

Kronik diyare yakınması ile başvuran tiroid medüller karsinoma olgusu

A thyroid medullary carcinoma case presenting with chronic diarrhea

Nil ÖZYÜNCÜ¹, Ramazan İDİLMAN², Şahin ÇOBAN², Metin KIR³, Ali ÖZDEN²

Ankara Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı¹, Gastroenteroloji Bilim Dalı², Nükleer Tıp Anabilim Dalı³, Ankara

Medüller tiroid karsinoma, tiroid kanserlerinin %10'unu teşkil eden nöroendokrin bir tümördür. Genelde yavaş seyirli bir tümör olmasına rağmen erken dönemde lenfatik disseminasyon gösterebilir. Klinik semptomlar genelde lokal invazyon ve hormon sekresyonuna bağlı ciltte kızarma ve diyare gibi semptomlardır. Özellikle sporadik formlar genelde daha geç tanı almaktadır. Burada sunacağımız olgu 3 yıl boyunca çeşitli farklı merkezlerde inatçı diyare nedeniyle etiyojisi araştırılması yapılmış bir hastadır. İshal sebebi medüller tiroid karsinoma olarak saptanan vaka, gastroenterolojide ishal etiyojisi araştırılırken nöroendokrin tümörlerin de gözönüne alınmasının önemini vurgulamak için sunulmaktadır.

Anahtar sözcükler: Medüller tiroid karsinoma, ishal

Medullary thyroid carcinoma is a neuroendocrine tumor, which accounts for 10% of thyroid cancers. It usually shows an indolent course, but can make lymphatic dissemination in early stages. Clinical symptoms are generally due to local invasion and hormonal secretion leading to flushing and diarrhea. Especially the sporadic forms are usually diagnosed late. We present a case who had been investigated in different centers for the etiology of intractable diarrhea for three years. The cause of the diarrhea was diagnosed as medullary thyroid carcinoma. We present the case to emphasize the importance of considering neuroendocrine tumors while searching for the etiology of diarrhea in gastroenterology.

Key words: Medullary thyroid carcinoma, diarrhea

GİRİŞ VE AMAÇ

Medüller tiroid karsinoma (MTK), kalsitonin üreten parafoliküler C hücrelerinden köken alır ve tüm tiroid kanserlerinin %5-10'unu teşkil eder. Vakaların %70-80'i sporadik iken %20-30'u ailevidir ve otozomal dominant geçiş gösterir (1). Kalsitonin, MTK'da spesifik belirteçtir ve kalsitonin ölçümü C- hücre patolojilerinin tanısına imkan sağlar. Preoperatif kalsitonin seviyesi tümör büyüklüğü ile koreledir ve post-operatif olarak da tümör rekürensisi takibinde kullanılır (2). Tümör C hücreleri tarafından kalsitonin dışında da birçok hormon eksprese edilir. Somatostatin, CEA ve prostaglandinler bunlardan bazılarıdır ve ciltte kızarma, ishal gibi hormonal semptomlara sebep olurlar.

Sunacağımız olgu, yaklaşık 3 yıldır çeşitli merkezlere sekretuar diyare nedeniyle başvurmuş ve etiyojisi yönelik birçok araştırma yapılmış bir olgudur. Kliniğimize ishal etiyojisi araştırılması amacıyla yatırılan ve tetkik sonuçlarında MTK tanısı konulan hastayı sunmayı ve tartışmayı amaçladık.

OLGU

M.K., 33 yaşında kadın, ev hanımı olan hasta kronik diyare nedeniyle kliniğimize başvurdu. Anamnezinde; Şubat 2002 yılında kolelitiazis nedeniyle dış merkezde laparoskopik kolesistektomi operasyonu olmuş. Hastanın operasyonundan yaklaşık 3 ay sonra başlayan ishal şikayeti mevcuttu. Günde 10-15 defa dışkılama ile karakterize, az miktarlarda, sulu ve gece uyandıran şekilde idi. Hasta aç kaldığı zamanlarda da diyaresinin devam ettiğini belirtiyordu. Kan tariflemiyordu. Karın ağrısı ve kramplar son 1 yıldır zaman zaman ishale eşlik ediyordu. İshal şikayeti bazı dönemler azalma göstermekle beraber sürekli idi. Hasta 3 yıl içinde 4 kilo kaybettiğini belirtti ve ek olarak son dönemde belirginleşen halsizlik şikayeti vardı. Aile hikayesinde özellik yoktu. Bu şikayetlerle başvurduğu farklı merkezlerde ishal etiyojisine yönelik tetkileri yapılmıştı. 3 yıl boyunca yapılan tam kan ve biyokimyasal parametreleri normal sınırlarda olan hastanın 2002 yılında yapılan üst GIS endoskopisinde duodenal ülser ve gastrit tespit edilmiş, yine aynı yıl yapılan kolonoskopisi ve alınan biyopsilerinde patoloji tespit

edilmemiş. Hastanın birkaç defa tekrarlanan gaytada mikroskopik ve parazitolojik araştırmalar sonucunda, ayrıca çölyak hastalığı ve gluten enteropatisine yönelik yapılan tüm araştırma ve biyopsileri sonucunda tanı koydurucu pozitif bir bulgu saptanmamış. 2003 yılında tekrarlanan kolonoskopisi normal, terminal ileum ve kolon biyopsilerinde inaktif spesifik olmayan enterit ile uyumlu bulgular tespit edilmiş, amiloid boyamaları negatif saptanmış. Viral ve otoimmün belirtileri negatif olarak bulunmuş. 2004 yılında yapılan ince barsak grafisinde ileum mukozası hafif ödemli, diğer barsak segmentleri tabii görünümde, geçiş süratli ve pasaj artmış olarak saptanmış. Sonuç olarak ishal şikayetinin irritabl barsak sendromuna bağlı olabileceği düşünülmüş, bu süreç içerisinde ilaç kullanımı olmayan hastaya son 3 aydır eşlik eden depresyon şikayeti nedeniyle SSRI önerilmişti. İshal şikayetinde hiçbir gerileme olmayan hasta etiyoloji araştırılması için 04/04/2005'de hastanemiz gastroenteroloji kliniğine yatırıldı.

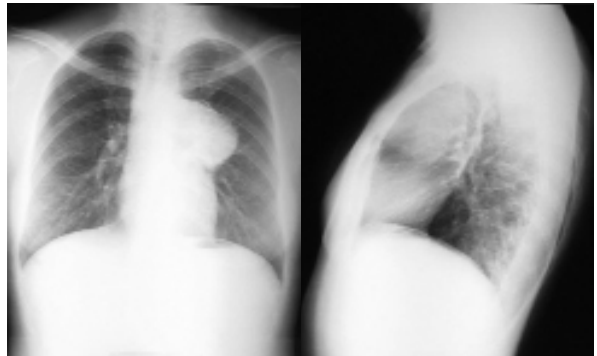
Hastanın fizik muayenesinde; bilinci açık, koepere, TA: 110/60 mmHg, nabız: 76/dak, ateş: 36.7°C, BMI: 24. Hastanın boyun muayenesinde; tiroid sağ lobunda yaklaşık 1 cm'lik ele gelen nodül saptandı. Ayrıca en büyüğü sol supraklavikular yerleşimli yaklaşık 3x2 cm boyutlarında ağrılı ve oldukça sert lenfadenopati, diğerleri yaklaşık 1 cm'den daha küçük olan ve bilateral servikal ve submandibular yerleşimli çoklu lenfadenopati palpe edildi. Kardiyovasküler ve solunum sistemi muayenesinde özellik yoktu. Abdomen muayenesinde barsak sesleri dört kadranda hiperaktif, hassasiyet yoktu. Hepatosplenomegali yoktu. Aksiller ve inguinal bölge lenfadenopati açısından negatif idi.

Laboratuvar tetkiklerinde; dışkı sulu ve az miktarda idi, kan görülmedi. Mikroskopik incelemede parazit saptanmadı. İdrar tahlili, tam kan sayımı normal sınırlarda, sedimentasyon: 24 mm/saat. Pıhtılaşma profili, kan biyokimyası, serum elektrolitleri normal sınırlarda idi. Tüm viral belirtiler negatif ve tiroid fonksiyon testleri normal sınırlarda idi. Hastanemizde tekrarlanan kolonoskopisi normal, terminal ileum biyopsisinde özellik yoktu, endoskopisinde ise antral mamiller gastrit, bulbit saptandı. Tiroid nodülü, boyunda çoklu lenfadenopati nedeniyle medüller tiroid karsinoma (MTK) olabileceği düşünülen hastada kalsitonin düzeyi istendi. Kalsitonin düzeyi 509 pg/ml (N: 0-30) geldi. CEA düzeyi 2495 ng/ml

(N:<10) olan hastanın gastrin düzeyi normal sınırlarda, diğer tümör belirteçleri negatif idi.

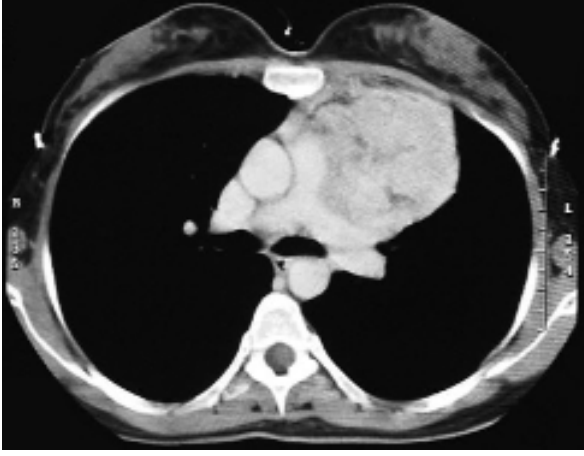
MTK'ya yönelik istenen boyun ve tiroid USG; tiroid bezi sağ lob boyutu 32x15x15 mm, sol lob boyutu 41x16x16 mm, istmus kalınlığı 2.5 mm. Büyüğü sağ lob anterior kesimde 10x8.5x8 mm ölçülen, içerdiği milimetrik kalsifikasyon odaklarına bağlı posteriorunda gölgelenme izlenen izo-hipoekoik görünümde nodül olmak üzere her iki lobda birkaç adet nodül kaydedilmiştir. Ayrıca büyüğü sol supraklaviküler yerleşimli 31x20 mm boyutunda hipoeoik görünümde olmak üzere bilateral servikal zincirde, bilateral submental ve submandibular yerleşimli çok sayıda büyümüş lenf nodu izlenmiştir.

Hastanın rutin çekilen iki yönlü akciğer grafisinde üst ön mediastende yaklaşık 6 cm çaplı kitle saptandı (Resim 1). İleri araştırma için istenen boyun- toraks- abdomen BT'sinde: submental, bilateral juguler zincirde, supraklaviküler bölgede büyüğü 3.5 cm boyutlarında olmak üzere lenfadenopatiler, solda ön mediastende en geniş yerinde 8x7x6 cm boyutlarında, santralinde kistik ve nekrotik komponenti bulunan, öncelikle lenfomayı düşündürülen lezyon dikkati çekmiştir (Resim 2). Ekokardiyografisinde, sol ventrikül duvar hareketleri, kalp boşluk boyutları ve kapak fonksiyonları normal, çıkan, inen ve asendan aorta normal genişlikte izlendi. Histopatolojik tanı için sol supraklaviküler lenf nodu eksizyonel biyopsisi yapıldı. Sonuç medüller tiroid karsinoma metastazı ile uyumlu idi. Tümör hücreleri TTF-1, CEA, Kalsitonin ve PAN CK ile pozitif boyanma göstermiştir.

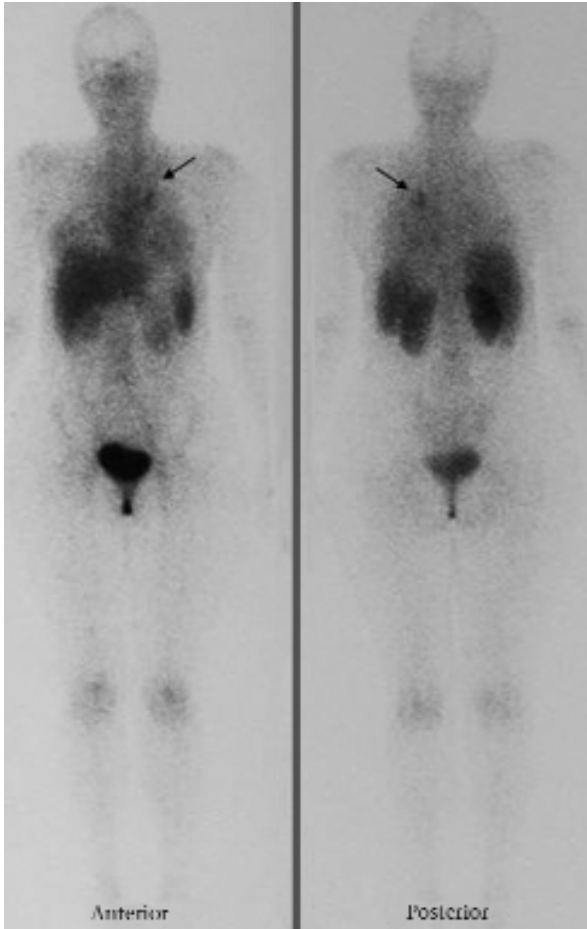


Resim 1. Ön-arka ve sol yan grafilerde ön mediasten sol üst kısımda kitle görüntüsü

MTK tanısı alan hastanın MEN-2 açısından yapılan araştırmasında 24 saatlik idrarda bakılan



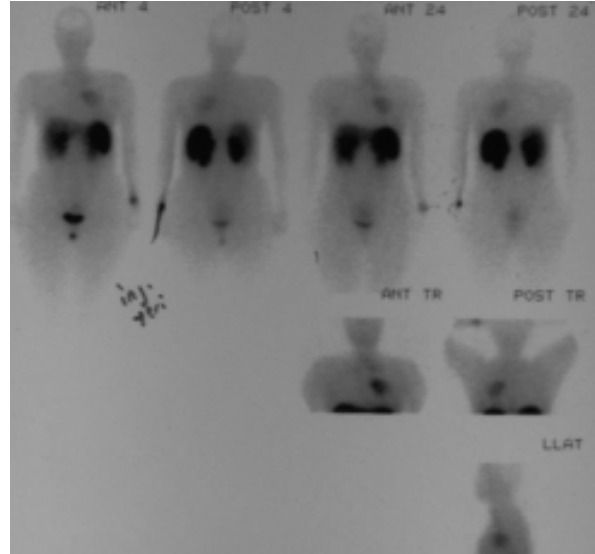
Resim 2. Toraks BT'de sol ön mediasten konumlu en geniş yerinde 8x7x6 cm boyutlu, ortasında kistik ve nekrotik komponent bulunan lezyon



Resim 3. V-DMSA sintigrafisinde toraks sol üst kesiminde ok ile gösterilen fokal aktivite birikimi

VMA, metanefrin, 5-HIAA düzeyleri normal sınırlarda idi. PTH ve kalsiyum düzeyi normal geldi. Tümör yaygınlığı araştırması için V-DMSA ile tüm vücut taraması yapıldı. Sonucunda toraks sol kesiminde patolojik fokal aktivite birikimi izlendi (Resim 3). IN-111 Octreotid ile tüm vücut taramasında sol akciğer üst kesiminde ve sol supraklaviküler bölge medialinde bölgesel patolojik aktivite birikimleri izlendi (Resim 4). Metastaz açısından yapılan tüm vücut kemik sintigrafisi normal sınırlarda saptandı, kranial MRG'sinde metastaz bulgusu saptanmadı. USG ve BT'sinde karaciğer metastazı düşündürülecek bulgu yoktu.

Tanı sonrası izlem sırasında, sekretuar diyaresi için indometazin 3x50 mg başlandı, yanıt alınmadı. Yaklaşık 3 hafta boyunca bu tedavi altında izlemi sürdürülen hastanın ishal sıklığında azalma oldu. Hasta geceleri ishal nedeniyle uyanmadığını belirtti, tedaviye devam edildi. Organ metastazı saptanmayan hasta total tiroidektomi, radikal boyun disseksiyonu ve mediastenal lenf nodu disseksiyonu için cerrahiye devredildi.



Resim 4. In-111 Octreotid sintigrafisinde sol akciğer üst kesiminde ve sol supraklaviküler bölge medialinde patolojik aktivite birikimleri

TARTIŞMA

Kalsitonin MTK tanısında en hassas ve doğru biyokimyasal belirteçtir ve cerrahi tek efektif tedavidir (3). Ancak ne yazık ki, MTK genelde ileri

evrede tanı alabilmekte ve bu da sağkalım oranlarını düşürmektedir. Hastaların yaklaşık %48-80'i lenf nod tutulumu veya tiroid dışı invazyonu olan III-IV TNM evresi ile opere olmaktadır (4). Bizim olgumuzda da tanı ileri evrede konulmuştur. Postoperatif olarak kalsitonin düzeylerinde normalizasyon oranı %36-67 arasında değişmektedir ve biyokimyasal kür oranları sporadik MTK vakalarında ailevi formlara kıyasla daha düşüktür (sırasıyla %38 ve %50) (5). MTK'da klinik seyir değişken olmakla beraber tiroid ile sınırlı tümörlerde 10 yıllık sağ kalım %95 iken, tiroid dışında yayılım gösteren evre III-IV hastalarda bu oran %55'e düşmektedir (6).

MTK'da ailevi formlar (MEN 2a, 2b veya ailevi MTK) her zaman göz önünde bulundurulmalıdır. Bizim olgumuzda yapılan ileri tetkikler sonucunda MEN düşünülmüdü. Ayrıca RET proto-onkojeninde mutasyona yönelik genetik test ile ailede risk altında olan bireyler belirlenebilir ve erken profilaktik tiroidektomi ile tam kür sağlanabilir.

Sporadik MTK klinik olarak her yaşta ortaya çıkabilmesine rağmen en sık 4. ve 6 dekadlar arasında ortaya çıkar. Bizim olgumuzda klinik 4. dekadta ortaya çıkmıştır. Sıklıkla prezentasyonları palpe edilebilen tiroid nodülü iledir. Hastaların yarısında boyunda lenf nodu metastazları saptanabilir, karaciğer, akciğer ve kemik metastazı gibi uzak metastazlar başvuru hastaların %20'sinde vardır. Bizim olgumuzda uzak organ metastazı saptanmamıştır. Tiroid nodülündeki bazı klinik özellikler hekimi MTK açısından şüphelendirmelidir; lobun üst 1/3'ündeki lokalizasyonu, palpasyonla ağrı ve sıklıkla büyük tümör yükü olan hastalarda görülen diyare ve yüzde kızarma semptomları gibi. Ultrasonografi tipik olarak sıklıkla mikrokalsifikasyonlar içeren hipoekojenik solid nodülü gösterir (7). Bizim olgumuzdaki tüm klinik ve ultrasonografik kriterler MTK ile uyumlu idi.

Cerrahi MTK'da tek tedavidir. MTK hastalarının hepsinde total tiroidektomi yapılmalıdır. Lokal lenf nodlarının erken ve sık tutulumu nedeniyle, total tiroidektomiye ek olarak profilaktik santral

lenf nod disseksiyonu da önerilmektedir (8). Dralle ve ark. servikomediastenal lenf nodlarının kompartman bazlı mikrodisseksiyonunun MTK cerrahisinde en uygun cerrahi olduğunu retrospektif çalışmalarla göstermişlerdir. Selektif yerine sistematik lenfadenektomi yapıldığında sağkalım daha yüksek olmaktadır (9).

MTK gibi kemoterapiye dirençli tümörlerde biyolojik ajanlarla tedavi son yıllarda gündeme gelmiştir. Örneğin somatostatin analoglarının nöroendokrin tümör gelişimi üzerine sağladıkları inhibitör etki deneysel çalışmalarla gösterilmiştir. Octreotid, MTK hastalarında semptomlar ve kalsitonin üretimi üzerine inhibitör etki gösterebilmektedir, ancak tümör büyüklüğü veya sağkalım üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir (10). Bizim olgumuzda semptomatik tedavi amacıyla başlanan octreotid ile ishal sıklığında gerileme kaydedilmesi, diyare patogeneğinde somatostatine yanıt veren bir mekanizmanın rol oynadığını göstermektedir.

Burada sunduğumuz vaka, 3 yıl boyunca sulu diyare nedeniyle birçok farklı merkezde izlenmiş ve tanı alamamış bir vakadır. 3 yıl önce safra kesesi nedeniyle operasyona gittiği dönemdeki akciğer grafisinin normal olması ve boyun muayenesinde patolojiye rastlanmamış olması hastalığın yaklaşık 3 yıllık bir süreci olduğunu düşündürmektedir. Burada kalsitonin yüksekliği ile konulan MTK tanısı lenf nod biyopsisi ile kesinleştirilmiştir. Total tiroidektomi ile boyun ve mediastenal lenf nod disseksiyonu planlanan hasta cerrahiye devredilmiştir.

Bu olguyu sunmadaki amacımız, gastroenteroloji kliniklerinde sıklıkla karşılaştığımız ve rutin tetkiklerle etioloji araştırdığımız ishal vakalarında bakış açımızı daha geniş tutmanın önemini vurgulamaktır. Özellikle sekretuar karakterli ishalde nöroendokrin etioloji mutlaka göz önünde bulundurulmalı, sistemik muayene çok dikkatli yapılmalı, boyunda lenfadenopati veya tiroide nodülün eşlik ettiği durumlarda kalsitonin düzeyi tetkiklerimizin arasında mutlaka yer almalıdır.

KAYNAKLAR

1. Wells SA Jr, Franz C. Medullary carcinoma of the thyroid gland. *World J Surg* 2000; 24: 952-6.
2. Cohen R, Quidville V, Bihan H. Medullary thyroid carcinoma and hormones. *Ann Med Interne (Paris)*. 2003 Mar; 154(2): 109-16.
3. Cohen R, Campos JM, Salain C et al. Preoperative calcitonin levels are predictive of tumor size and post operative normalization in medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 919-22.

ÖZYÜNCÜ ve ark.

4. Hyer SL, Vini L, A'Hern R, et al. Medullary thyroid cancer: multivariate analysis of prognostic factors influencing survival. *Eur J Surg Oncol* 2000; 26: 686-90.
5. Weber T, Schilling T, Franck-Rau K, et al. Impact of radical neck dissection on biochemical cure in medullary thyroid carcinomas. *Surgery* 2001; 130: 1044-9.
6. Girelli ME, Nacamulli D, Pelizzo MR, et al. Medullary thyroid carcinoma : clinical features and long term follow up of seventy-eight patients treated between 1969-86. *Thyroid* 1998; 8: 517-23.
7. Leboulleux S, Baudin E, Travagli JP, et al. Medullary thyroid carcinoma. *Clinical Endocrinology*. 2004; 61: 299-310.
8. Vitale G, Caraglia M, Ciccarelli A, et al. Current approaches and perspectives in the therapy of medullary thyroid carcinoma. *Cancer* 2001; 91: 1797-808.
9. Dralle H, Damm I, Scheumann GFW, et al. Compartment-oriented microdissection of regional lymph nodes in medullary thyroid carcinoma. *Surg Today* 1994; 24: 112-21.
10. Lamberts SWJ, Krenning EP, Reubi JC. The role of somatostatin and its analogues in the diagnosis and treatment of tumors. *Endocr Rev*. 1991; 12: 450-82.
11. Kwekkeboom DJ, Krenning EP. Somatostatin receptor imaging. *Semin Nucl Med* 2002; 32: 84-91.