

Akromegalinin Nadir Bir Prezantasyonu: Diyabetik Ketoasidoz

An Unusual Presentation Of Acromegaly: Diabetic Ketoacidosis

Nilüfer Merve ÇELİK, Esin BEYAN, Yakup ÇELİK, Kürşat DAL

Öz

Akromegalide glukoz metabolizması anormallikleri sık görüldüğü halde, diyabetik ketoasidoz nadir bir komplikasyon olarak tanımlanmıştır. Bu makalede 42 yaşında diyabetik ketoasidozlu bir olgu sunulmaktadır. Metabolik bozukluk için bir sebep bulunamayan, insülin ihtiyacı çok yüksek olan olguda laboratuvar çalışmaları ile akromegali saptandı. Hipofiz adenomuna yönelik cerrahi sonrası insülin ihtiyacı belirgin olarak azaldı. Olgumuz nadir bir durum olan diyabetik ketoasidoz ile akromegali birlikteliğini göstermektedir. Akromegali yüksek doz insülin ihtiyacının ayrıncı tanısında göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Akromegali, Diabetes mellitus, Diyabetik ketoasidoz

Abstract

Although the abnormalities of glucose metabolism were common in acromegaly, diabetic ketoacidosis was described as a rare complication. A case of 42-year-old woman who had diabetic ketoacidosis in this case report. Laboratory studies were confirmed the diagnosis of acromegaly in patient which had no specific cause for metabolic derangement and insulin need was very high. After the pituitary adenoma removed surgically, insulin need was markedly reduced. This case shows the rare association between diabetic ketoacidosis and acromegaly. Acromegaly should be considered in the differential diagnosis of high dose insulin needed.

Key Words: Acromegaly, Diabetes mellitus, Diabetic Ketoacidosis

İletişim Adresi:

Esin BEYAN

SBU Ankara Keçiören Eğitim Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği

Tel: 0537.3356543 • e-mail: esinbeyan@hotmail.com

SBU Ankara Keçiören Eğitim Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği

Makalenin Geliş Tarihi: 08.10.2018 Kabul Tarihi: 12.01.2019

Giriş

Akromegali, büyüme hormonu (GH) aşırı salınımına bağlı gelişen bir hastalıktır. Klinik özellikleri GH ve insülin benzeri büyüme faktörü-1'in (IGF-1) hormonal etkisi ve tümörün lokal kitle etkisiyle ilişkilidir. İnsidansı milyonda üç, prevalansı milyonda yaklaşık olarak 60 olgu olarak bildirilmektedir¹.

Akromegalide hipertansiyon, hiperlipidemi, diabetes mellitus (DM), bozulmuş glukoz toleransı gibi metabolik hastalıklar sık görülür. GH ve IGF'nin yüksek konsantrasyonlarına uzun süre maruz kalmak, insülin direncine ve glukoneogenezisin artışına neden olur. GH'nin lipolitik etkisiyle serbest yağ asitlerinin artışı da insülin duyarlılığının azalmasıyla sonuçlanır. Literatürde akromegali hastalarında DM sıklığı ile ilgili farklı oranlar mevcut olup %19-56 arasında bildirilmektedir^{2,3}.

Akromegali sekonder DM nedenlerinden biri olmasına rağmen genellikle ketozise yol açmaz^{2,4,5}. Literatürde diabetik ketoasidoz (DKA) ve akromegali birlikteliğini bildiren az sayıda olgu bulunmaktadır. DKA'nın akromegalinin başlangıç bulgusu olması daha da nadirdir. Bu makalede DKA tablosu ile kliniğimize yatırılan ve akromegali saptanan olgu, bu nadir duruma dikkat çekmek ve kan şekeri regüle edilemeyen DM'lilerde akromegali gibi sekonder DM sebeplerinin de araştırılması gerektiğini vurgulamak amacıyla sunulmuştur.

Olgu Sunumu

Bir gün önce akşam saatlerinde baş dönmesi ve kusma şikayetleri başlayan 42 yaşındaki kadın hasta kan şekeri 547 mg/dl, kan gazı pH 7.29, tam idrar tetkikinde keton 3+ saptanması üzerine DKA tanısı ile yatırıldı. Hasta mevcut şikayetlerine ek olarak poliüri, polidipsi ve uzun zamandır mevcut olan yorgunluk ve baş ağrısı tarif ediyordu. Özgeçmişinden yedi yıldır tip 2 DM tanısı ile insülin tedavisi aldığı, 12 yıl önce sekondum atriyal septal defekt /persistan superior vena cava nedeniyle ameliyat edildiği, ameliyat sonrası serebrovasküler olay (SVO) ge-

liştiği, bir yıl önce koroner stent ve düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği nedeniyle implante edilebilen kardiyoverter defibrilatör (ICD) takıldığı ve kardiyomyopati tanısı konulduğu, yaklaşık yedi yıldır adet görmediği öğrenildi. Hasta günde üç kez insülin aspart, bir kez insülin glarjin kullanmakta iken son iki aydır insülin aspart temin edemediği için günde dört kez insülin glarjini toplam 120 ünite dozda uygulamıştı. Terleme, titreme, aşırı acıkma gibi hipoglisemik semptomlar tarif etmiyordu. Bilinç kaybı yaşamamıştı. Parmak ucu kan şekeri takibi yapmamaktaydı. Fizik muayenede arteriyel kan basıncı 120/85 mmHg, nabız 112 atım/dakika, ateş 36°C olarak saptandı. Orofarenks doğal olup makroglossi, gingival hipertrofi, belirgin prognatizm gözlenmedi. Kardiyak muayenesinde taşikardi dışında özellik yoktu. Diğer sistem muayeneleri doğaldı.

Hastaya kılavuzlarda önerilen DKA tedavi protokolüne uygun olarak intravenöz hidrasyon ve insülin infüzyon tedavisi verildi. Tam idrar tetkikinde ketonu negatifleştikten sonra bazal bolus insülin tedavisine geçildi. DKA nedeni olabilecek faktörler açısından değerlendirildiğinde alkol ve karbonhidrat toleransını bozan ilaç kullanımı yoktu. Enfeksiyon odağı saptanmadı ve myokard enfarktüsü ile SVO'yu düşündürecek semptom, fizik bulgu ve laboratuvar değeri yoktu. Presipitan faktör olarak insülin kullanımındaki hatalar ön planda düşünüldü. Bakılan anti-insülin antikor, anti-glutamik asit dekarboksilaz ve adacık hücre antikorları negatifti.

Takepte diyet ve insülin tedavilerine rağmen kan şekeri kontrolünün sağlanamaması üzerine analog insülin direnci şüphesi ile insülin aspart tedavisi human insüline değiştirildi. Ancak günde toplam 200 üniteyi bulan human insülin uygulamasına rağmen kan şekeri kontrolü sağlanamadı. Kortizol 12.3 mg/dl (4.3-22.4), ACTH 18.8 pg/ml (0-46 pg/ml) olarak saptandı. 1 mg deksametazon ile supresyon testinde baskılanma olması ve 24 saatlik idrarda kortizol düzeyinin normal olması ile Cushing sendromu dışlandı. Somatomedin-c 412 ng/ml (58.2-219), GH 35 ng/ml (<8) şeklinde yüksek saptandı. Hastanın DM olması nedeniyle oral glukoz tolerans testi yapılmayarak öğün sonrası yüksek kan şekeri eşli-

ğinde GH düzeyi bakıldı. Kan şekeri 367 mg/dl olduğunda GH düzeyi 22 ng/ml saptandı. Hastada ICD bulunması nedeniyle hipofiz manyetik rezonans görüntüleme yerine kontrastlı hipofiz protokollü bilgisayarlı tomografi (CT) çekildi. CT görüntülemesinde sellayı dolduran ve sol taraftan suprasellar sisternaya uzanan 22x23x14.5 mm ebatlarında kitle lezyonu saptandı. Follikül uyaran hormon (FSH) 3.74 mIU/ml (21.7-153), luteinizan hormon (LH) 0.25 mIU/ml (15.9-54) şeklinde düşük saptandı. Diğer ön hipofiz hormonları normal sınırlardaydı. Akromegali tanısı konuldu ve gonadotropik hormon eksikliklerinin kitle basısı ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Akromegali tablosuna yol açan kitlenin transsfenoidal yaklaşımla çıkarılması sonrasında kan şekeri düzeyleri günlük toplam 80 ünite insülin aspart ve glarjin tedavisi ile kontrolde idi.

Tartışma

Akromegalide DKA gelişmesinin nedeninin insülin direnci olduğu belirtilmektedir. Fazla miktarda GH salgılanmasına bağlı olarak insülin direnci artar. İnsülin direnci lipoprotein lipaz aktivitesinde azalma, çok düşük dansiteli lipoproteinlerin katabolizmasında azalma ve lipolizde artışla sonuçlanır. GH fizyolojik olarak kontrinsülinerjik etki gösterir, lipolizi stimüle eder ve trigliseridlerin serbest yağ asitlerine dönüşümünü indükler. GH ile lipolizin arttırılması Randle döngüsüyle keton üretimine yol açar, keton seviyelerindeki artış da insülin sekresyonunu azaltır ve sonuçta DKA meydana gelir⁶⁻⁸.

DKA nedeniyle tedaviye alınan olgumuzda ketoasidoz tablosu düzeldi. Ancak, yüksek dozlarda insülin uygulanmasına rağmen kan şekeri regüle edilemedi. Enfeksiyonlar, akut koroner sendrom, SVO gibi nedenler dışlandı. Altta yatan başka nedenler araştırılır iken akromegali saptandı. Akromegali seyrinde DM görüldüğü bildirilmekle birlikte, tip 1 diyabeti olmayan hastalarda DKA oluşması nadir gözlenen bir durumdur². DKA tablosu ile başvurup akromegali tanısı alan olgular daha da azınlıktadır. 860 akromegalili hastanın incelendiği bir

seride akromegalinin sadece dokuz hastada ketoasidoz ile prezante olduğu bildirilmiştir².

Literatürde DKA tablosu ile gelip akromegali tanısı alan olgularda klinik özelliklerin belirgin olması, makroglossi, prognatizm, genişlemiş el ve ayaklar gibi muayene bulgularının varlığı yol gösterici olmuştur⁵. Olgumuzda baş ağrısı ve yorgunluk gibi nonspesifik semptomlar dışında tipik olarak akromegali tanısını düşündürecek semptom ve fizik muayene bulgusu bulunmamaktaydı. Olgumuz bu yönüyle de farklıdır. Akromegali sinsi seyirli bir hastalık olup tanıda ortalama 10 yıllık gecikmeler olabilmektedir. Hastamızda da öyküde bulunan erken menopoza ve kardiyomyopati akromegali ile ilişkili olabilir. Yedi yıldır menopoza olduğunu ifade eden hastamızın FSH ve LH düzeylerinin postmenopozal döneme göre düşük olarak saptanması bu durumun kitlenin bası etkisine bağlı olabileceğini düşündürmektedir.

Akromegaliye sekonder diyabet olgularında önemli bir nokta da beta hücre fonksiyonu korunmuş olan hastalarda operasyon sonrası normal glukoz metabolizmasının sağlanabilmesidir^{4,9}. Bunun sağlanamadığı hastalarda da insülin ihtiyacında azalma olmaktadır. Bu durumla ilgili olarak Yoshida ve arkadaşları akromegalik hastaları ameliyat öncesi ve sonrası glukoz toleranslarına göre ameliyattan önce normal glukoz toleransı olan hastalar, ameliyattan önce bozulmuş glukoz toleransı ve ameliyat sonrası normal glukoz toleransı olan hastalar ve ameliyat öncesi ve sonrası bozulmuş glukoz toleranslı hastalar olmak üzere üç gruba ayırmışlardır². Bizim hastamızda hipofiz operasyonu sonrasında daha düşük insülin dozları ile kan şekeri regülasyonu sağlanmıştır.

Olgumuz akromegali tanısı öncesinde ketoasidoz tablosunun ortaya çıkması yönüyle literatürde nadir bildirilen bu duruma dikkat çekmektedir. Ayrıca kan şekeri kontrol altına alınamayan diyabetik olgularda tipik akromegalik görünüm olmasa da akromegalinin de araştırılmasının önemini vurgulamaktadır. Tanının düşünülmesi ve erken konulması cerrahi, ilaç ve radyoterapi gibi yaklaşımların zamanında uygulanmasını sağlayabilir.

Kaynaklar

1. Chanson P, Salenave S, Kamenicky P, Cazabat L, Young J. Pituitary tumours: acromegaly. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; 23: 555-74.
2. Yoshida N, Goto H, Suzuki H, et al. Ketoacidosis as the initial clinical condition in nine patients with acromegaly: a review of 860 cases at a single institute. *Eur J Endocrinol* 2013; 169: 127-32.
3. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev* 2004; 25: 102-52.
4. Chen YL, Wei CP, Lee CC, Chang TC. Diabetic ketoacidosis in a patient with acromegaly. *J Formos Med Assoc* 2007; 106: 788-91.
5. Dosi RV, Patell RD, Shah PJ, Joshi HK. Diabetic ketoacidosis: an unusual presentation of acromegaly. *BMJ Case Rep* 2013; doi:10.1136/bcr-2013-010198.
6. Jiang HJ, Hung WW, Hsiao PJ. A case of acromegaly complicated with diabetic ketoacidosis, pituitary apoplexy, and lymphoma. *Kaohsiung J Med Sci* 2013; 29: 687-90.
7. Vijayakumar A, Novosyadlyy R, Wu Y, Yakar S, LeRoith D. Biological effects of growth hormone on carbohydrate and lipid metabolism. *Growth Horm IGF Res* 2010; 20: 1-7.
8. Palakawong P, Arakaki R. Diabetic Ketoacidosis in Acromegaly: A Case Report. *Endocr Pract* 2012: 1-15.
9. Kinoshita Y, Fujii H, Takeshita A, et al. Impaired glucose metabolism in Japanese patients with acromegaly is restored after successful pituitary surgery if pancreatic β -cell function is preserved. *Eur J Endocrinol* 2011; 164: 467-73.