

İshal ile başvuran bir medüller tiroid kanseri olgusu: MEN 2B sendromu

A case of medullary thyroid carcinoma presenting with diarrhea: MEN 2B syndrome

Elvina Almuradova^{ID} İlgin Yıldırım Şimşir^{ID} Mehmet Erdoğan^{ID} Şevki Çetinkalp^{ID}Füsün Saygılı^{ID} Ahmet Gökhan Özgen^{ID}

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Multipl endokrin neoplazi tip 2B (MEN 2B) otozomal dominant geçişli, medüller tiroid kanseri, feokromositoma, marfanoid görünüm ve mukozal nöromlarla karakterize bir sendromdur. Hastalık zamanı esas semptomlar; hipertansiyon, aşırı terleme, ishal, cilt lezyonları, boyun kitlesine bağlı kompresyon, hiperkalsemiye bağlı poliüri, polidipsi, depresyon, böbrek taşı ve gastroezofajial reflüdür. Bu yazıda, pek çok kez tek bir diyare şikayeti nedeniyle hospitalize edilse de tanısı konulamamış, kliniğimize başvurduğunda bilateral feokromositoma, medüller tiroid kanseri, marfanoid görünüm, mukozal nöromlar, sırtta paragangliomlar nedeniyle MEN 2B sendromu tanısı alan bir olgu sunulmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Multipl endokrin neoplazi tip 2B, medüller tiroid karsinomu.

Abstract

Multiple endocrine neoplasia type 2B (MEN 2B) is a rare autosomal dominant process characterized by medullary thyroid carcinoma, pheochromocytoma, physical features such as presence of marfanoid habitus and mucosal neuromas. Clinical features are hypertension, episodic sweating, diarrhea, pruritic skin lesions or compressive symptoms from a neck mass. Patients with hypercalcemia may present with constipation, polyuria, polydipsia, memory problems, depression, nephrolithiasis, glucose intolerance, gastroesophageal reflux and fatigue, or they may have no symptoms. Herein we present a case of a patient who was hospitalised several times due to diarrhea but did not diagnosed, but when he referred to our clinic diagnosed as MEN 2B, on the basis of bilateral pheochromocytoma, medullary thyroid carcinoma, multiple paragangliomas located along the spine, marfanoid features of body habitus and mucosal neuromas.

Keywords: Multiple endocrine neoplasia type 2B, meduller thyroid carcinom.

Giriş

Multipl endokrin neoplazi 2B sendromu (MEN 2B), otozomal dominant geçişli bir hastalık olup medüller tiroid karsinomu (MTK), feokromositoma, multipl mukozal neurinomlar, intestinal ganglioneurinomlar, marfanoid görünüm ve diğer iskelet bozukluklarıyla seyreder. Bulgular %95 oranında RET protoonkogeninde mutasyonla ilişkilidir.

Hastalar hipertansiyon, epizodik terleme, diyare, pruritik deri lezyonları, boyun kitlesine bağlı kompresif semptomlar, hiperkalsemiye bağlı konstipasyon, poliüri, polidipsi, bellek problemleri, depresyon, nefrolitiazis, glukoz intoleransı, gastroözofajial reflü, artmış kalsitonin ve prostaglandin sentezine bağlı diyare ve feokromositomaya bağlı hipertansiyon gibi çok çeşitli klinik semptomlarla karşımıza gelebilir.

Sayıdığımız bulgular birlikte bakıldığı zaman ne kadar hastalığa özgün olarak görünse de tek tek rastladığımız zaman bir o kadar basit görünerek atlanabilir.

Bu yazıda, uzun bir süre tek şikayeti ishal olarak polikliniklere başvurmuş, zaman geçtikçe hastalık tüm semptomatolojisiyle belirleşmiş olan bir olguyu sunmak istedik.

Olgu Sunumu

Yirmi beş yaşındaki erkek hasta, 2012 yılında, yıllardır günde 4-5 kez olan ishal ve son dönemde ortaya çıkan boyunda ele gelen şişlik yakınması ile Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Polikliniğine başvurdu. Fizik muayenesinde tiroid bezinde 4 cm'lik nodül, boyunda çok sayıda lenfadenopati (LAP), dilde nörinomla uyumlu lezyonlar, ciltte *café au lait* lekeleri, marfanoid görünüm dikkat çekti. Tiroid fonksiyon testleri normal, kalsitonin 2000 pg/mL, CEA 411 ng/mL olarak ölçüldü. Tiroid ultrasonografisinde, sağ lobda 2.5x4 cm'lik mikrokalsifikasyon içeren, karışık kanlanan, hipoekoik nodül ve

Corresponding Author: Elvina Almuradova

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Received: 12.08.2016

Accepted: 19.09.2016

boyunda 1-3 cm arasında değişen malign sonografik özellikte LAP saptandı. Tiroid biyopsisi sonucu medüller tiroid karsinomu, dildeki lezyonların biyopsisi mukozal nörinom olarak raporlandı. İshal yakınması olan hastanın yapılan endoskopik taramasında ganglionöromatozis izlenmedi. Metastaz ile uyumlu kalsitonin yüksekliği nedeniyle çekilen abdomen manyetik rezonans görüntülemesinde bilateral sürrenallerde T2 görüntülerde hiperintens kitleler saptandı. MEN 2B sendromu komponentlerinden feokromositoma tanısı için bakılan 24 saatlik idrar metanefrin 1515 µg/gün (normal değer 52-341), normetanefrin 4250 µg/gün (normal değer 88-444) olarak saptandı. PET/BT'de karaciğerde, sol sürrenalde ve kemiklerde metastaz ile uyumlu hipermetabolik lezyonlar gözlemlendi. Medüller tiroid kanseri, bilateral feokromositoma, mukozal nörinomlar ve marfanoid görünümü olan hasta MEN 2B sendromu tanısı aldı. RET protoonkogende heterozigot p.M918T mutasyonu saptandı. Birinci derece aile bireylerinde mutasyon saptanmadı.

Metastatik hastalık, komorbid durumlar ve komplikasyonlar da göz önünde bulundurularak cerrahi tedavi için uygun görülmedi ve kemoterapi kararı alındı. 2012 senesinde 4 kür *doxorubicin* kemoterapisi sonrası değerlendirilmede klinik ve radyolojik progresyon görülmesi üzere 2013 yılında hastaya *vandetanib* başlandı. Mayıs 2015 tarihine kadar hastamız klinik, laboratuvar ve görüntüleme olarak stabil hastalık olarak izlendi.

Hastadan tıbbi verilerinin yayınlanabileceğine ilişkin yazılı onam belgesi alındı.

Tartışma

Kalsitonin, MTK tanısında en hassas ve doğru biyokimyasal belirteçtir (1-3). RET mutasyonu pozitifliği de hastalığın agresif seyretmesiyle ilişkili bulunmuştur

(2). Bu nedenle hastaların RET mutasyon sonucuna göre risk grubuna ayrılması ve bu gruba göre erken ameliyat kararı verilmesi önerilmektedir (4). RET mutasyonu negatif olan hasta grubunda kalsitonin düzeyi özellikle daha çok önem taşımaktadır. MTK tanısı alan hastaların tedavisinde ilk seçenek total tiroidektomidir. Eğer sendrom komponenti olarak feokromositoma varsa ilk önce adrenaletomi yapılmalıdır. Fakat bazen bizim olgumuzda olduğu gibi gecikmiş ve bu nedenle ilerlemiş metastatik tümörü olan bir hastada bilateral adrenaletominin yaratacağı komorbidite göz önünde bulundurulursa ilk ve tek seçenek medikal tedavi olarak görünmektedir.

MTK gibi kemoterapiye dirençli tümörlerde biyolojik ajanlarla tedavi son yıllarda gündeme gelmiştir (5). Somatostatin analoglarının nöroendokrin tümör gelişimi üzerine sağladıkları inhibitör etki deneysel çalışmalarla gösterilmiştir (6). Oktreotid, MTK hastalarında semptomlar ve kalsitonin üretimi üzerine inhibitör etki gösterebilmekte ancak sağkalım üzerine etkisi olmamaktadır (7). Bizim olgumuzun tedavisinde yer alan ve genel olarak sık kullanılan ajanlardan *vandetanib*, *cabozantinib*, *sorafenib*, *sunitinib* gibi multipl kinaz inhibitörlerinin semptom ve sağkalım üzerine belirgin etkileri Faz 3 çalışmalarla gösterilmiştir (8).

Olgumuz, yıllarca tek şikayeti diyare ile çeşitli merkezlerde takip edilmiş ama tanı konulamaması nedeniyle hastalık ileri aşamada tespit edilmiştir. Bu nedenle sık rastladığımız ishal vakalarında bakış açımızı genişletmenin önemini vurgulamak istiyoruz.

Teşekkür

Makelenin sunumunda bilgisi ve tecrübesiyle katkıda bulunan, desteğini esirgemeyen değerli hocalarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Kaynaklar

1. Özgen AG, Hamulu F, Bayraktar F, et al. Evaluation of routine basal serum calcitonin measurement for early diagnosis of medullary thyroid carcinoma in seven hundred seventy-three patients with nodular goiter. *Thyroid* 1999; 9(6):579-82.
2. Yip L, Cote GJ, Shapiro SE, et al. Multiple endocrine neoplasia type 2: Evaluation of the genotype-phenotype relationship. *Arch Surg* 2003;138(4):409-16.
3. Karges W, Dralle H, Raue F, et al. Calcitonin measurement to detect medullary thyroid carcinoma in nodular goiter: German evidence-based consensus recommendation. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2004;112(1):52-8.
4. Machens A, Dralle H. Genotype-phenotype based surgical concept of hereditary medullary thyroid carcinoma. *World J Surg* 2007;31(5):957-68.
5. Bikas A, Vachhani S, Jensen K, Vasko V, Burman KD. Targeted therapies in thyroid cancer: An extensive review of the literature. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2016;15(1):1-15.
6. Vitale G1, Lupoli G, Guarrasi R, et al. Interleukin-2 and lanreotide in the treatment of medullary thyroid cancer: In vitro and in vivo studies. *Clin Endocrinol Metab* 2013;98(10):E1567-74.
7. Iten F, Müller B, Schindler C, et al. Response to [90Yttrium-DOTA]-TOC treatment is associated with long-term survival benefit in metastasized medullary thyroid cancer: A phase II clinical trial. *Clin Cancer Res* 2007;13(22Pt1):6696-702.
8. Zhang J, Yang PL, Gray NS. Targeting cancer with small molecule kinase inhibitors. *Nat Rev Cancer* 2009;9(1):28.