL olarak saptandı. Hastaya damar yolu açılıp tetkik için kan alındıktan hemen sonra intravenöz dextroz tedavisi uygulandı. İnfüzyon tedavisi sonrası şuurunu düzelen hastanın benzer şikayetlerinin daha önce de olduğu, bazen bu duruma kasılmaların eşlik ettiği öğrenildi. Hasta bu şikayetlerinin bir şeyler yedikten sonra düzeldiğini ifade etti. Takiplerinde dextroz infüzyonuna ara verildiğinde tekrar şuur bulanıklığı gelişen ve glukoz seviyeleri 49 mg/dL'a düştüğü tespit edilen hasta persistan hipoglisemi nedeniyle ile dextroz infüzyonu uygulanmak ve etiyoloji araştırılmak üzere endokrinoloji servisine yatırıldı. Fizik muayenesinde kaşektik görünümde, batın distandü, traube kapalı, splenomegali ve batında grade 2 asit tespit edildi. Hastanın tetkiklerinde hemoglobin (Hb): 11 g/dL (normal: 12-18 g/dL), trombosit: $197 \times 10^3/uL$ (normal: $142-424 \times 10^3/uL$), beyaz küre: $8,180 \times 10^3/uL$ (normal: $3.7-10.1 \times 10^3/uL$), gama glutamiltransferaz (GGT): 343 U/L (normal: 12-64 U/L), alkalenfosfataz (ALP): 339 U/L (normal: 40-150 U/L), total bilirubin: 1.4 mg/dL (normal: 0.2-1.2 mg/dL), direkt bilirubin: 0.6 mg/dL (normal: 0.1-0.5 mg/dL), albümin: 2.9 g/dL (normal: 3.2-5.4 g/dL), kalsiyum: 7.9 mg/dL (normal: 8.4-10.2 mg/dL) olarak saptandı. Diğer biyokimyasal verileri ve kanama testleri normaldi. Hastanın glukoz seviyesi 49 mg/dl iken ölçülen insülin düzeyleri $< 2 uIU/mL$ (normal: 9.3- 23.1 uIU/mL), C-peptid düzeyi ise 0.6 ng/mL (normal: 0.9-7,1 ng/mL), kortizol 10.2 mg/dL saptandı. Batın ultrasonografi incelemesinde;

kronik karaciğer hastalığı ile uyumlu olacak şekilde karaciğer parankiminin heterojen ve konturlarının düzensiz görünümde olduğu ve karaciğer sağ lob-sol lob oranının sol lob lehine arttığı tespit edildi. Ayrıca dalak boyutu yaklaşık 197 mm ölçüldü ve batın içi tüm kadranlarda serbest masif sıvı izlendi. Asit sıvısından örneklem yapıldı ve portal hipertansif tipte asit olduğu tespit edildi. Özofagogastroduodenoskopi incelemesi ile grade 2 özofagus varisi ve portal hipertansif gastropati saptandı. AFP düzeyi 12617 ng/ml (normal: 0-8.1 ng/dl) ve viral serolojisi negatif saptandı. Dinamik magnetik rezonans görüntülemesinde karaciğer parankiminde büyüğü sağ lobda posterior segmentlerde ölçülebilen en geniş aksiyal boyutu yaklaşık 114x105 mm boyutlarında çok sayıda T2 hiperintens, T1 heterojen hipointens, diffüzyon kısıtlanması gösteren dinamik kontrastlı serilerde heterojen yoğun kontrast tutulumu gösteren lobüle konturlu kitlesel lezyonlar izlendi (Şekil-1). Hastaya dekompanse kriptojenik karaciğer sirozu (CHILD-PUGH B (skor 8) ve MELD skoru 7) ve siroz zemininde gelişmiş multifokal HSK tanısı konuldu. Hastanın mevcut görüntüleme yöntemleri ve yüksek AFP düzeyi HSK ile uyumlu olması nedeniyle hastaya biopsi yapılmadı. Hasta sorafenib veya trans arteriyel kemoembolizasyon açısından değerlendirilmek üzere ileri bir merkeze sevk edildi.



Şekil 1. Multifokal HSK

TARTIŞMA

Paraneoplastik hipoglisemi genellikle adacık hücre malignitelerinde sık görülmekle birlikte adacık hücre dışı malignitelerde de görülebilen ciddi bir komplikasyondur. Adacık hücre dışı malignitelerde gelişen hipoglisemi patofizyolojik olarak ikiye ayrılır. Tip A zayıflamış glikojen depoları ve azalmış glukoneogenezi olan hastalarda yüksek glukoz kullanımı ile karakterizedir. Bu tipi tümör yükü büyük ve hepatik yıkımın yaygın olduğu HSK'nın

geç dönemlerinde sıklıkla görülür (5). Bu hastalarda kan glukoz seviyelerinin glukoneogenez ve glikojenoliz yoluyla hepatik düzenlenmesi önemli ölçüde bozulur. Bu hastalarda düşük insülin ve C-peptid, yüksek glukagon ve kontraregüler hormon seviyesi saptanır (6). Bizim hastamızda da glukoz seviyesi düşük iken ölçülen insülin ve C-peptid düzeyleri düşük saptanmıştır.

Tip B'de ise kusurlu hepatositler nedeni ile metabolizması azalan, tümör hücrelerinden üretimi artan pro-insülin büyüme faktörü 2 (IGF 2) hipoglisemiden sorumludur. Bu kusurlu pro-IGF2 daha küçüktür, kılcak zarları daha kolay geçer ve vücutta normal IGF 2'den daha fazla insülin reseptörü uyarır. Bu tip, karaciğer hastalığının erken döneminde meydana gelebilir. Ciddi ve persistan hipoglisemi ile karakterizedir (7-8). Bizim hastamızda da değişen dozlarda sürekli dextroz infüzyonu verilmesine rağmen glisemik kontrol sağlanamadı. Hastamızda klinik olarak persistan hipoglisemi olması nedeni ile ön planda Tip B olabileceği düşünüldü. Ancak tümör yükünün fazla olması ve CHILD-PUGH B olması yönüyle de Tip A ile uyumlu görünmekteydi.

Paraneoplastik hipoglisemilerde esas tedavi altta yatan malignitenin tedavi edilmesine dayanır ve cerrahi rezeksiyon en etkili tedavi seçeneğidir (9). Ancak bizim hastamızda olduğu gibi rezeksiyon şansını yitiren ilerlemiş hastalıklarda kemoterapi, embolizasyon ve radyoterapi tümör yükünü azaltarak etkili olan diğer tedavi yöntemidir (10).

Sık beslenme, parenteral dekstroze infüzyonu, kortikosteroidler, glukagon ve büyüme hormonu değişik derecelerde başarı ile hipogliseminin tedavisinde kullanılmıştır (11). Biz de hastamıza parenteral dekstroze infüzyonu uygulayarak, altta yatan HSK tedavisine başlanmasına kadar geçen sürede hipoglisemiden kaynaklanabilecek komplikasyonları engellemiş olduk. Sonuç olarak, hipoglisemi ile gelen hastalarda sık görülen nedenlerin yanı sıra bizim hastamızda olduğu gibi altta yatan HSK gibi kanserlere bağlı paraneoplastik hipoglisemi mutlaka akla gelmelidir. Hipoglisemi hastalarında ayrıntılı fizik muayene ve detaylı anamnez etiyolojinin belirlenmesinde önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Kahn CR. The riddle of tumour hypoglycaemia revisited. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980;9:335-360.
2. Luo JC, Hwang SJ, Wu JC, Lai CR, Li CP, Chang FY, et al. Clinical characteristics and prognosis of hepatocellular carcinoma patients with paraneoplastic syndromes. *Hepatogastroenterology.* 2002;49:1315-1319.
3. Saigal S, Nandeesh HP, Malhotra V, Sarin SK. A case of hepatocellular carcinoma associated with trouble some hypoglycemia: management by cytoreduction using percutaneous ethanol injection. *Am J Gastroenterol.* 1998;93:1380-1381.
4. Tangkijvanich P, Thong-Ngam D, Kullavanijaya P, Suwangool P. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma

in a Thai man who presented with hypoglycemia: case report and review of literature. *J MedAssocThai.* 2000;83:809.

5. Bodnar TW, Acevedo MJ, Pietropaolo M. Management of non-islet-cell tumor hypoglycemia: a clinical review. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2014;99(3):713-722.
6. Marks V, Teale JD. Tumours producing hypoglycaemia. *Endocrine-Related Cancer.* 1998;5:111-129.
7. Nikeghbalian S, Bananzadeh A, Yarmohammadi H. Hypoglycemia, the first presenting sign of hepatocellular carcinoma. *Saudi Medical Journal.* 2006;27(3):387-388.
8. Yeung RT. Hypoglycaemia in hepatocellular carcinoma: a review. *Hong Kong Medica lJournal.* 1997;3:297-301.
9. Kalebi AY, Hale MJ, Wong ML, Hoffman T, Murray J. Surgically cured hypoglycemia secondary to pleural solitary fibrous tumour: case report and up date review on the Doege-Potter syndrome. *J Cardiothorac Surg.* 2009;4:45.
10. Le Roith D. Tumor-induced hypoglycemia. *N Engl J Med.* 1999;341:757-758.
11. Hoff AO, Vassilopoulou-Sellin R. The role of glucagon administration in the diagnosis and treatment of patients with tumor hypoglycemia. *Cancer* 1998;82:1585-1592.