

İnatçı hipoglisemi lenfoma relapsının bir habercisi olabilir mi?

Can persistent hypoglycemia be a preliminary finding of lymphoma relapse?

Damla Çağla Patır¹, Ahmet Peker², Harun Akar³

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik SUAM, İç Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye

ÖZ

Hodgkin lenfoma bir lenfoproliferatif malignite olup genellikle soliter ya da generalize lenfadenomegali ile karakterizedir. Hipoglisemi, solid organ tümörlerine bağlı görülebilen paraneoplastik bir sendrom olarak prezente olabilmektedir. Literatürde Hodgkin lenfomaya bağlı gelişen hipoglisemiye dair sınırlı sayıda olgu bulunmaktadır. Bu yazıda kür Hodgkin lenfoma öz geçmişi olan tekrarlayan hipoglisemiler nedeni ile tarafımızca tetkik edilirken Hodgkin lenfoma nüksü saptanan bir paraneoplastik hipoglisemi olgusu sunuldu.

Anahtar sözcükler: Hodgkin lenfoma; hipoglisemi; paraneoplastik sendromlar.

ABSTRACT

Hodgkin lymphoma is a lymphoproliferative malignancy characterized by solitary or generalized lymphadenomegaly. Hypoglycemia may present as a paraneoplastic syndrome due to solid organ tumors. There are limited cases of hypoglycemia related to Hodgkin lymphoma in the literature. In this article, we present a case of paraneoplastic hypoglycemia in which recurrent Hodgkin lymphoma was detected, who presented to our clinic with persistent hypoglycemia and had a history of cured Hodgkin lymphoma.

Keywords: Hodgkin lymphoma; hypoglycemia; paraneoplastic syndrome.

Hodgkin lenfoma, 1832 yılında Sir Thomas Hodgkin tarafından tanımlanmıştır.^[1] Hodgkin lenfoma bir lenfoproliferatif malignite olup genellikle soliter ya da generalize lenfadenomegali ile karakterizedir. Hodgkin lenfoma yeni bildirilen kanser vakalarının yaklaşık %1'ini, lenfomaların ise %25-40'ını oluşturmaktadır. Hodgkin lenfomada, güncel tedavi yöntemleri ile %80'lerin üzerinde kür elde edilebilmektedir.^[1] Enfeksiyonların, immün yetersizlik ve otoimmün hastalık durumlarının, kronik enflamasyon, ailevi zemin, çevresel etkenler ve kromozomal anomalilerin lenfoma gelişmesinde etkili olduğuna dair kanıtlar mevcuttur.^[2] Bu yazıda kür Hodgkin lenfoma öz geçmişi

olan tekrarlayan hipoglisemiler nedeni ile tarafımızca tetkik edilirken Hodgkin lenfoma nüksü saptanan bir paraneoplastik hipoglisemi olgusu sunuldu.

OLGU SUNUMU

Kırk yedi yaşında erkek hasta baygınlık şikayeti ile yakınları tarafından acil servise getirildi. Bilinç bulanıklığı olan hastanın fizik muayene bulguları olağan olarak değerlendirildi. Vitalleri stabildi. Kapiller kan şekeri 23.7 mg/dL olarak saptandı. Hastaya dekstroz infüzyonu yapıldıktan sonra hastanın bilinç durumu normale döndü. Hastanın

Geliş tarihi: October 13, 2018 **Kabul tarihi:** November 13, 2018

İletişim adresi: Damla Çağla Patır. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik SUAM, İç Hastalıkları Kliniği, 35180 Yenisehir, Konak, İzmir, Türkiye.
Tel: 0539 - 273 05 92 e-posta: damlapatir@yahoo.com

Atrif:

Patır DÇ, Peker A, Akar H. İnatçı hipoglisemi lenfoma relapsının bir habercisi olabilir mi? FNG & Bilim Tıp Dergisi 2018;4(4):200-202.

öz geçmişinde Hodgkin lenfoma öyküsü olup kür olduğu belirtildi. Hasta hastanemiz dahiliye birimi servisine tedavi ve tetkik amaçlı yatırıldı. Hastanın laboratuvar bulguları değerlendirildiğinde; biyokimya ve tam kan sayımında, Kreatinin: 0.8mg/dL, Üre: 37 mg/dL, AST: 24 U/L, ALT: 14 U/L, Na: 135 mmol/L, K: 3.5 mmol/L, Klor: 98 mmol/L, Ca: 8.7 mg/dL, WBC: $9.100 \times 10^9/L$, HGB: 12 gr/dL, PLT: $270 \times 10^9/L$, Vitamin B12: 306 pg/mL, kompleman ve immünglobülinleri normal sınırlarda, enfeksiyöz belirteçleri negatif, C-peptid düzeyi, kortizol ve adrenokortikotropik hormon (ACTH) normal sınırlarda saptandı. Hastanın pozitron emisyon tomografi-bilgisayarlı tomografi (PET-BT)'sinde tonsillerde iki taraflı aktivite artışı rapor edildi. Hastanın tonsilla biyopsi sonucunda Hodgkin lenfoma şüpheli bulgular mevcuttu. Endokrinolojik açıdan yapılan tüm tetkikleri olağan saptanan ve tonsillektomi sonrası hipoglisemisi olmayan hastanın mevcut hipoglisemisi nüks Hodgkin lenfomaya bağlı paraneoplastik hipoglisemiye bağlandı. Hasta hematoloji takibine alındı.

TARTIŞMA

Hipoglisemi, adacık hücrelerinden kaynaklanan tümörler başta olmak üzere birçok tümörden kaynaklanabilir. Adacık hücresi haricindeki yerlerden kaynaklanan tümörlere bağlı oluşan hipoglisemi nadir fakat ciddi bir durumdur.^[3] Bu tip hipoglisemilerin en yaygın nedeni, insülin reseptörlerinin uyarılmasına bağlı artmış glikoz kullanımı olup, tümöral insülin benzeri büyüme faktörü-2'nin (IGF-2) aşırı miktarda üretildiği gözlenmiştir. Diğer potansiyel ancak daha az görülen nedenler arasında insüline veya insülin reseptörlerine karşı otoantikörlerin üretimi ve yaygın tümör yüküne bağlı karaciğer veya adrenal bezlerin tahrip olması nedeni ile gelişen hipoglisemi yer almaktadır. Paraneoplastik hipoglisemi; mezenkimal tümörler, fibromalar, karsinoid tümörler, miyelomlar, lenfomalar, hepatoselüler ve kolorektal karsinomlarda daha sık görülür.^[4,5]

Hipoglisemi, Hodgkin hastalığının nadir bir komplikasyonudur.^[6] Alta yatan mekanizmaya ait pek çok açıklama öne sürülmesine rağmen, patofizyoloji tam olarak aydınlatılamamıştır. Hipoglisemi, birkaç olgu sunumunda tanımlanmış olup, özellikle kaşektik hastalarda daha belirgin

olarak vurgulanmıştır.^[6] Lim ve ark.^[6] tarafından bildirilen bir olgu sunumunda; yeni tanı 40 yaşında erkek Hodgkin lenfoma hastasının yatışı sırasında dekstroz infüzyonu ve glukagona rağmen tekrarlayan, inatçı hipoglisemileri sırasında C peptid düzeyi düşük bulunarak, hipoglisemi lenfomaya bağlanıp, prednizon ile öglisemi sağlanmıştır. Sabah kortizol düzeyinin normal ve C-peptid düzeyinin düşük olması, hipoglisemi nedeni olarak non-pankreatik insülin kaynağını işaret etmektedir. Pavelic ve ark.,^[7] Hodgkin hastalığı olan hastalarda, hipogliseminin yanı sıra ve kanda artmış büyüme hormonlarının bazal düzeyleri ile birlikte, insülin ile immünolojik olarak çapraz reaksiyon gösteren maddelerin artmış düzeylerini (Substance Immunologically CrossReactive with Insulin; SICRI) bildirmişlerdir. Araştırmacılar bu moleküllerin, tümör büyümesinde (olası bir endokrin self kontrol mekanizması ile) rol oynadıklarını iddia etmişlerdir.^[7] Teorik olarak, geçici tümör ile ilişkili hipoglisemi, büyüme hormonunun sekresyonunu uyarmakta, böylece tümör ve diğer dokular tarafından dolaylı olarak daha fazla glukoz alımı uyarılarak daha fazla hipoglisemiye yol açılmaktadır. Kulkarni ve ark.^[8] özellikle kaşektik ve karaciğer infiltrasyonu olan Hodgkin hastalığı olan bireylerde, malign hücreler tarafından salgılanan tam olarak karakterize edilememiş insülin benzeri maddelerin varlığının hipoglisemi ile birlikte olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Braund ve ark.,^[9] Hodgkin hastalığı olan bir hastada insülinin eritrosit insülin reseptörüne *in vitro* bağlanmasında bozulma olduğunu, insülin reseptörünü uyarak hipoglisemiye yol açan otoantikör geliştiğini göstermişlerdir. Abbasi ve Power,^[10] tümör ile birlikte hipoglisemi gelişiminin doku tarafından aşırı glukoz uptake'inin yanı sıra hepatik glukoneogenez ve adipoz dokudan lipolizi bozan sekresyonlara bağlı olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Bu olguda görüldüğü üzere dirençli hipoglisemisi olan ve öyküsünde Hodgkin hastalığı olan hastalarda, hipoglisemi araştırmalarında C peptid düzeylerinin düşük veya normal olması, pankreas tarafından insülin sekresyonuna ikincil bir hipogliseminin söz konusu olmadığını, olasılıkla inatçı ve tekrar eden hipogliseminin altında yatan mekanizmanın insülin etkilerini taklit eden bir maddenin varlığına bağlı olabileceği akılda tutulmalıdır.

Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Villani F., Viola G., Vismara C., Lung function and serum concentrations of different cytokines in patients submitted to radiotherapy and intermediate/high dose chemotherapy for hodgkin's disease. *Anticancer Research* 2002;22:2403-8.
2. Greer JP, Foerster J, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, Arber DA, Means RT Jr, editors. *Wintrobe's Clinical Haematology*, 12th ed. Philadelphia: Lippincot Williams and Wilkins; 2009.
3. Scott K. Non-islet cell tumor hypoglycemia. *J Pain Symptom Manage* 2009;37:1-3.
4. Bodnar TW, Acevedo MJ, Pietropaolo M. Management of non-islet-cell tumor hypoglycemia: a clinical review. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:713-22.
5. Pink D, Schoeler D, Lindner T, Thuss-Patience PC, Kretzschmar A, Knipp H, et al. Severe hypoglycemia caused by paraneoplastic production of IGF-II in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors: a report of two cases. *J Clin Oncol* 2005;23:6809-11.
6. Lim HC, Munshi LB, Sharon D. Persistent Hypoglycemia in Patient with Hodgkin's Disease. *Case Rep Oncol Med* 2015;2015:820286.
7. Pavelic K, Odavic M, Pekic B, Hrsak I, Vuk-Pavlovic S. Correlation of substance(s) immunologically cross-reactive with insulin, glucose and growth hormone in Hodgkin lymphoma patients. *Cancer Lett* 1982;17:81-6.
8. Kulkarni A, Zlabek J, Farnen J, Capla R. Recurrent hypoglycemia and hypothermia in a patient with Hodgkin's disease. *Haematologica* 2006;91:CR50.
9. Braund WJ, Naylor BA, Williamson DH, Buley ID, Clark A, Chapel HM, et al. Autoimmunity to insulin receptor and hypoglycaemia in patient with Hodgkin's disease. *Lancet* 1987;1:237-40.
10. Abbasi A, Power L. Insulin and insulinlike activity in extracts of tumors associated with hypoglycemia. *Diabetes* 1973;22:762-7.