

Pankreas agenezisi: Bir vaka takdimi

Aşkın Güra¹, Hakan Ongun², Akif Çiftçioğlu³, İffet Bircan⁴, Nihal Oygür⁴

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Neonatoloji Uzmanı, ²Pediyatri Uzmanı, ³Patoloji Profesörü, ⁴Pediyatri Profesörü

SUMMARY: Güra A, Ongun H, Çiftçioğlu A, Bircan İ, Oygür N. (Department of Pediatrics, Akdeniz University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey). Complete agenesis of the pancreas: a case report. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2004; 47: 119-122.

Complete agenesis of the pancreas is a very rare congenital abnormality presenting with severe intrauterine retardation, persistent hyperglycemia, pancreatic origin malabsorption and other associated malformations. The majority of the few cases presented in the literature were lost during the newborn period, prior to appearance of whole malabsorption signs. Since the definitive diagnosis of complete pancreatic agenesis can be made only by autopsy, delayed diagnosis of this rare abnormality and difficulties in differential diagnosis occur. In this article, we present a case admitted at the age of 27 days with hypoalbuminemia, persistent hyperglycemia and edema who was treated as neonatal diabetes mellitus and subsequently diagnosed by autopsy as pancreatic agenesis in order to emphasize the misdiagnosed congenital pancreatic abnormalities.

Key words: pancreatic agenesis, hyperglycemia.

ÖZET: Pankreas agenezisi ciddi intrauterin gelişme geriliği, persistan hiperglisemi, pankreas kaynaklı malabsorpsiyon ve diğer organ malformasyonları ile ortaya çıkan, oldukça seyrek rastlanan bir konjenital anomalidir. Literatürde bildirilen az sayıdaki vakanın çoğu, malabsorpsiyon bulgularının tümü henüz ortaya çıkmadan yenidoğan döneminde kaybedilmişlerdir. Persistan hiperglisemiye yol açan hastalıklardan biri olan pankreas agenezisinin kesin tanısı ancak postmortem incelemelerle konulabildiği için ayırıcı tanıda güçlüklerle ve tanıda gecikmeye neden olmaktadır. Bu makalede 27 günlük iken ödem, hypoalbuminemi ve persistan hiperglisemi nedeniyle servisimize alınarak neonatal diyabetes mellitus tanısı ile tedavi edilen ve pankreas agenezisi tanısı ancak postmortem inceleme ile konabilen vaka, konjenital pankreas anomalilerinin atlanabileceğine dikkat çekmek amacıyla sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: pankreas agenezisi, hiperglisemi.

Yenidoğanda biri diyabetes mellitus, diğeri de pankreatik lezyonlara bağlı hiperglisemi olmak üzere seyrek görülen iki grup hastalık persistan hiperglisemiye neden olmaktadır¹. Geçici veya persistan özellikle olabilen neonatal diyabetes mellitusta hastaların %50'si zamanla düzelmektedir. Diğer grubu, çok daha seyrek görülen, hem endokrin hem de ekzokrin pankreas disfonksiyonuna neden olan ve hafif hipoplaziden ageneziye kadar değişen pankreas gelişimsel anomalileri oluşturmaktadır. Bunlar pankreas disgenезisi, insülin sekrete eden beta hücrelerinin konjenital yokluğu ve sadece ekzokrin pankreas disfonksiyonu ile seyreden başta kistik fibrozis olmak üzere, Scwachmann-

Diamond ve Johanson-Blizzard sendromları olarak bilinmektedirler¹.

Pankreas disgenезisinin tanısı hem endokrin hem de ekzokrin pankreas disfonksiyonunun gösterilmesine, eşlik edebilen konjenital anomalilerin varlığına dayanarak konulmakla birlikte tam pankreas agenezisinin tanısı yalnızca ameliyat sırasında veya otopside konulabilmektedir.

Tanısı ancak kaybedildikten sonra otopsi ile konulabilen pankreas agenezisli vakamız hem literatürde çok seyrek olması nedeniyle hem de otopsi yapılmadığı takdirde konjenital pankreas

anomalilerinin atlanabileceğine dikkat çekmek amacıyla sunulmuştur.

Vaka Takdimi

Yirmi yedi günlük erkek hasta kusma ve vücudunda şişlik yakınması ile getirildi. Öyküsünden bebeğin 23 yaşındaki annenin sorunsuz geçen beşinci gebeliğinden dördüncü çocuğu olduğu, zamanında baş gelişle vajinal yoldan 1800 gr ağırlığında doğduğu, anne sütü ile beslendiği ve on gün önce başlayıp giderek artan kusma ve ayaklarında şişlik nedeni ile başvurduğu bir hastanede üç gündür hipoalbuminemi, anemi ve persistan hiperglisemi tanıları ile izlendiği öğrenildi. Öz geçmişinde özellik olmayan hastanın, soy geçmişinde anne ile baba arasında ikinci dereceden akrabalık olduğu belirlendi. Fizik muayenesinde tüm ölçüleri onuncu persentilin altında (ağırlık 2135 gr, boy 45 cm, baş çevresi 33 cm) olup alt ekstremitelerde daha belirgin olmak üzere tüm vücutta gözlenen ödemi dışında sistem bulguları normaldi. Kan şekeri 456 mg/dl, idrar ketonu negatif, şekeri (+++), kan pH 7.42, baz açığı -3.2 mEq/L albümin 1.8 mg/dl olan, düşük parenteral glukoz infüzyonuna rağmen hiperglisemik değerleri devam eden hastada geçici neonatal diyabetes mellitus düşünüldü ve 0.05 ü/kg/saat hızla başlanan insülin infüzyonu ile kan şekeri 350 mg/dl altına düşürüldükten sonra 0.5 ü/kg/gün dozda deri altı kristalize insülin tedavisine geçildi. Sepsisi destekleyen klinik ve laboratuvar bulgusu olmayan hastanın hiperglisemi etiyojisine yönelik yapılan diğer tetkiklerinde amilaz 5 mg/dl, insülin düzeyi <2 µU/ml, C-peptid <0.5 µg/L, anti-insülin antikoru negatif, glukagona insülin yanıtı düşük, tiroid fonksiyon testleri normal bulundu, ultrasonografide pankreas görüntülenemedi.

Tedaviye rağmen aralıklı tekrarlayan hipoalbumineminin, ekzokrin pankreas fonksiyon bozukluğu dışındaki olası nedenleri için yapılan incelemelerinde karaciğer fonksiyon bozukluğunu, protein kaybettiren enteropatiji, Wolman sendromunu, Menetrier hastalığını (AST, ALT, GGT, ALP, fibrinojen, lipid profili normal, triptik aktivite pozitif, dışkı pH 6, dışkıda redüktan madde negatif, yağ negatif, ultrasonografide mide de hipertrofik mide plisi ve surrenal kalsifikasyon yok) destekleyen bulguya rastlanmadı. Yüksek kalori ile beslenmesine rağmen, ısrarlı olan hipoalbuminemi için aralıklı albümin uygulandı ve kan glukoz

düzeğini normal sınırlarda tutabilmek için gerekli olan insülin ihtiyacında düşüş sağlanamadı. Yatışının 15. gününde genel durumu bozulan, pansitopenisi ve yaygın erode ekzfoliyatif deri döküntüleri gelişen hastaya sepsis tanısı konuldu. Graft-versus-host, Leiner hastalığı, immün yetmezlik, sifiliz açısından yapılan incelemelerinde eosinofil sayısı immünglobülin düzeyleri, hücre yüzey marker'ları, C5a aktivitesi, nötrofil kemotaksisi, timus görüntüsü normal, VDRL negatif olup, deri biyopsisi toksik epidermal nekroz ile uyumlu bulundu. Ekzokrin pankreas yetmezliği ve pansitopeni birlikteliği nedeni ile Scwachmann-Diamond sendromu düşünüldü ve kemik iliği incelemesinde myelositer, eritrositer seride azalma, megakaryositlerde yetersizlik, miyeloid seride matürasyon duraklaması saptandı ve miyeloid/eritroid hücre oranı 30/1 olarak değerlendirildi. Tüm tedavilere rağmen hasta fulminan seyirli bir sepsis tablosu ile iki gün içerisinde kaybedildi. Yapılan postmortem incelemesinde normal lokalizasyonda veya ektopik bir pankreas dokusuna rastlanmayan hastaya pankreas agenezisi tanısı konuldu.

Tartışma

Yenidoğanda hiperglisemi tanımı halen çok açık olmamakla birlikte, birçok araştırmacı tarafından serum glukoz düzeyinin 180-200 mg/dl'nin üzerinde saptanması hiperglisemi olarak tanımlanmaktadır. Son yıllarda çok düşük doğum tartılı bebeklerin yaşatılmasıyla hiperglisemi görülme sıklığında artış gözlenmektedir. Ancak bu bebeklerde görülen hiperglisemi insülin eksikliğine bağlı değildir ve sepsis, respiratuar distres sendromu, asfiksi gibi alta yatan nedenlerin stres hormonlarında artışa yol açması sonucu gelişmektedir². Bu nedenle yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde izlenen çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde sık rastlanan ve prevalansı değişik çalışmalarda %20-86 olarak bildirilen hiperglisemi, genellikle klinik bir sorunun göstergesi olarak kabul edilmektedir^{3,4}.

Sunduğumuz hastada ilk hipergliseminin saptandığı dönemde etiyojide ancak sepsis gibi alta yatan bir nedenin olmadığı gösterilmiş, metabolik asidoz, ketonüri ve dehidratasyon olmasa da glikozüri ve hipergliseminin devam etmesi ve bebeğin düşük doğum ağırlıklı olması ile diyabetes mellitus tanısı düşünülmüş, tedavi

öncesi bakılan serum insülin düzeyi düşük, anti-insülin antikoru negatif bulunmuş ve insülin tedavisine başlanmıştır. Neonatal diyabet vakalarının büyük çoğunluğunu oluşturan geçici şekilde hiperglisemi haftalar aylar sonra düzeldiği için bu hastanın seyrek görülen kalıcı diyabetes mellitus olup olmayacağına izlemde karar verileceği planlanmıştır. Kaybedilen hastada diyabetes mellitus tanısı konmuş olsa da hipoproteineminin olası bir ekzokrin pankreas yetmezliğinden kaynaklanabileceği düşünülmüş, ancak idrarla protein kaybı olmayan ve yattığı dönemdeki izleminde yeterli beslendiği gözlenen hastada pankreasın ekzokrin fonksiyonunu değerlendirmek için kullanılan invaziv testlerden kolesistokinin-sekretin uyarı testi ve ERCP (Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography), non-invaziv testlerden bentiramide testi, serum immünoreaktif tripsinojen ölçümü bizim vakamızda yapılamadığı için hipoproteineminin ekzokrin pankreas disfonksiyonu sonucu gelişen protein malabsorpsiyonuna bağlı olabileceği desteklenememiştir. Erken çocukluk çaığında ekzokrin pankreas yetmezliğinin en sık nedeni kistik fibrozistir. Hastamızda diğer klinik bulgularla kistik fibrozis düşünülmesi de ΔF_{508} DNA mutasyonu gösterilemediği için kesin olarak dışlanamamıştır. Ayrıca ekzokrin pankreas yetmezliği, pansitopeni ve kemik iliği bulguları ile vakamızda Scwachmann-Diamond sendromunu destekleyen bulgular gözlenmiş; ancak hasta intermittan nötropeni, gelişme geriliği ortaya çıkaracak kadar yaşayamadığı için ve bu sendromda görülen hepatosplenomegali, torasik distrofi, klinodaktili, kardiyak lezyonlar gibi diğer konjenital anomaliler hastamızda olmadığı için tanı kesinleştirilememiştir.

Hastanın abdominal ultrasonografisinde pankreas görülemediği. Ancak yenidoğan döneminde pankreasın radyolojik olarak görüntülenmesi zor olduğu için radyolojik yöntemlerle agenezis tanısı konulamamaktadır.

Bilgilerimize göre literatürde pankreas agenezisi olarak bildirilen çok az sayıda vaka bulunmaktadır⁵⁻¹¹. Bunların sadece birinde hem protein hem yağ malabsorpsiyonu saptanmış, ancak pankreas agenezisi otopsi ile gösterilmemiş ve fonksiyonel agenezi olarak sunulmuştur⁵. Diğerlerinde genellikle sadece yağ malabsorpsiyonu saptanmıştır. Vakamızda yağ malabsorpsiyonu tekrarlı olarak aranmasına rağmen gösterilememiştir. Ancak yeterli beslenme ve kalori

alımına karşın hastamızda saptanan ısrarlı hipoalbüminemi ve ödem nedeninin, yaşadığı dönemde gösterilememekle birlikte, pankreas agenezisi ile ilişkili protein malabsorpsiyonuna bağlı olabileceği otopsi sonrası retrospektif olarak düşünülmüştür.

Literatürde bildirilen pankreas agenezisli vakalar içinde sadece Wright ve arkadaşlarının¹¹ sunduğu hasta yüksek doz insülin ve kalori (840 kcal/kg/gün) ile yaşatılabilmiş, diğerleri vakamızda olduğu gibi yenidoğan veya erken süt çocukluğu döneminde kaybedilmişlerdir. Ancak yaşatılabilen bu tek vakanın izlemi de sadece dört aylık oluncaya dek bildirilmiştir¹¹. Ayrıca yayınlanan vakaların dördünde en sık safra kesesi agenezisi olmak üzere değişik anomaliler saptanmış olsa da hastamızda ek bir anomaliye rastlanmamıştır⁷⁻¹⁰.

Persistan hiperglisemi, ayırıcı tanısı hastaların uzun süreli izlemleri sonucu yapılabilecek bir metabolik bozukluktur. Pankreas agenezisi persistan hiperglisemiye neden olan, çoğunlukla fatal seyirli bir konjenital anomali olup, bir yandan hastalar yenidoğan döneminde ekzokrin pankreas yetmezliği bulguları gelişmeden kaybedilebilmekte, diğer yandan gelişse bile yapılabilecek özgünlüğü ve duyarlılığı yüksek tanılama testleri invaziv olup, noninvaziv testlerle de tanıya ulaşılamamaktadır. Bu tür vakalarda kesin tanı koydurucu otopsi yapılmadığı takdirde konjenital pankreas anomalileri atlanabilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Kalhan SC, Parimi PS. Metabolic and endocrine Disorders (part 1) disorders of carbohydrate metabolism. In: Fanaroff RJ, Martin AM (ed). Neonatal-Perinatal Medicine Disease of the Fetus and Infant (7th ed) Vol 2. St Louis: Mosby, 2002: 1351-1375.
2. Saka N, Baş F. Yenidoğan hipoglisemi ve hiperglisemileri. Dağoğlu T (ed). Neonatoloji (1. baskı). İstanbul: Nobel Tıp, 2000: 639-643.
3. Pildes RS. Neonatal hyperglycemia. J Pediatr 1986; 109: 905-907.
4. Dweck HS, Cassady G. Glucose intolerance in infants of very low birth weight: I. Incidence of hyperglycemia in infants of birth weights 1,100 grams or less. Pediatrics 1974; 53: 189-195.
5. Howard CP, Go VL, Infante AJ, et al. Long term survival in a case of functional pancreatic agenesis. J Pediatr 1980; 97: 786-789.
6. Topke B, Menzel K. Pancreas agenesis in the newborn: a rare but clinically characteristic symptom. Acta Pediatr Acad Sci Hung 1976; 17: 147-151.

7. Dourov N, Buyl-Strouvens ML. Agenesie du pancreas: observation anatomo-clinique d'un cas de diyabete sucre, avec steatorrhee et hypotrophie, chez un nouveau-ne. Arch Franc Pediatr 1969; 26: 641-650.
8. Mehes K, Vamosk K, Goda M. Agenesis of pancreas and gall-bladder in an infant of incest. Acta Paediatr Acad Sci Hung 1976; 17: 175-176.
9. Lemons JA, Ridenhour R, Orsini EN. Congenital absence of the pancreas and intrauterine growth retardation. Pediatrics 1979; 64: 255-257.
10. Johnson P, Seller MJ, Morrish N, Neales K, Maxwell D. Pancreatic and sacral agenesis is association with maternal diyabetes mellitus: case report. Prenat Diagn 1991; 11(5): 329-331.
11. Wright NM, Metzger DL, Clarke WL. Permanent neonatal diyabetes mellitus and pancreatic exocrine insufficiency resulting from pancreatic agenesis. Am J Dis Child 1993; 147: 607-608.