



OLGU SUNUMU

Yeşim Gürbüz





Olgu sunumu

44 yaşında erkek, serbest meslek sahibi, 2 çocuklu

Şikayeti: Terleme, baş dönmesi, bulantı-kusma.

Öyküsü: Son 1 aydır giderek artan baş dönmesi, terleme, çarpıntı şikayeti varmış. Temmuz 2010'da bayılarak acil polk. götürülmüş. Hiperglisemik durum tespit edilerek, parenteral sıvı-elektrolit ve insülin infüzyonu tedavisi verilmek üzere yatırılmış. Genel durumu kısmen düzeltilen hasta, aile öyküsünde MEN 2A'lı bireyler olması nedeniyle, ileri tetkik ve tedavi için KOÜ-Endokrinoloji polk. sevk edilmiş. Poliklinikteki değerlendirmeleri neticesinde MNG + D. Mellitus + Feokromositoma ön tanılarıyla servise yatırılmış.

Özgeçmişi: Yeni tespit D.M. dışında özellik yok.

Soy geçmişi: Ailede 7 kardeşten 5 tanesinde MEN 2A mevcut.



Alışkanlıkları:

Sigara: 24 paket/yıl kullanmıştı, alkol ve ilaç kullanımı yoktu.

Fizik Muayene:

T.A.: 130/80 Nb: 88/d G.D. orta, şuur açık, koopere, oriente

Baş-boyun: Tiroid grade 1b, multinodüler guatr mevcut. Palpabl

LAP: - Solunum: N KVS: N Batın: N Ekstremiteler: N cilt: nemli

Klinik seyir ve takip



Hasta gelişinde tespit edilen bulguları ve aile öyküsü nedeniyle MEN 2A ön tanısıyla tetkik edildi.

Yapılan boyun USG'de; sol supraklaviküler alanda büyüğü 1 cm çaplı 2 adet LAP tespit edildi. Sağ tiroid boyut ve ekojenitesi doğal, sol tiroid ekojenitesi heterojen ve boyutları artkındı. Sağ lobta 9x15 mm boyutlu düzensiz sınırlı ve heterojen iç yapıda, solda 27x42 mm çaplı noktasal ekojeniteler içeren 2 tane nodülü mevcuttu.

Tiroid fonksiyon testleri: N Oto antikolar: -

Kalsitonin: > 700 pg/ml ile çok yüksekti.

Yapılan TİAB: Her iki nodülde medüller tiroid Ca ile uyumluydu.

- Yapılan 24 saatlik idrarda metanefrin ve normetanefrin düzeyleri çok yüksekti.
- **Sürrenal MR'da** sağ sürrenal lojunda 7 ve 6,5 cm çapında iki adet kistik ve nekrotik alanlar içeren heterojen iç yapıda öncelikle feokromositoma ile uyumlu kitle lezyon görülmekteydi. Sol sürrenal bez normaldi.
- Bu bulgular hastamızda feokromositoma ile uyumluydu.

- Hiperparatiroidi için bakılan kalsiyum, fosfor, PTH, 24 saatlik idrarda kalsiyum ve fosfor atılımı: N

Özetle, hastamızda feokromositoma ve medüller tiroid Ca ön tanılarıyla MEN 2A düşünülmüştü.

Önce sağ sürrenalektomi uygulandı. (Eylül 2010)

- **Patolojisi:** Makroskopi: Topluca 238 gr ağırlığında büyüğü 6X5, 5X5 cm boyutlarında kesit yüzeyi kistik ve kanamalı çok sayıda kapsüllü doku parçaları.
- **Tanı: Feokromositoma (PASS kriterlerine göre skor 3 benign davranışlı)**

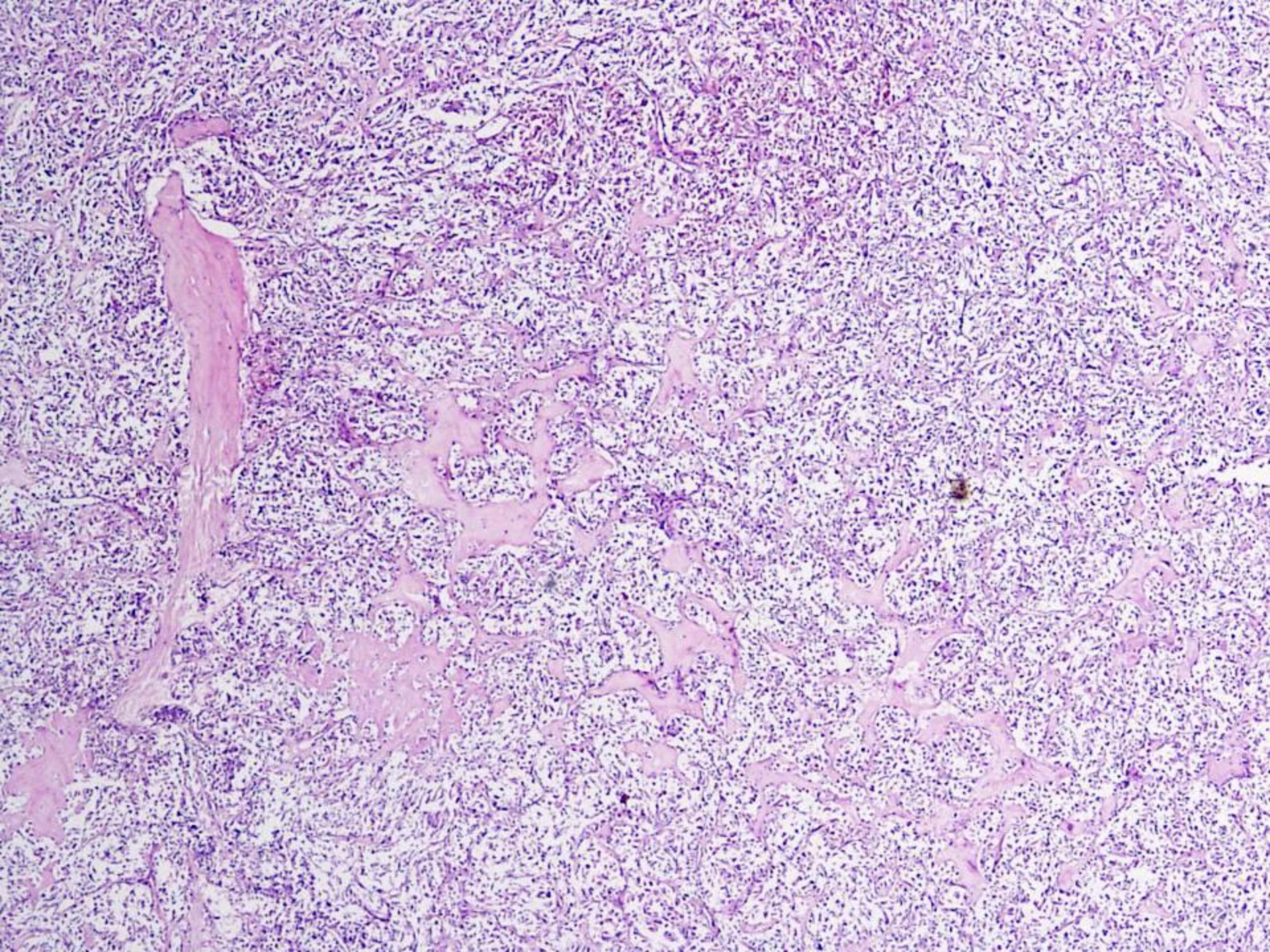


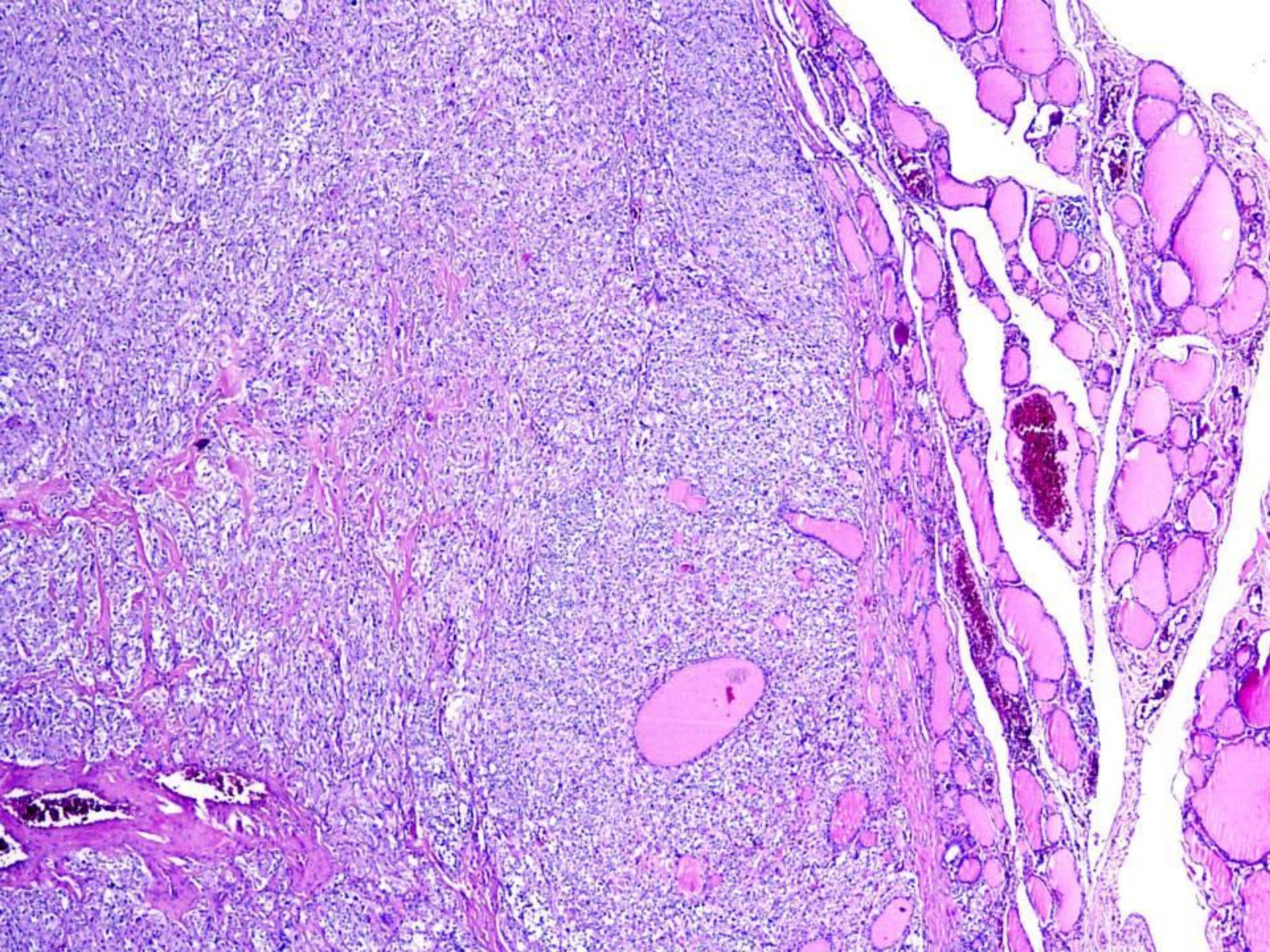
Sonra, total tiroidektomi +
2 taraflı boyun diseksiyonu yapıldı.

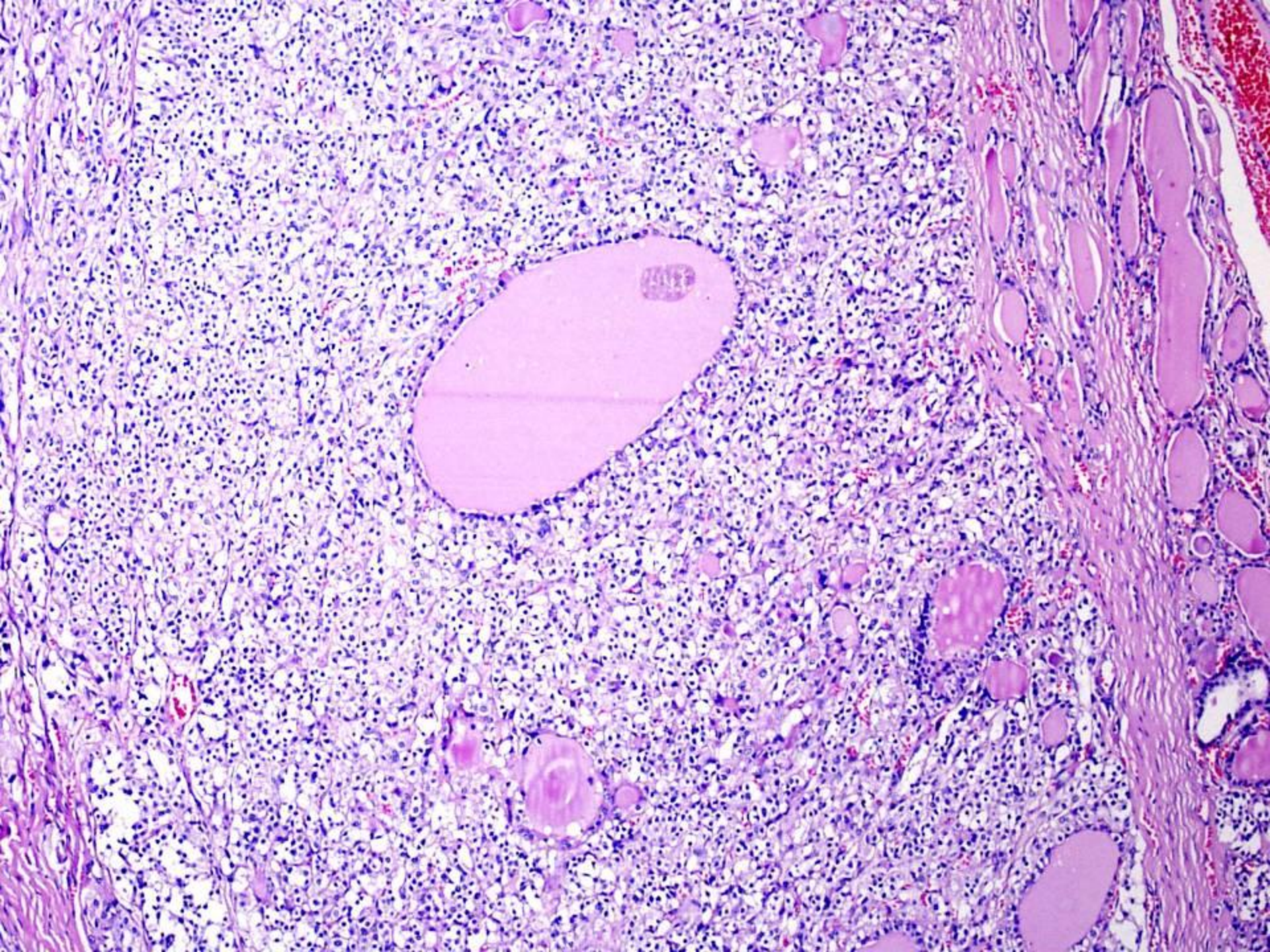
Makroskopik bulgular:

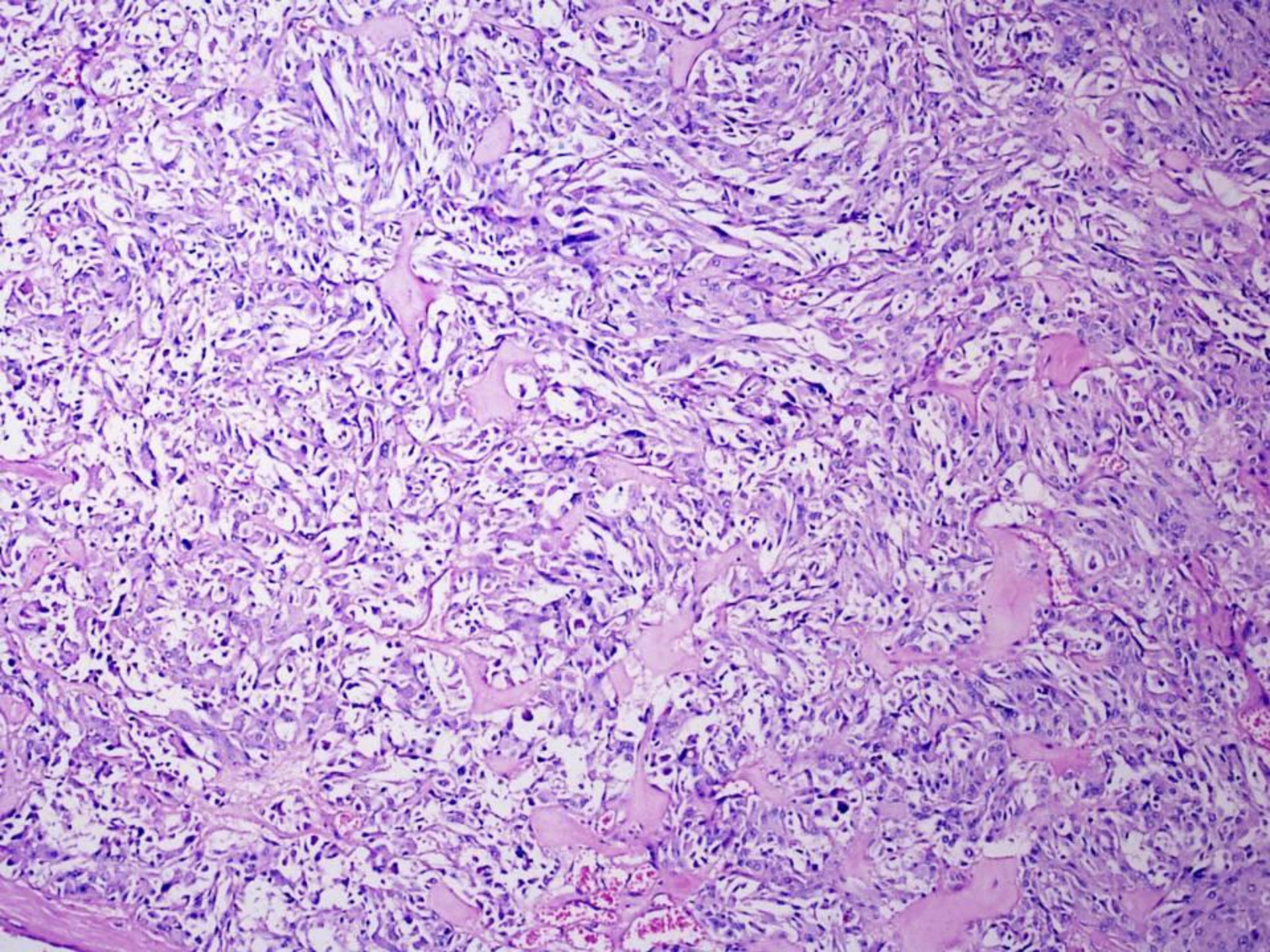


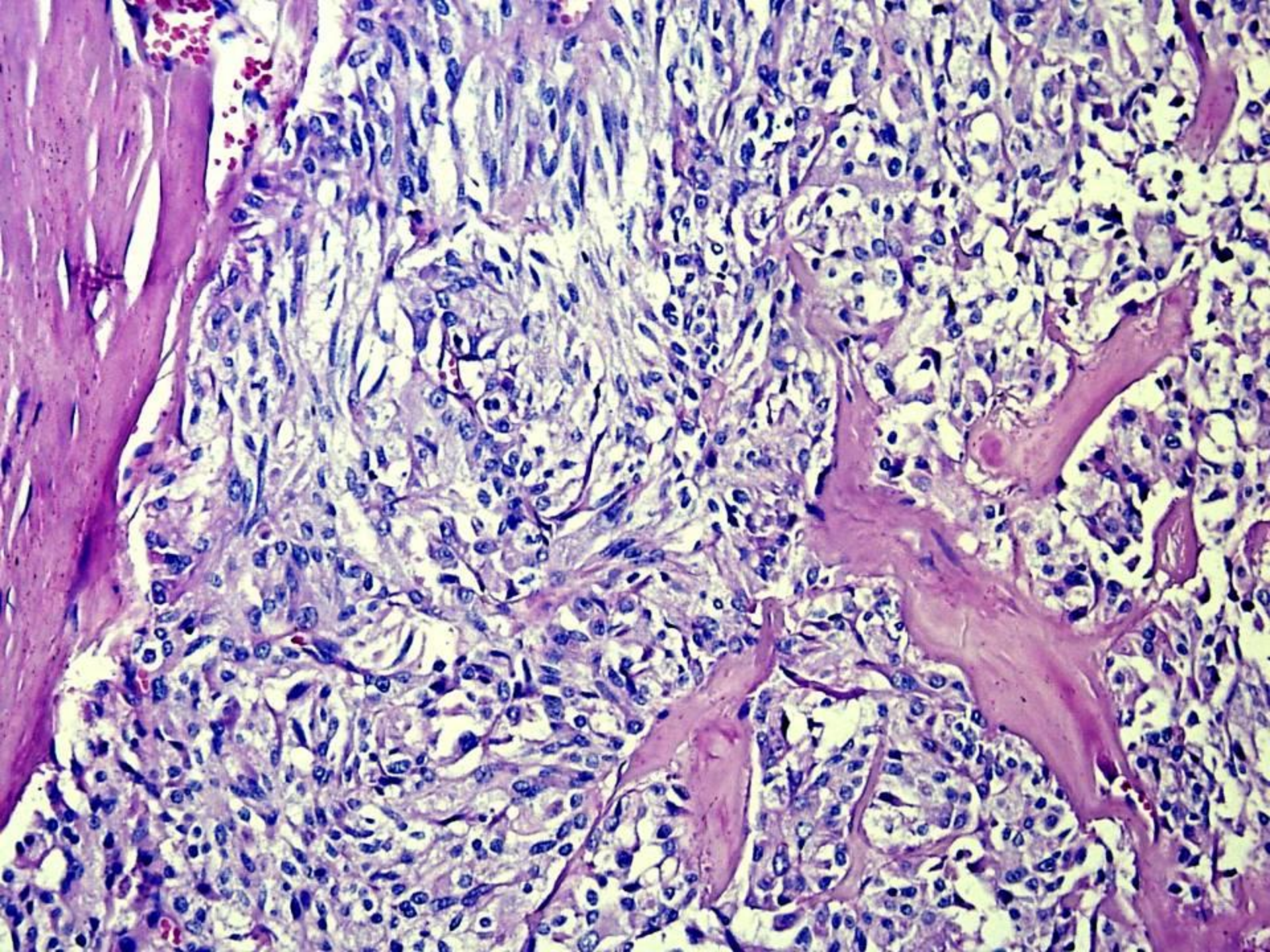
- 55 gram ağırlığında 8X6X3 cm boyutlarında total tiroidektomi materyali.
- Sağ lobda tiroid kapsülüne dayanmış 3,7X3,5X2 cm boyutlarında bej renkli yer yer kanamalı lezyon.
- Sol lobda 1,5 cm boyutunda bej renkli alan.
- Sağ-sol boyun diseksiyonu.

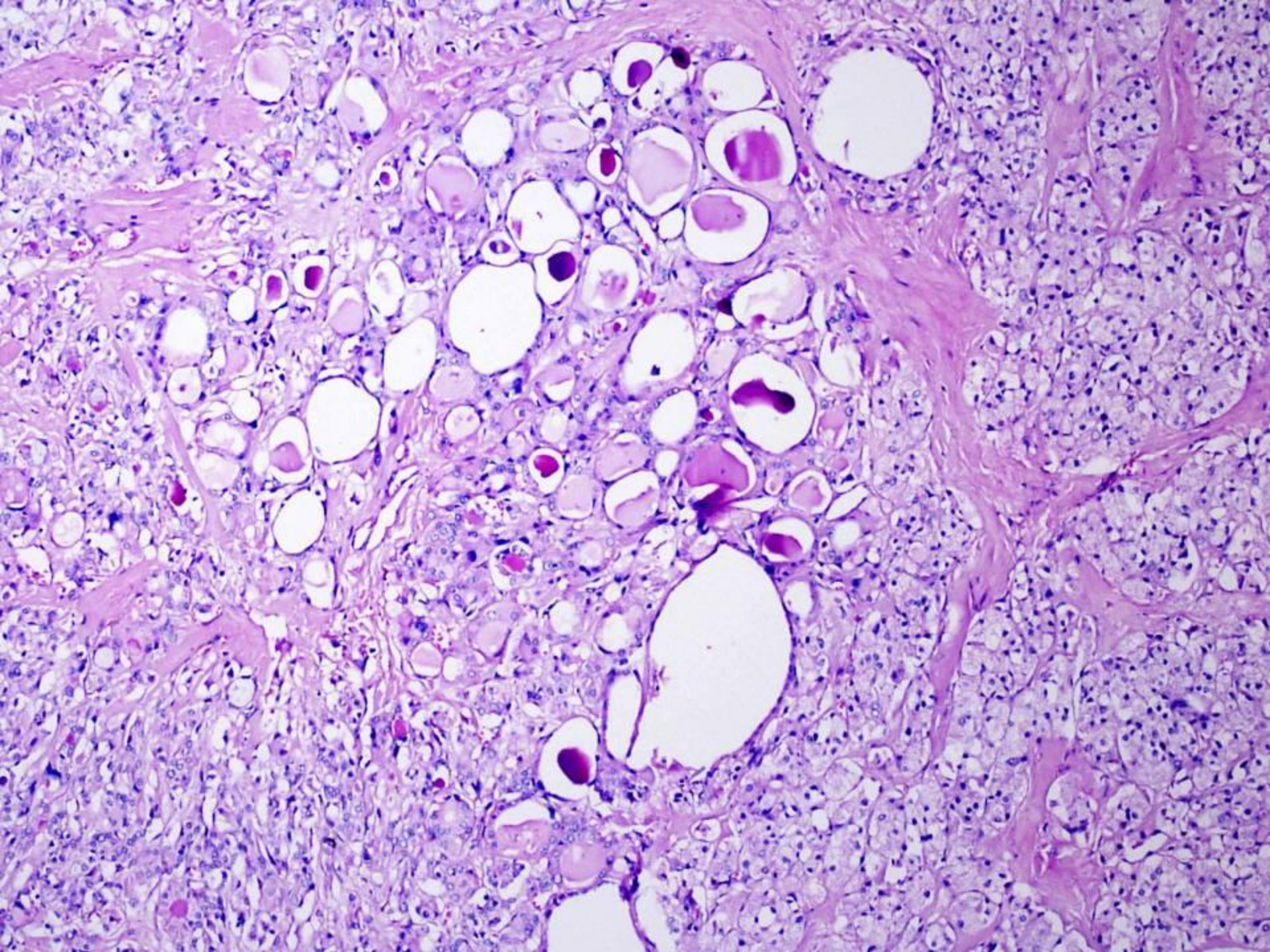


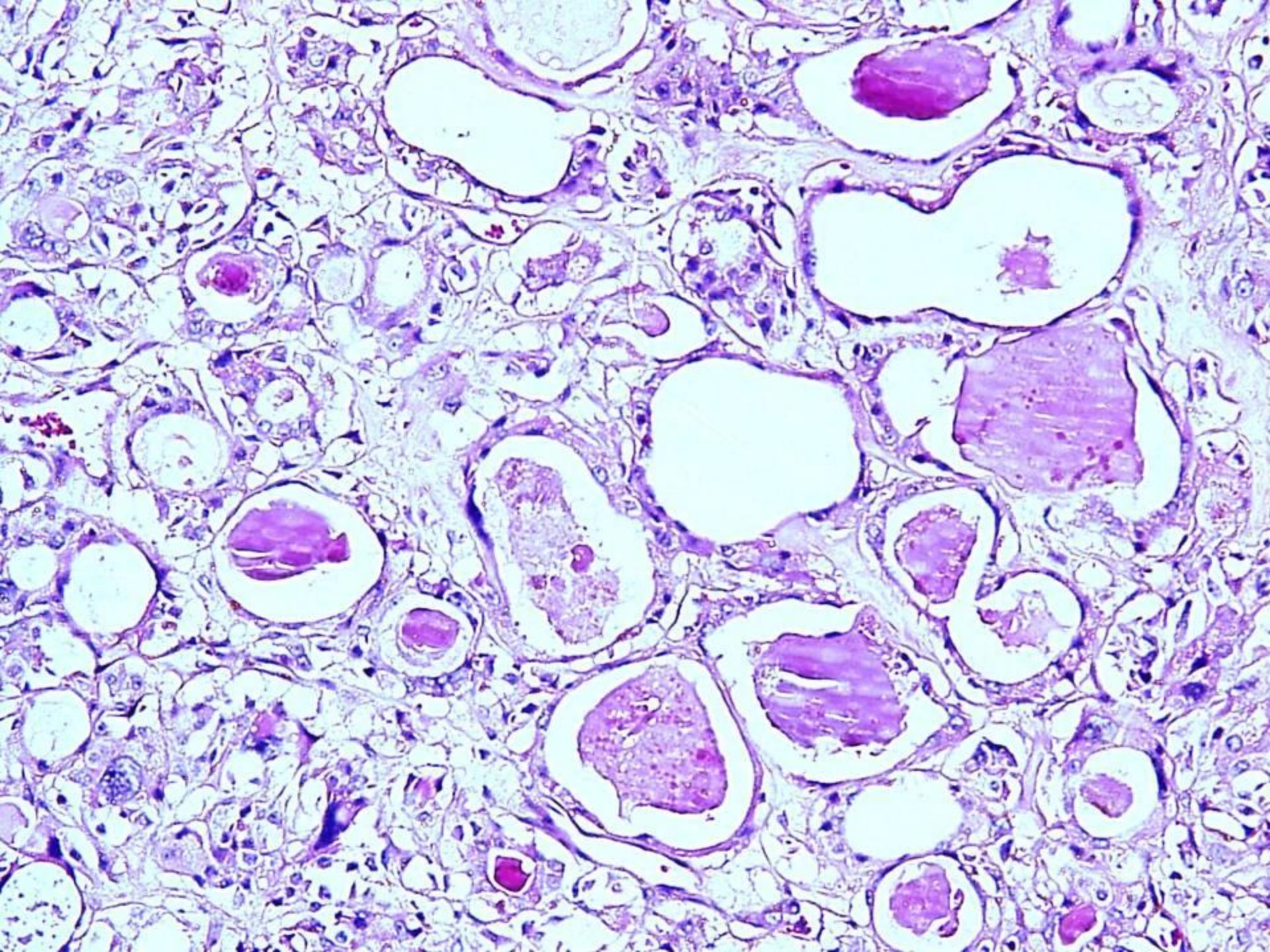


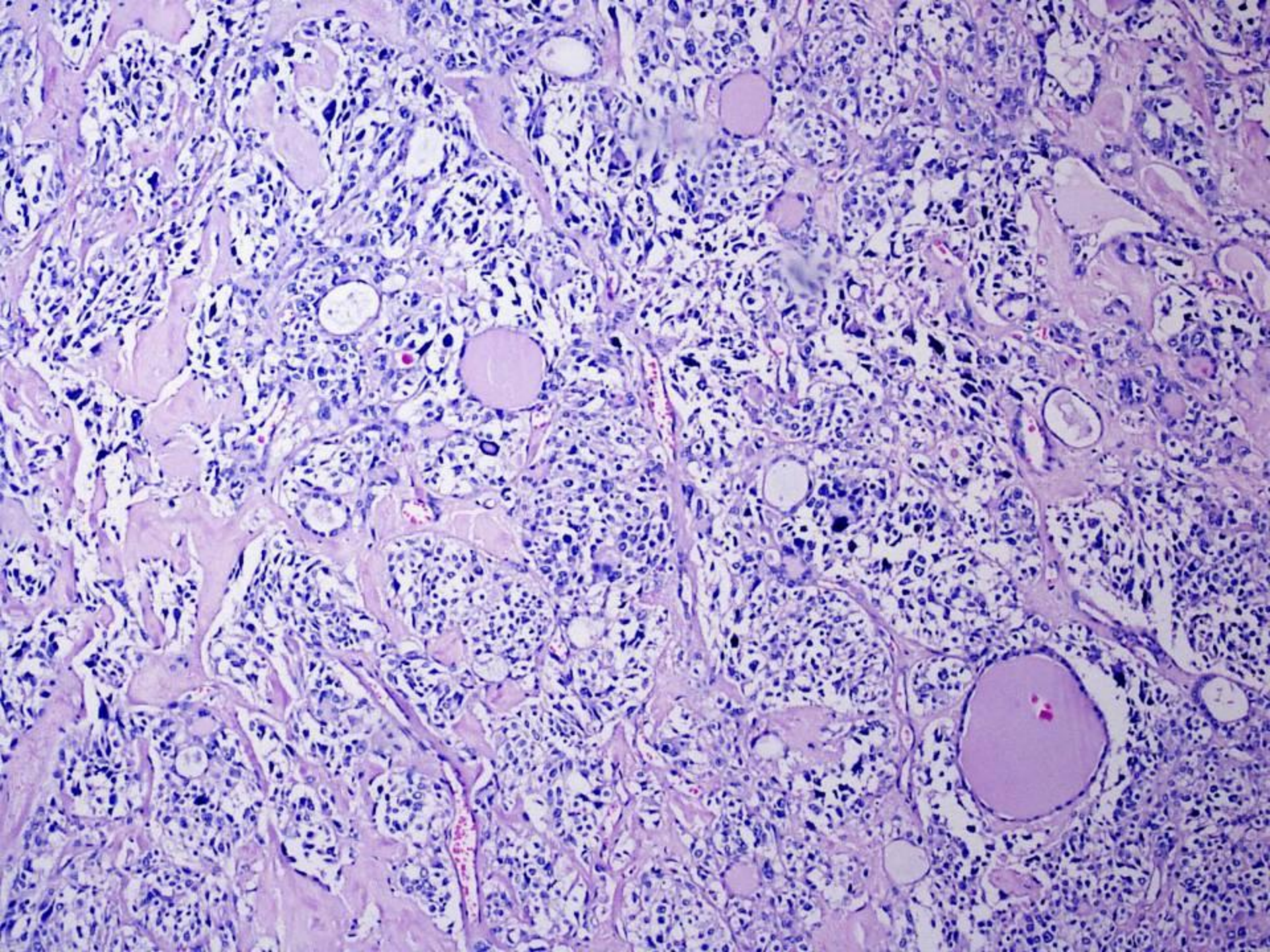


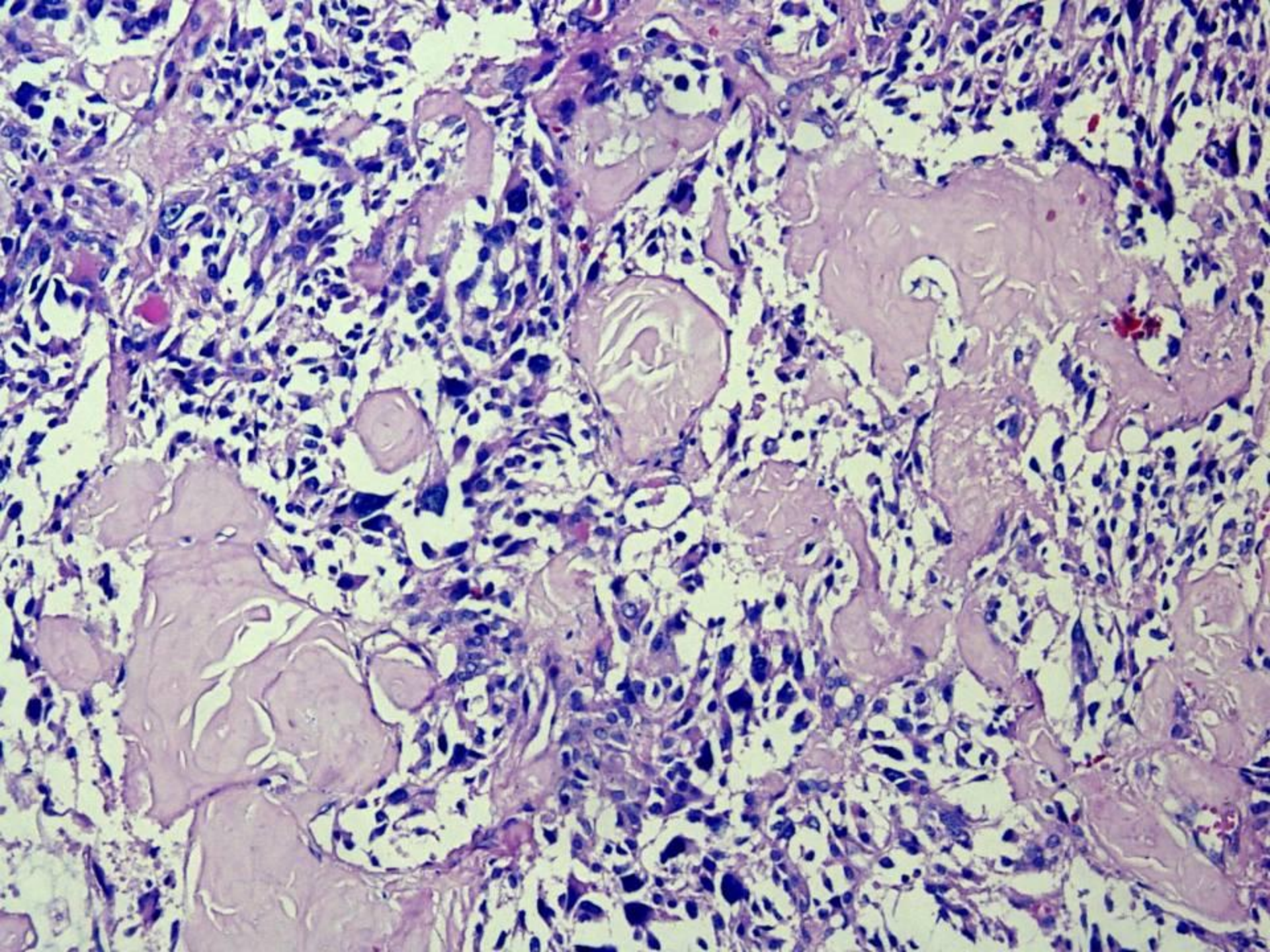


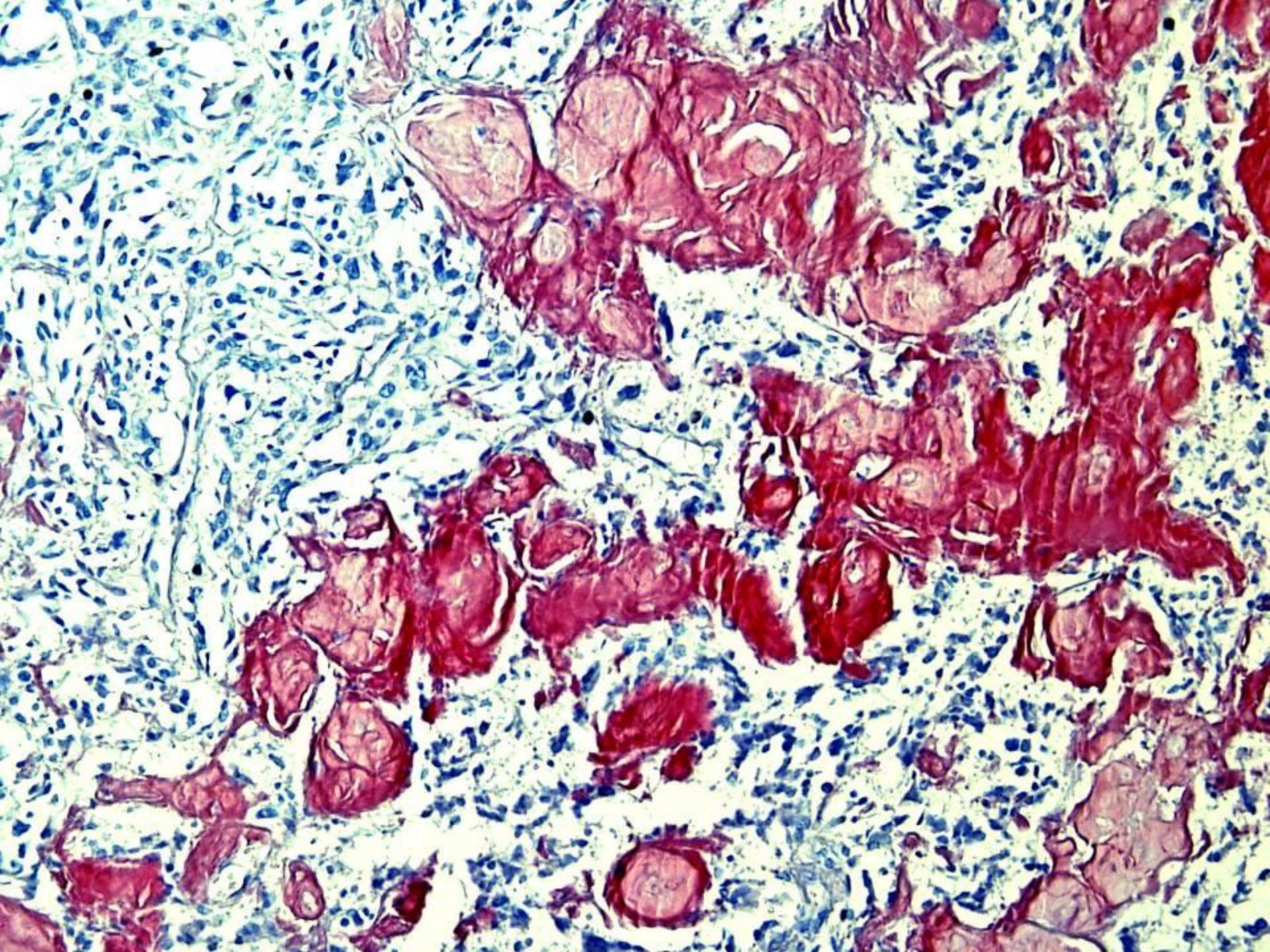


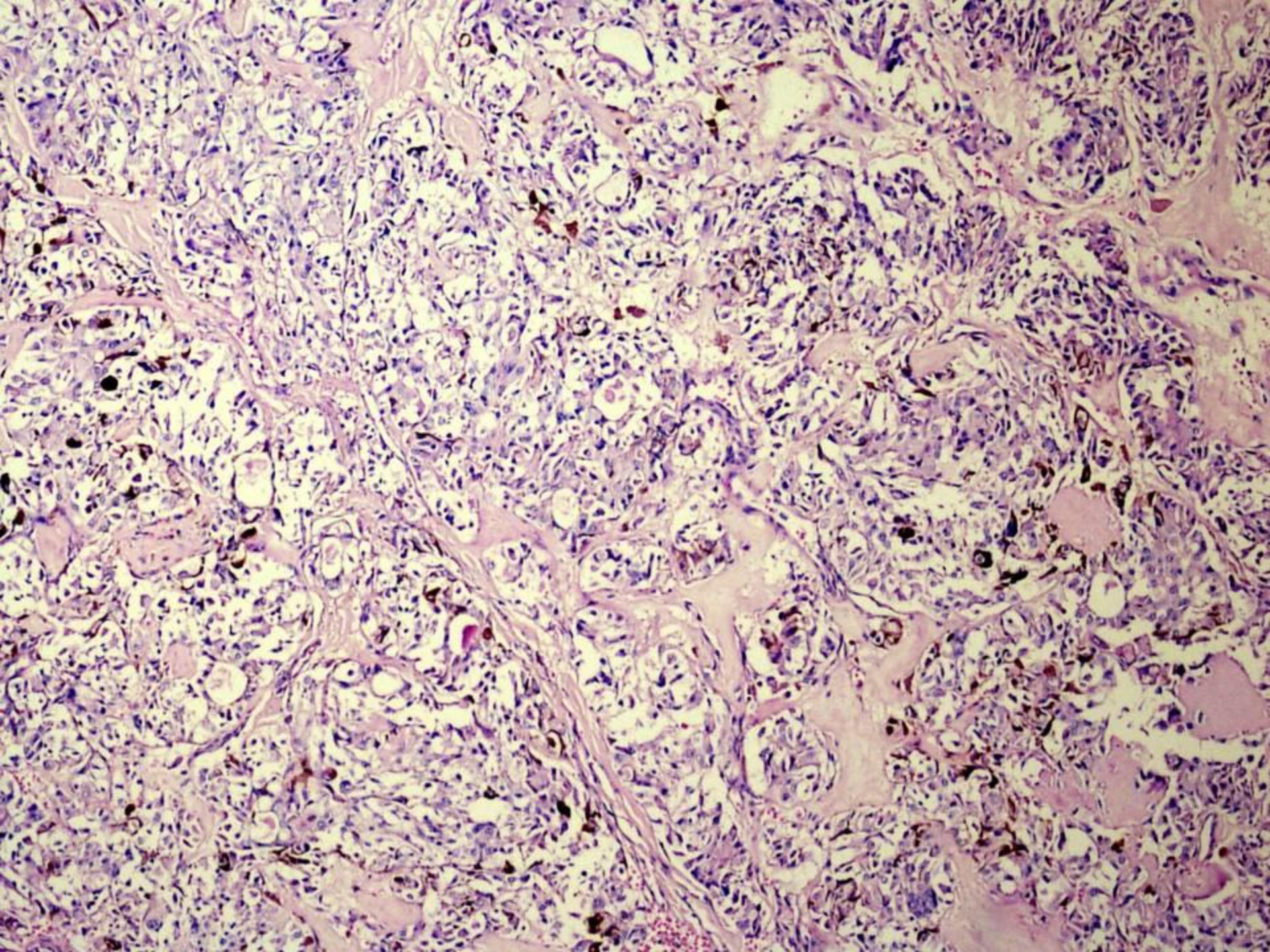


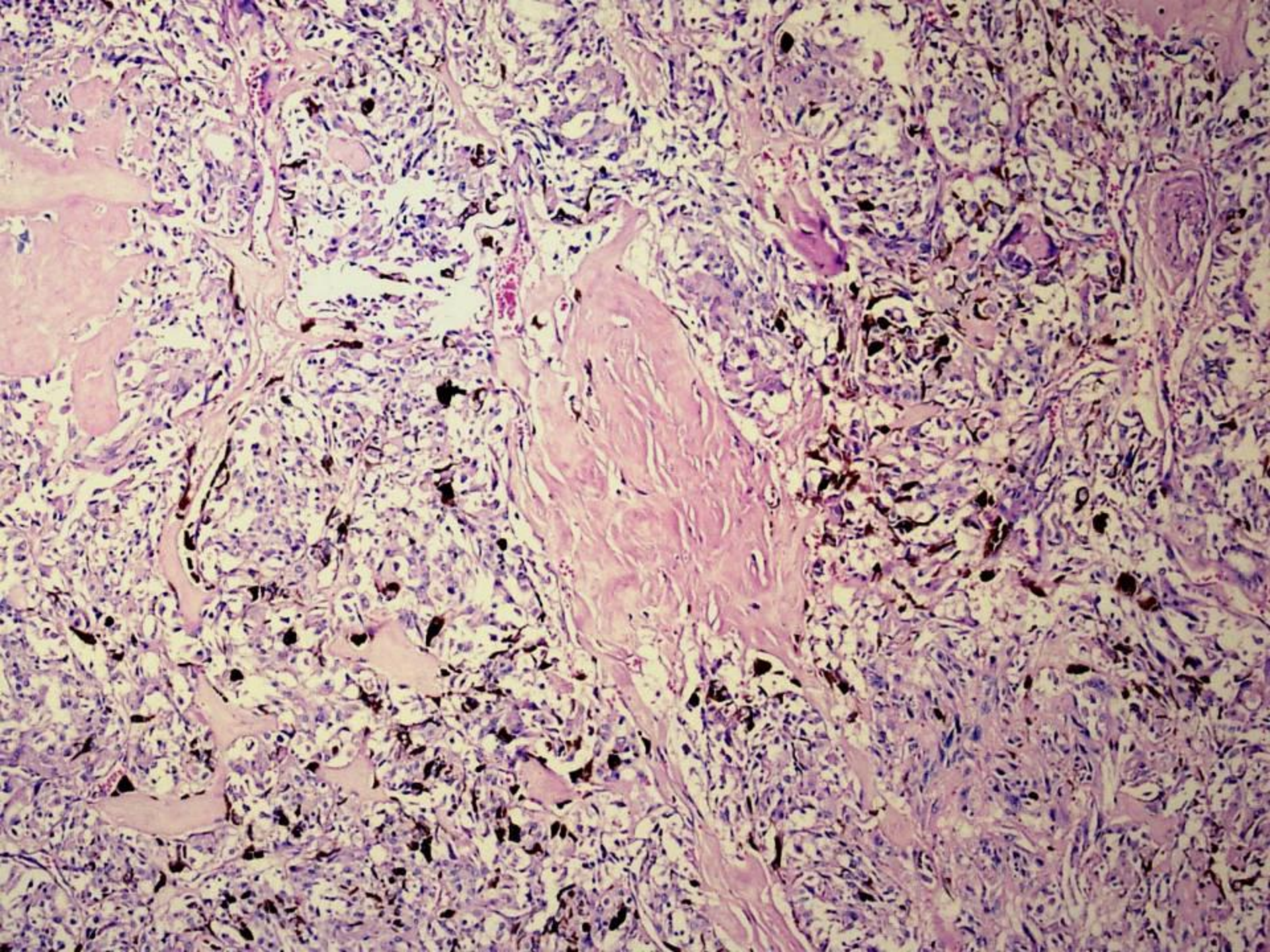


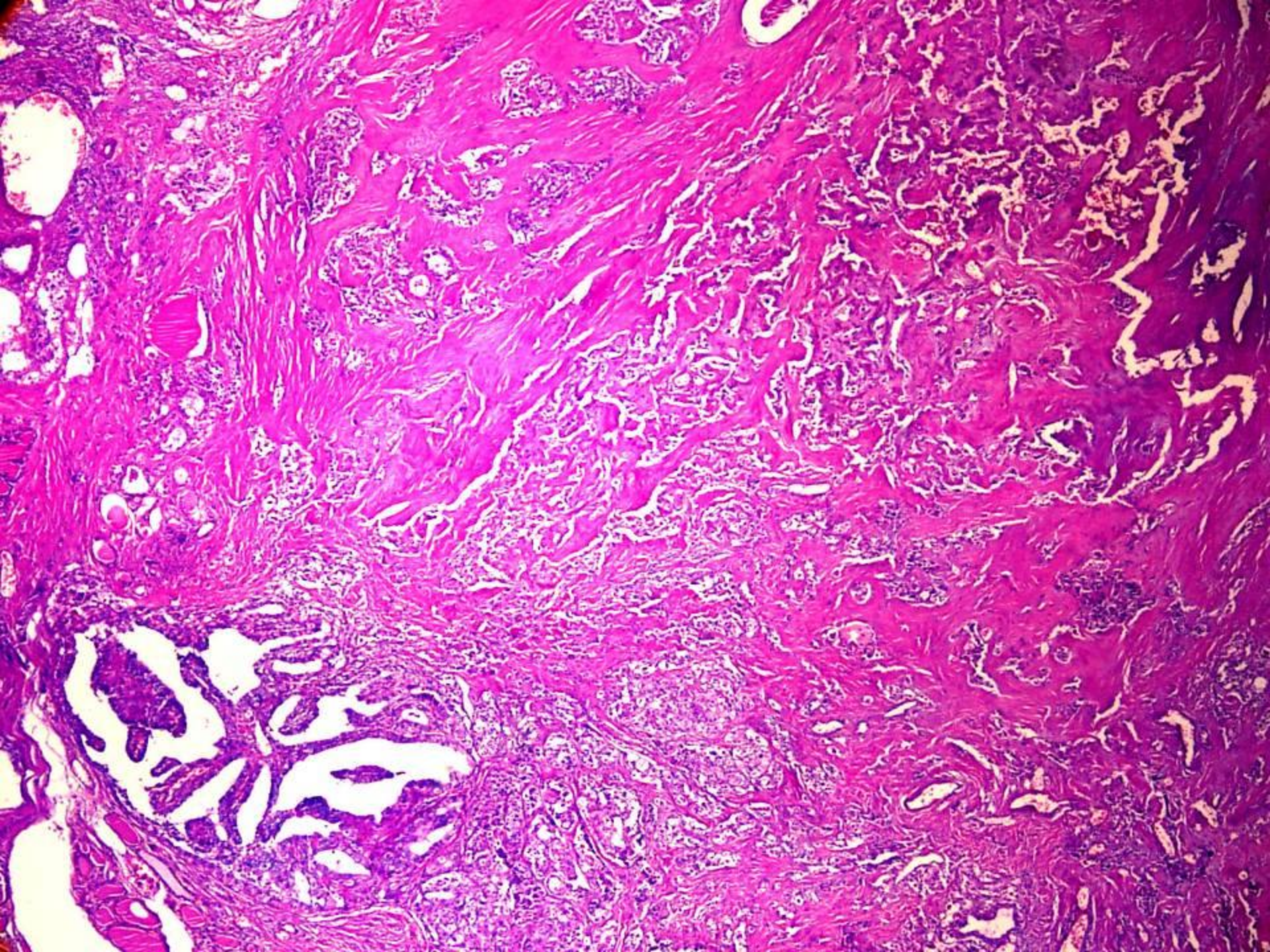


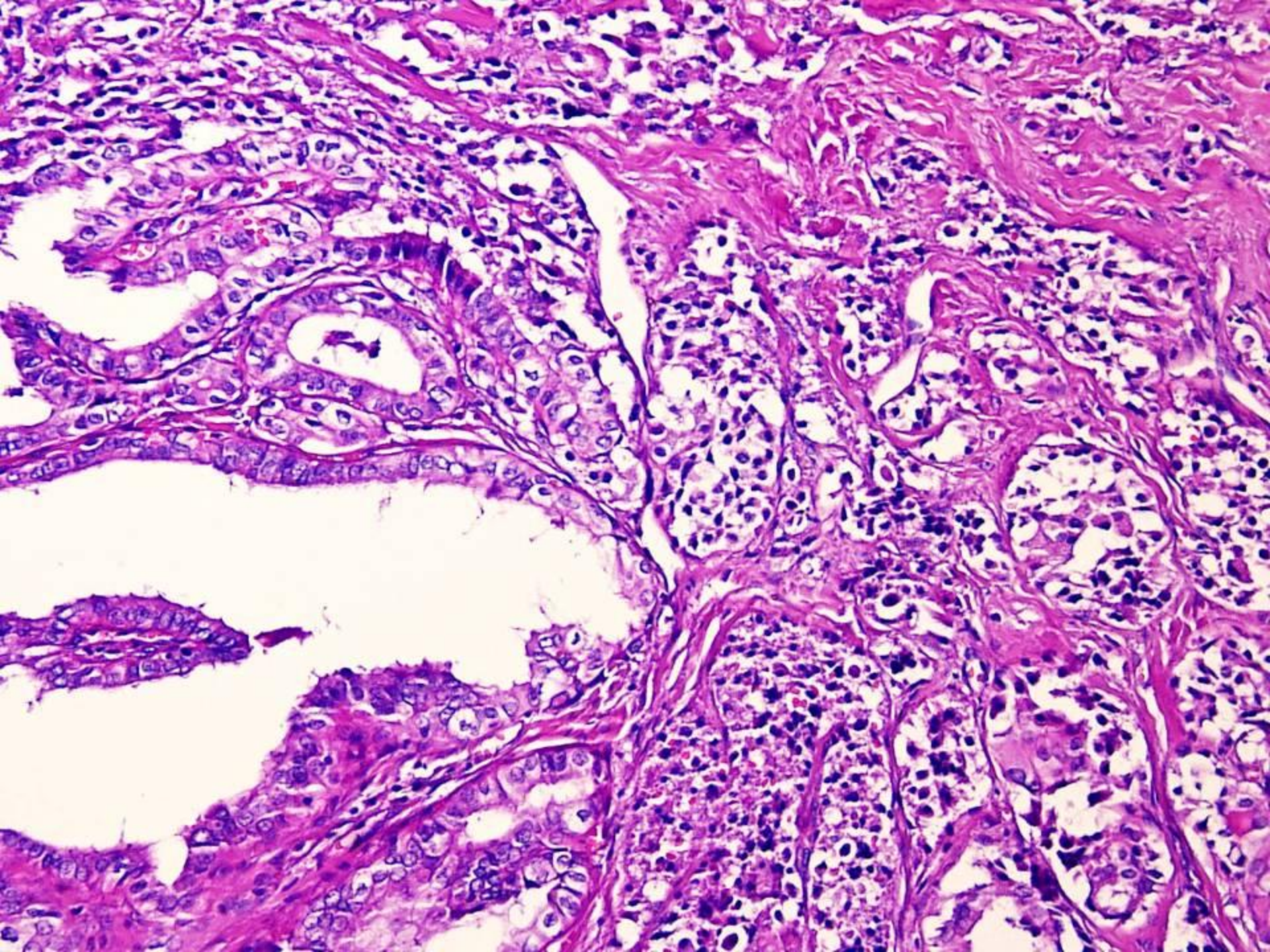


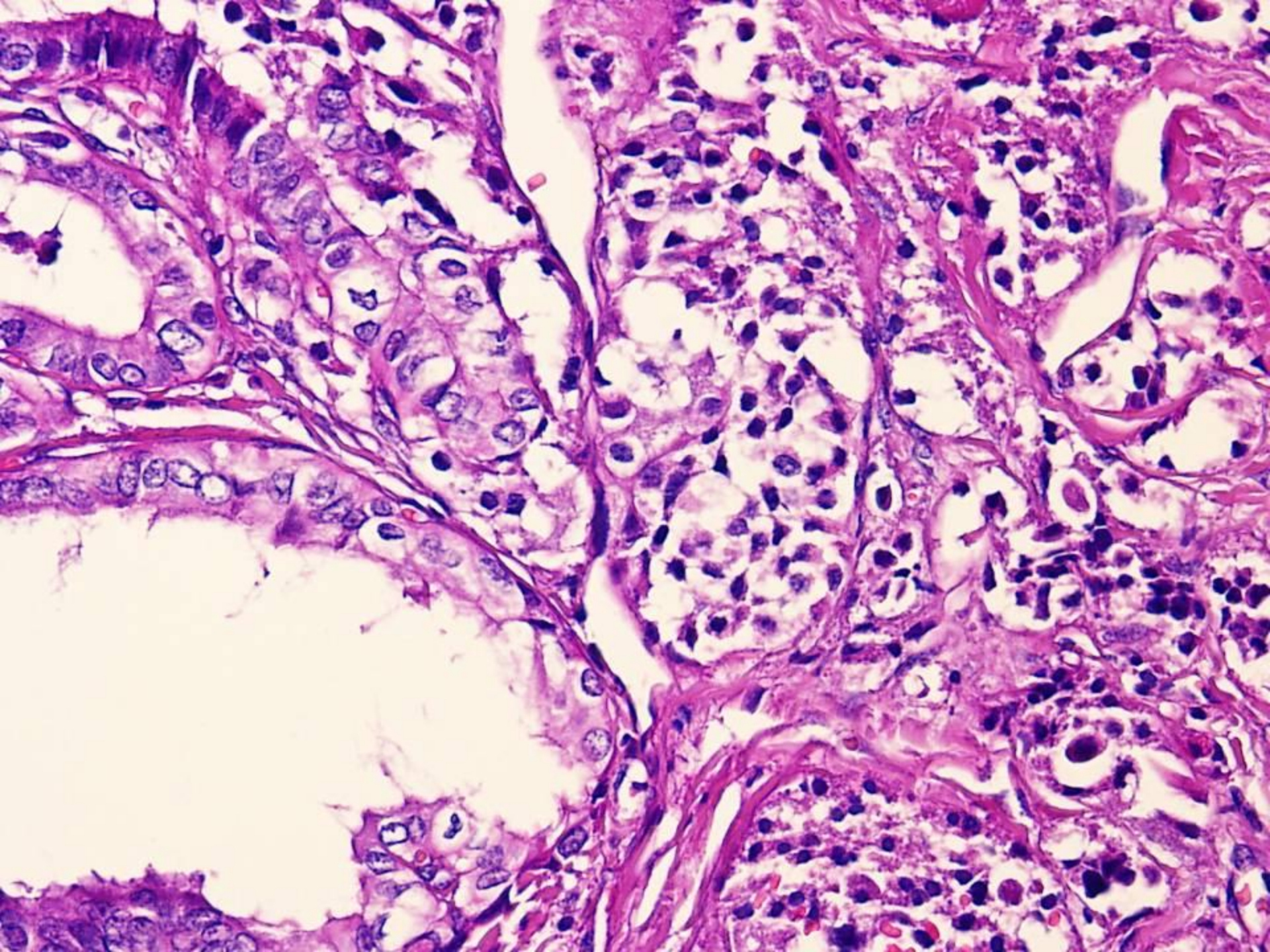


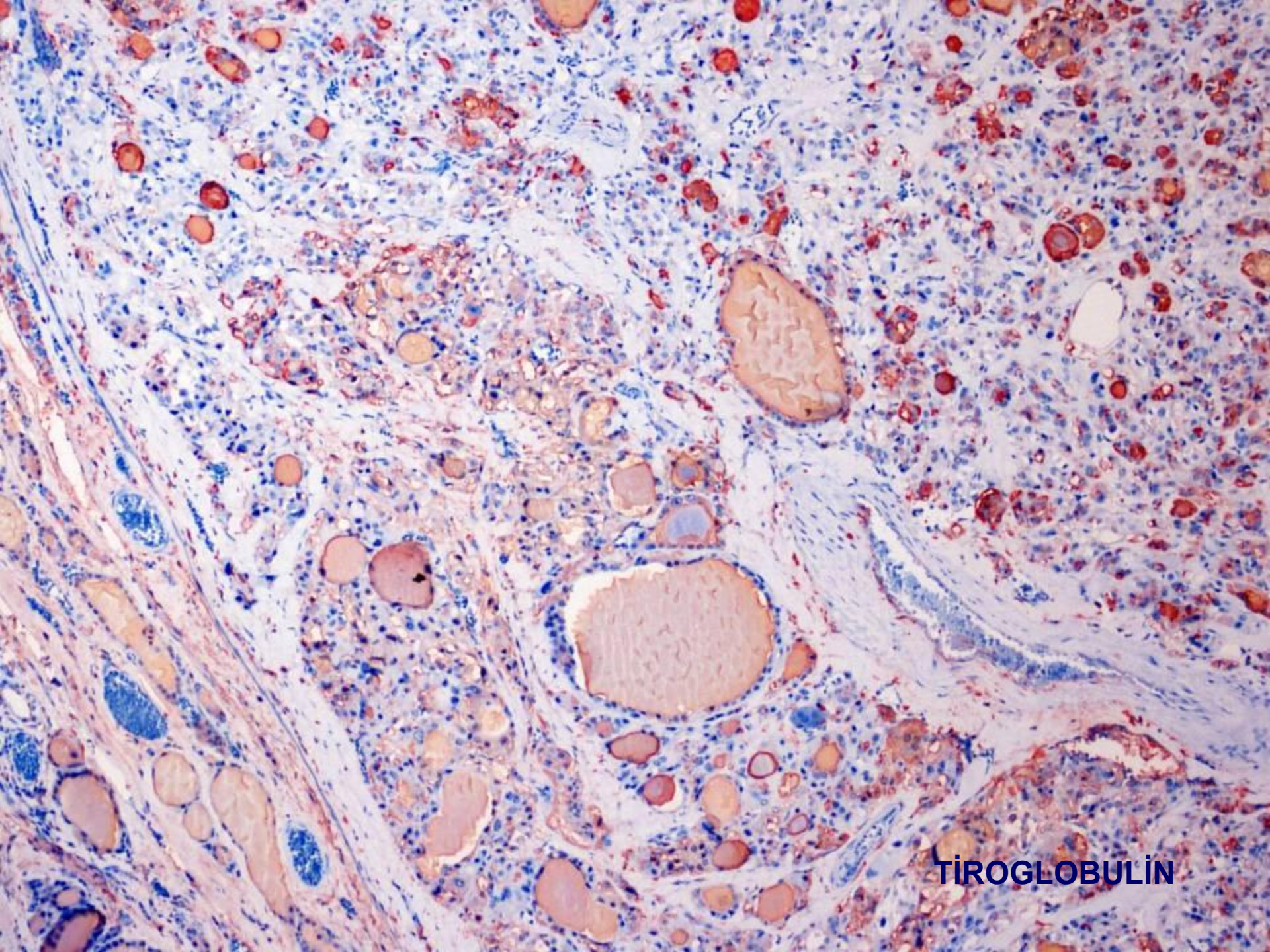




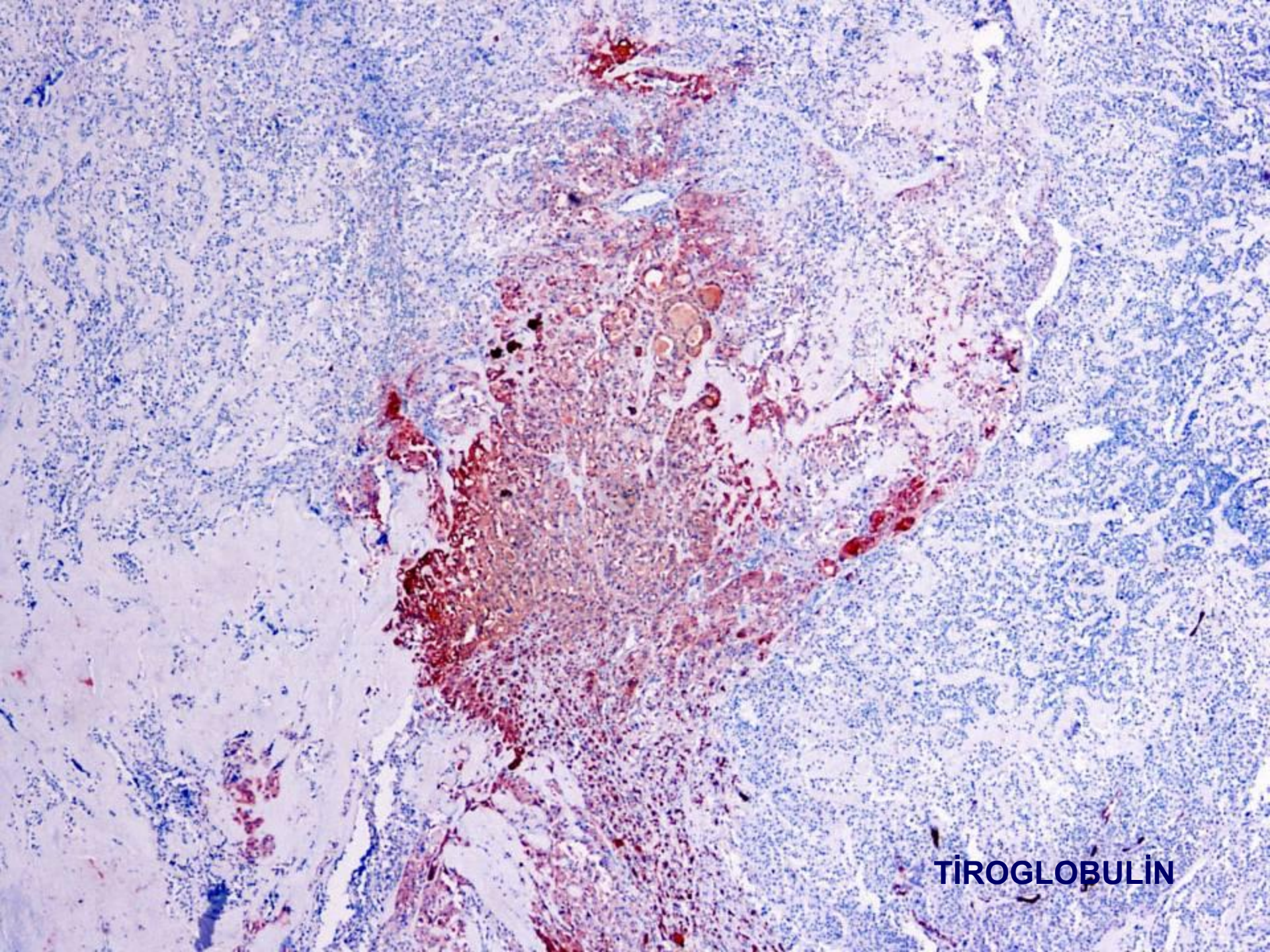




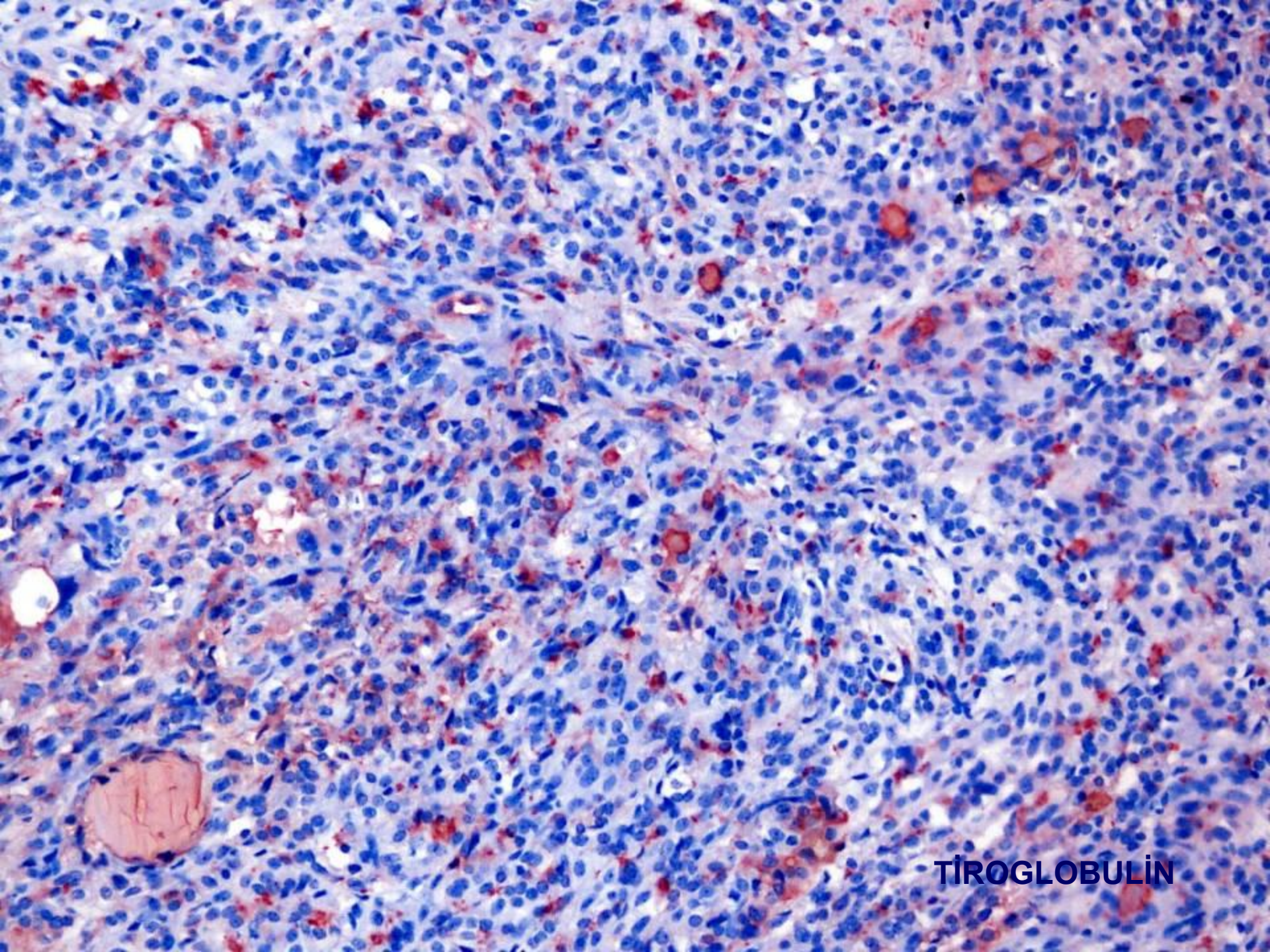




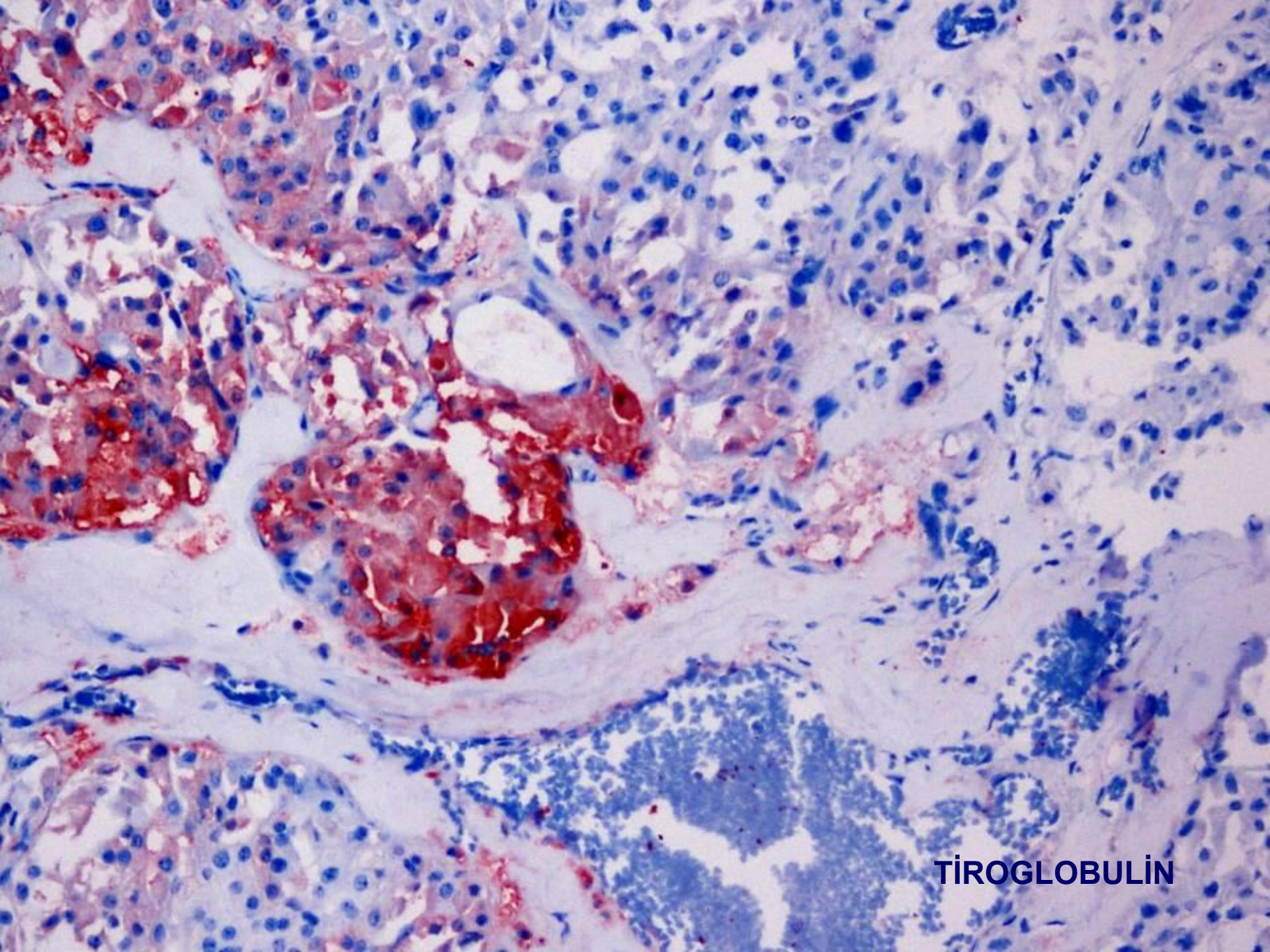
TIROGLOBULÍN



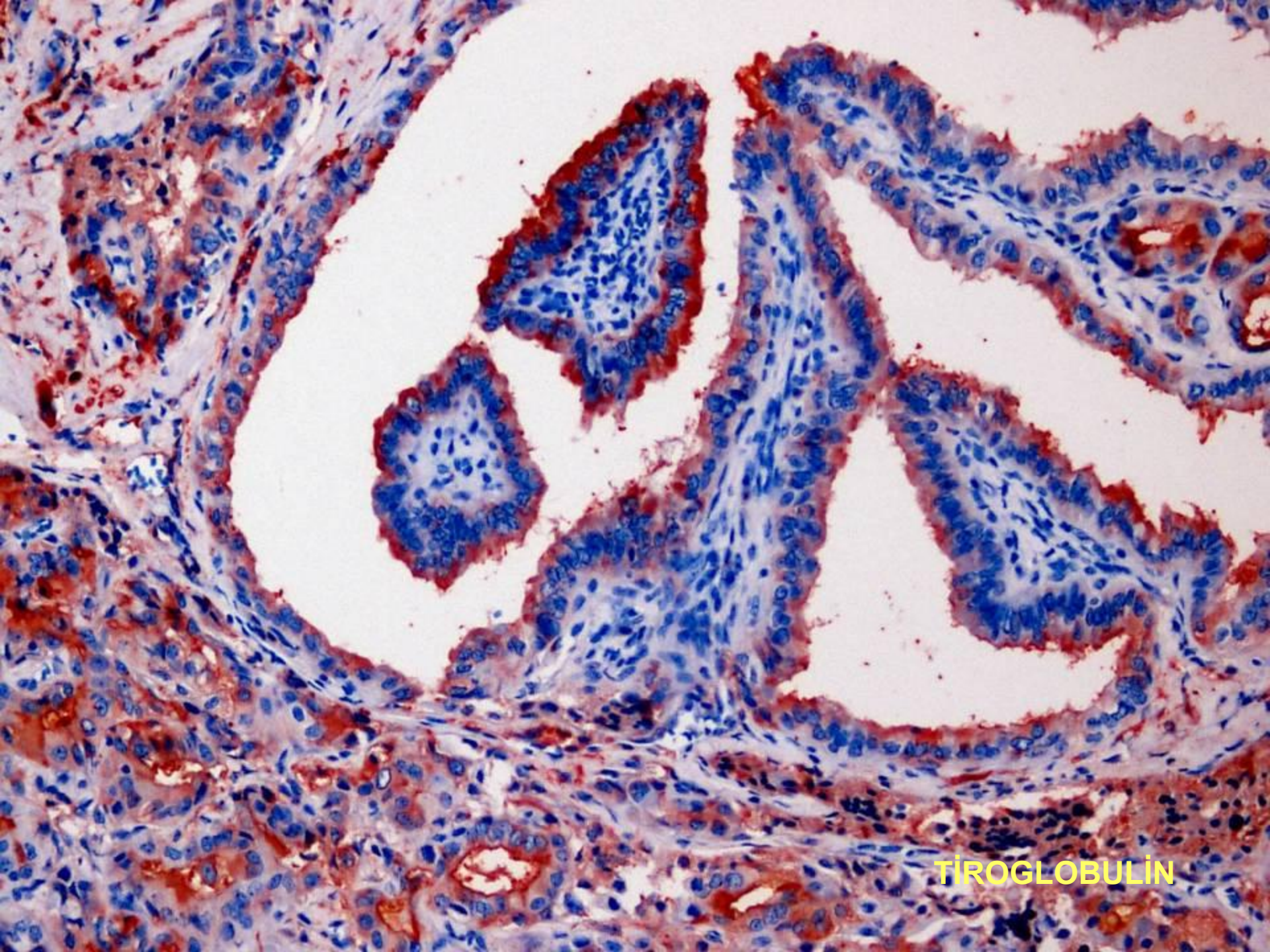
TİROGLOBULİN



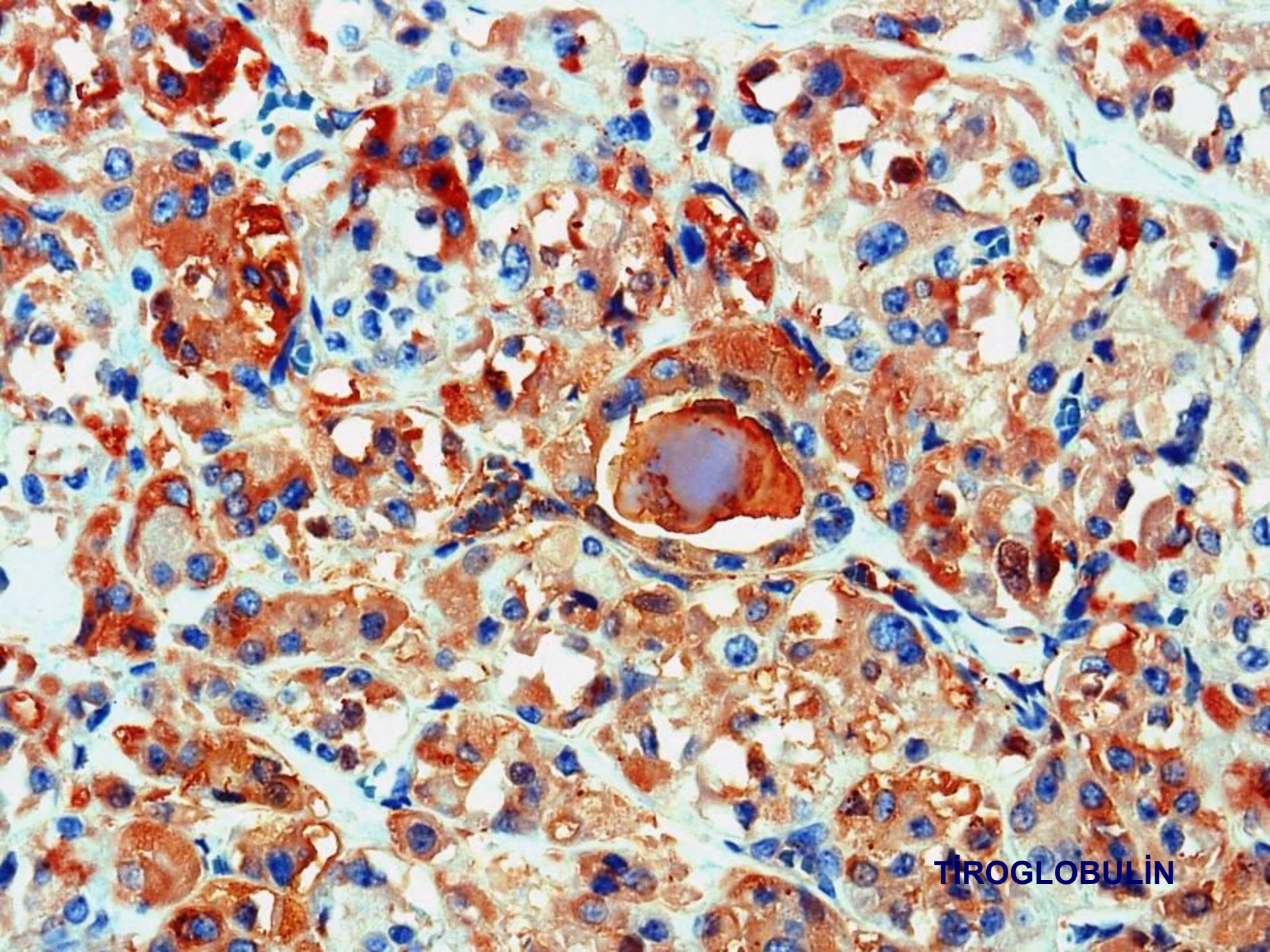
TIROGLOBULIN



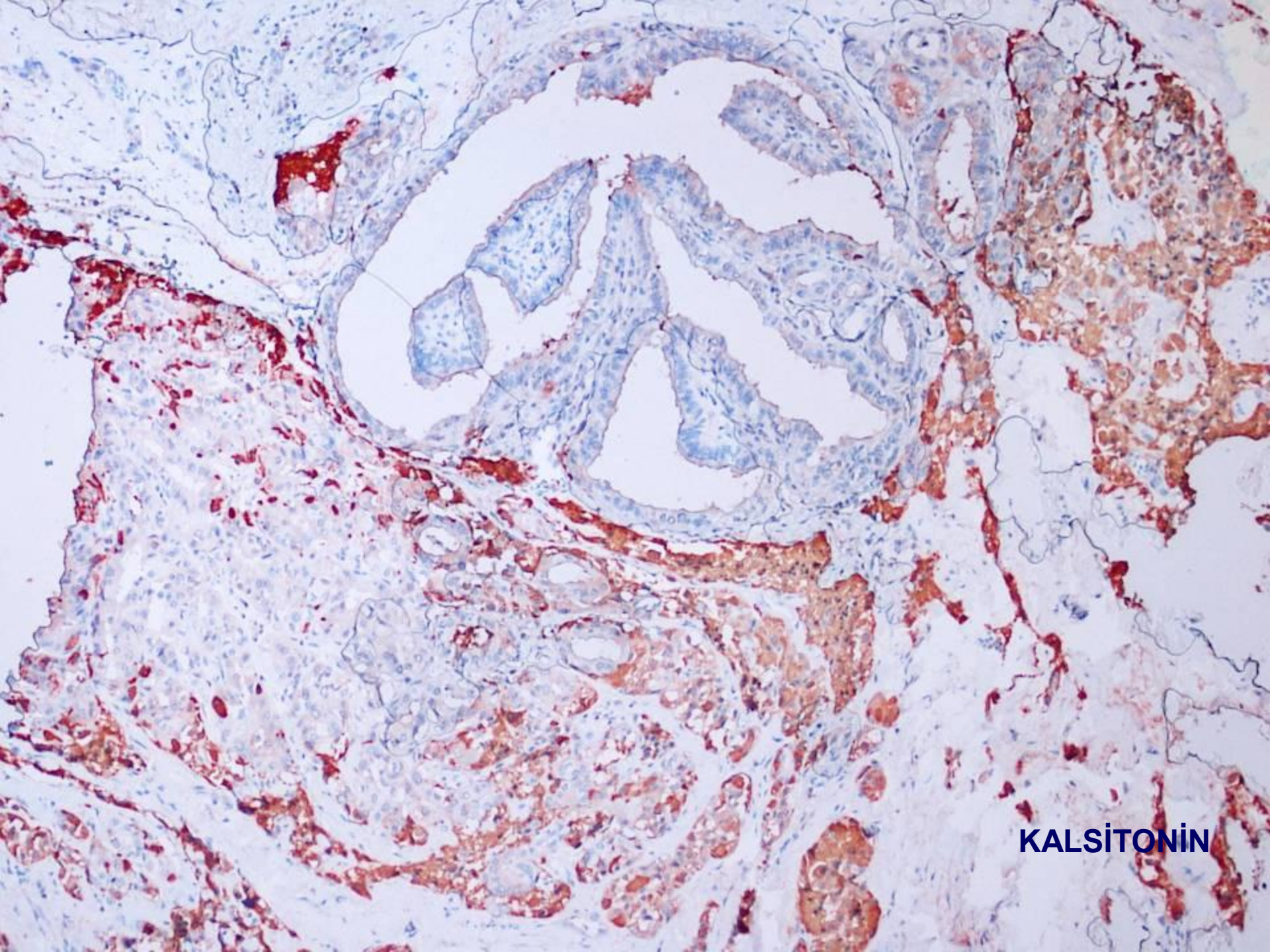
TIROGLOBULIN



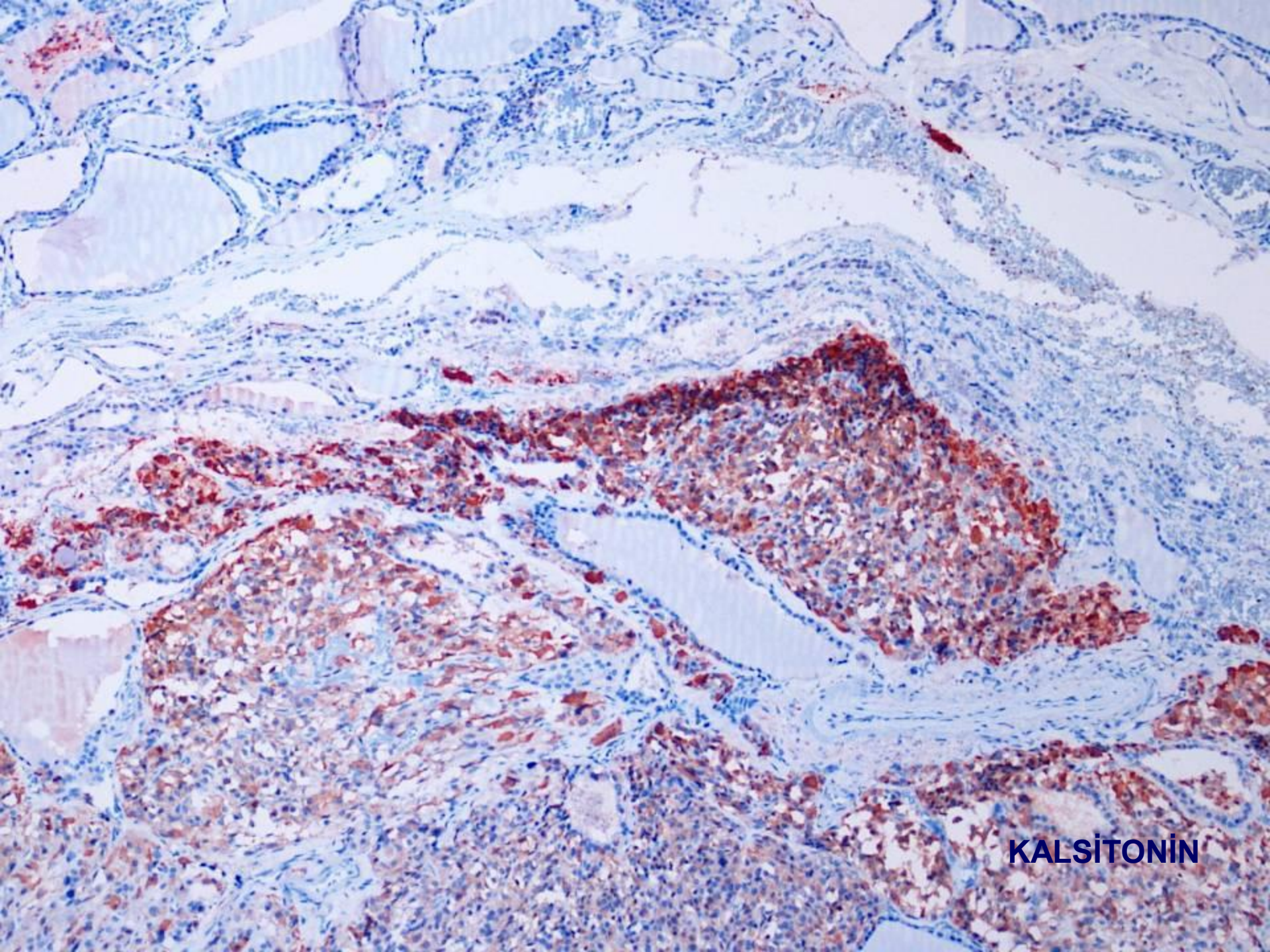
TIROGLOBULIN



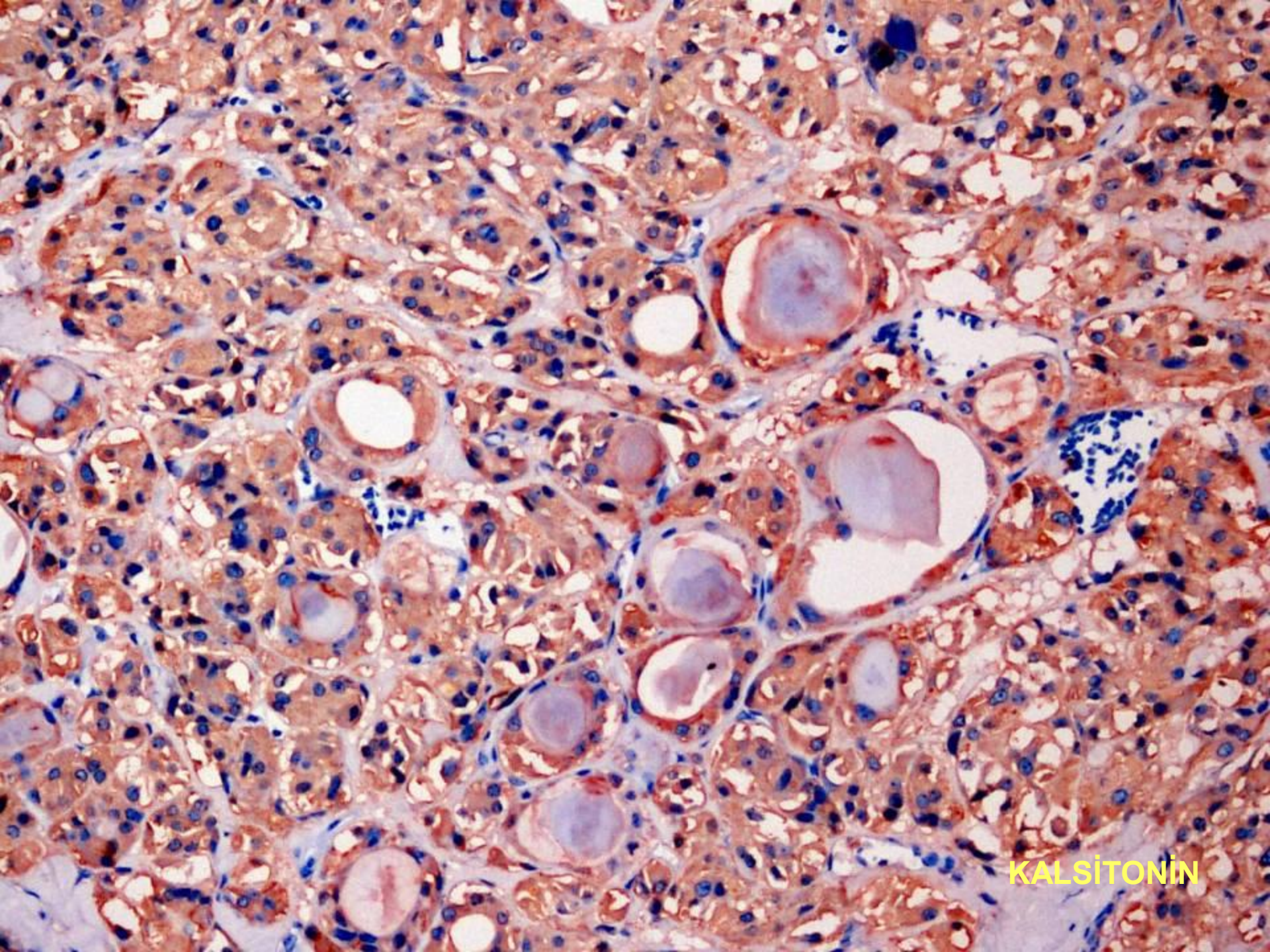
THYROGLOBULIN



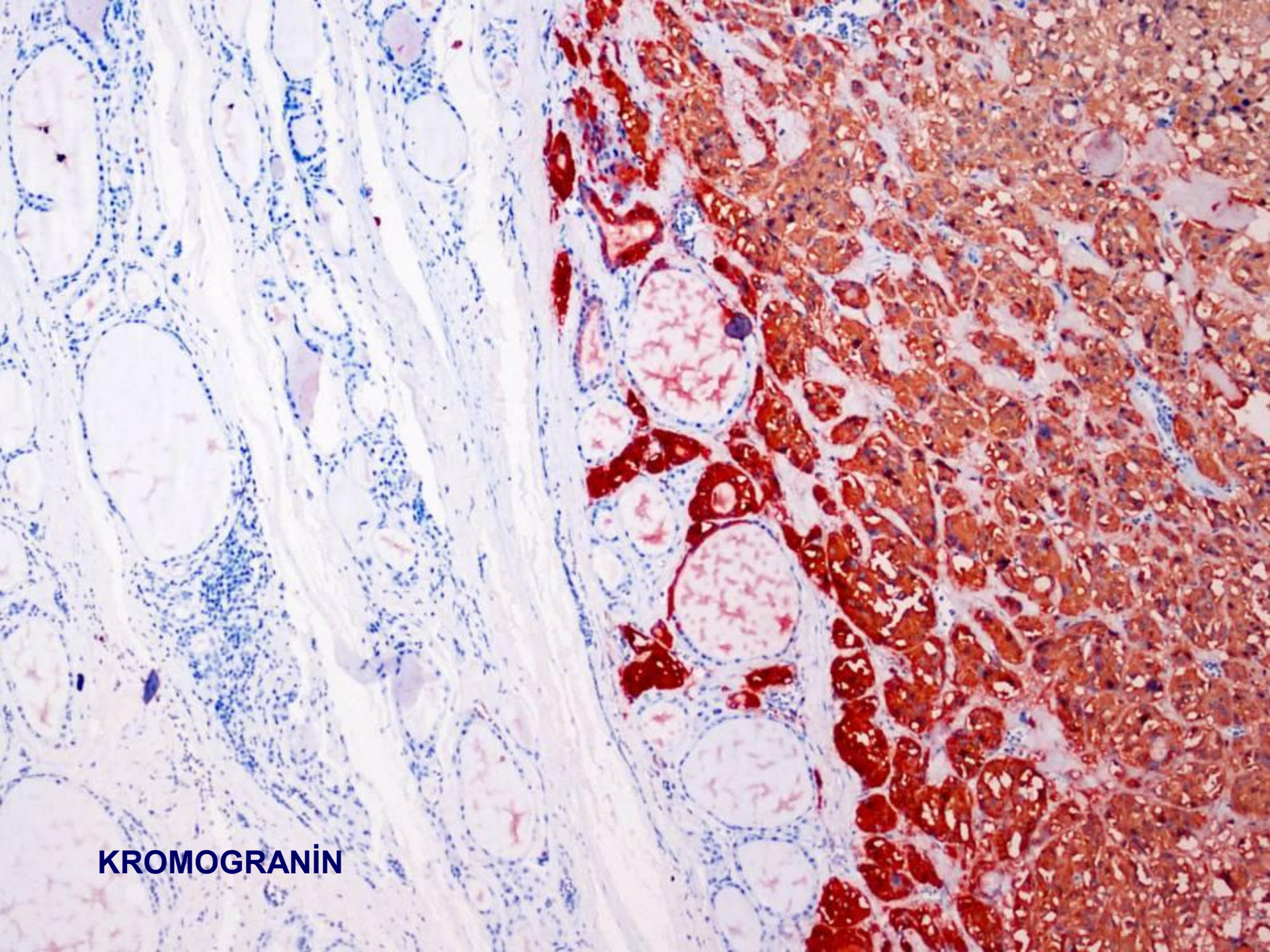
KALSITONIN



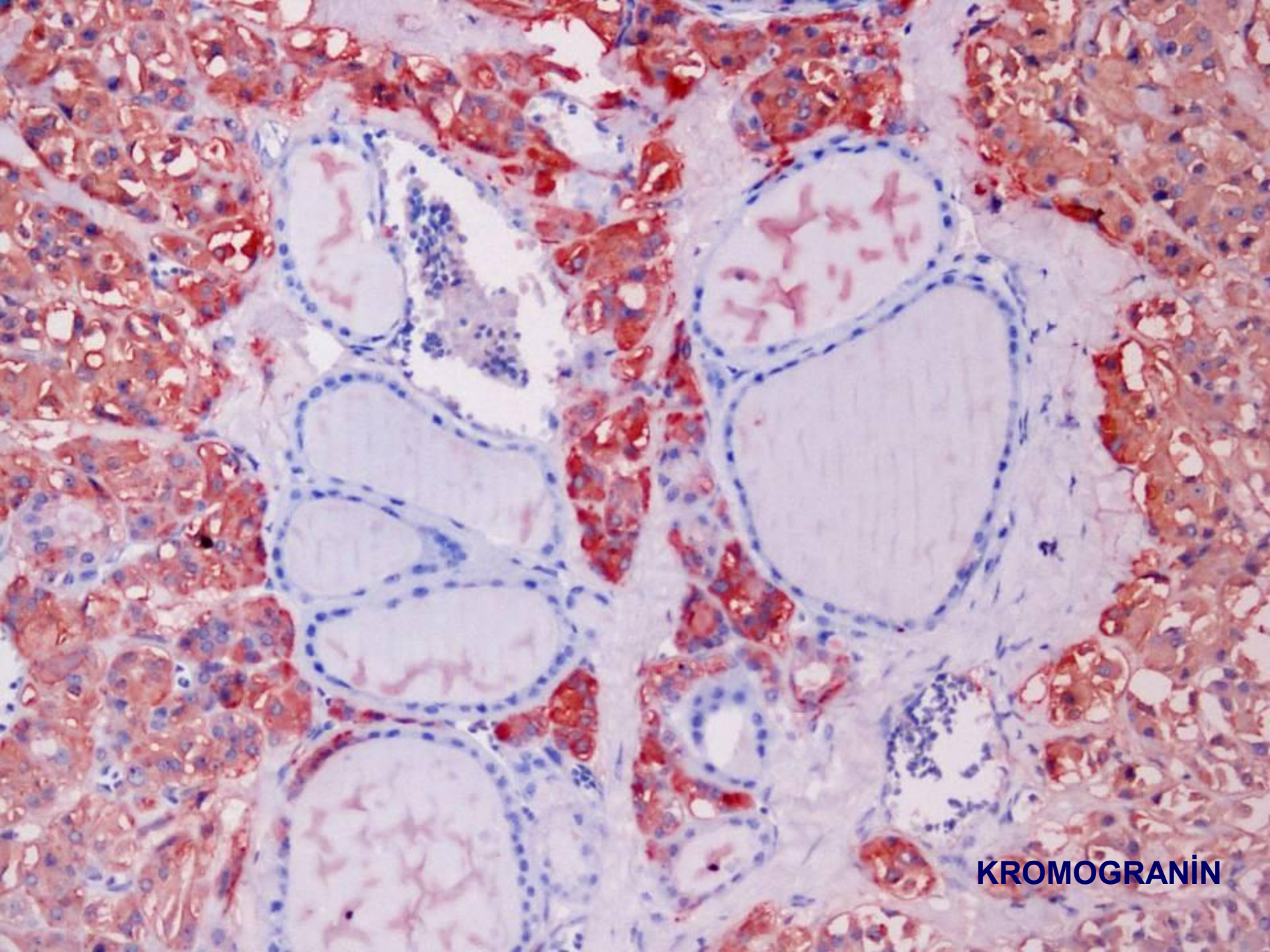
KALSİTONİN



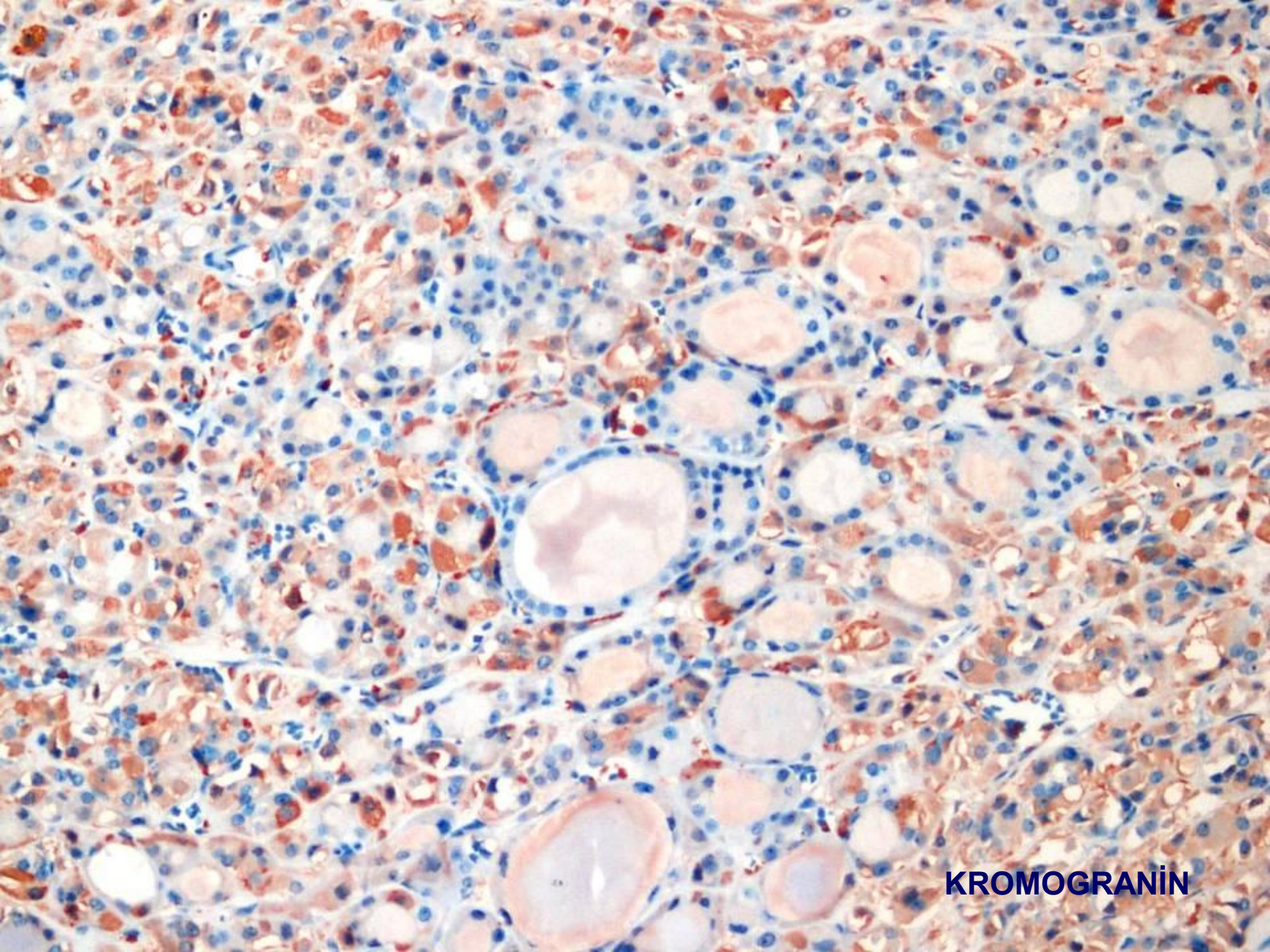
KALSITONIN



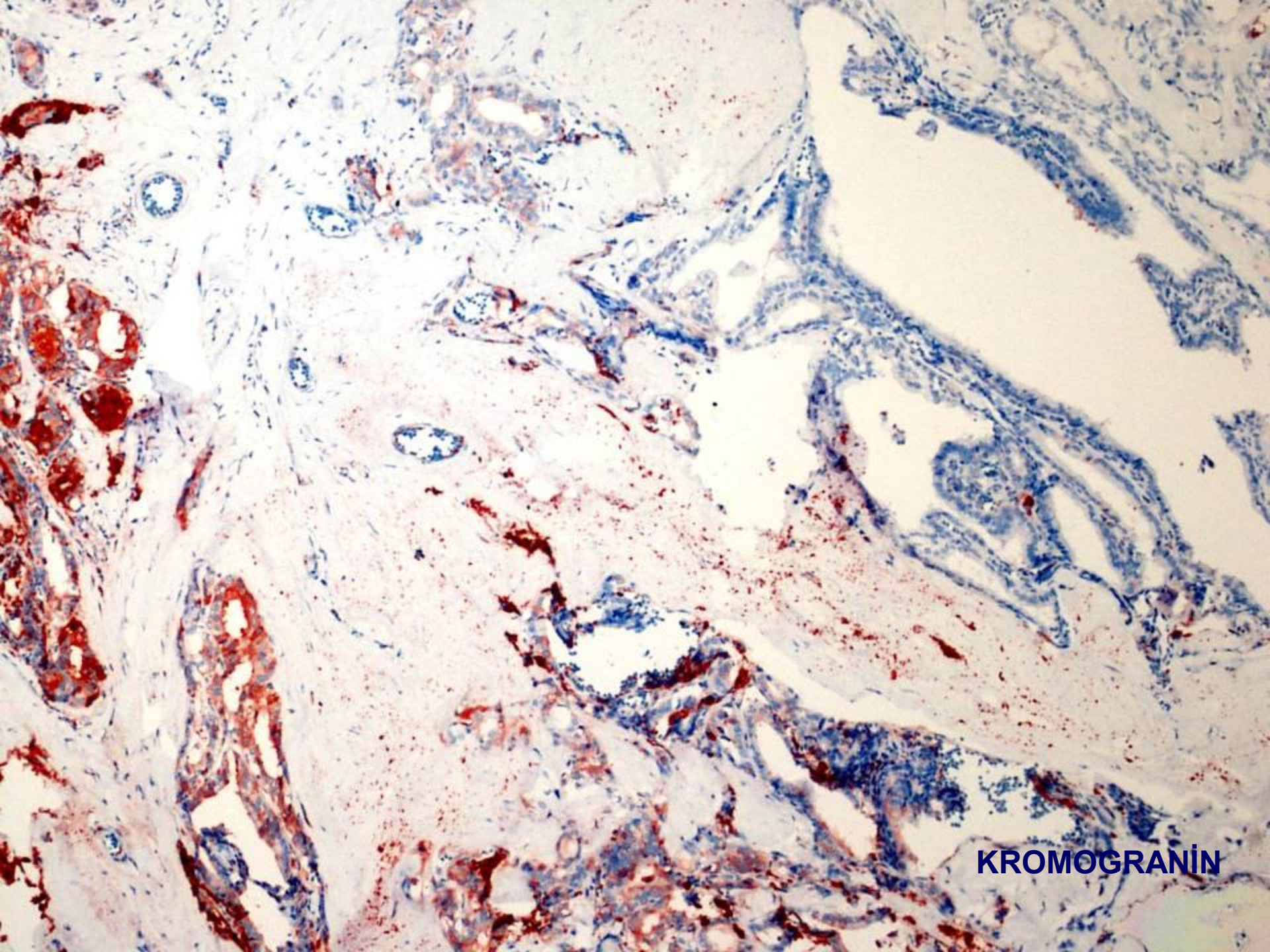
KROMOGRANIN



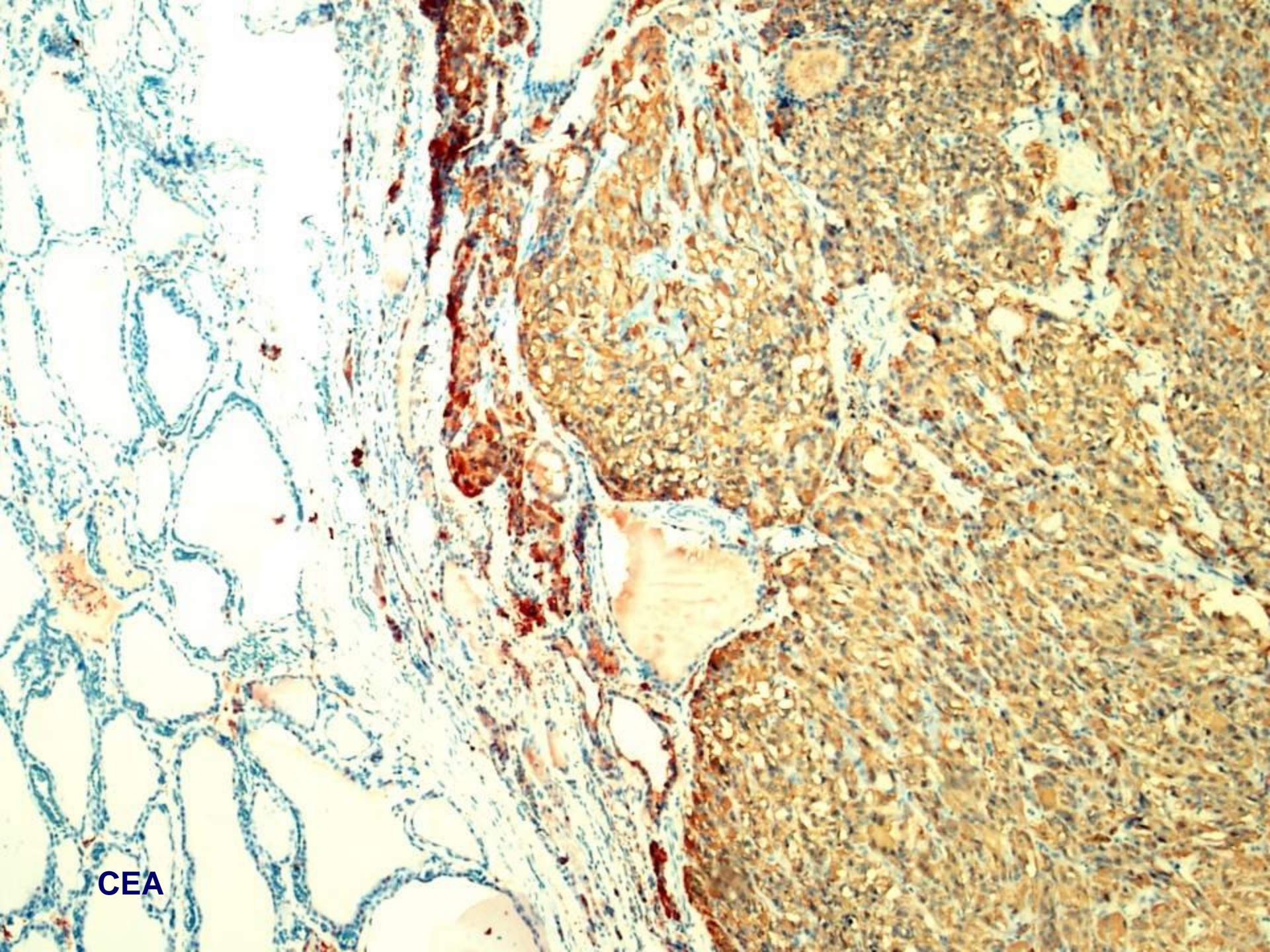
KROMOGRANIN



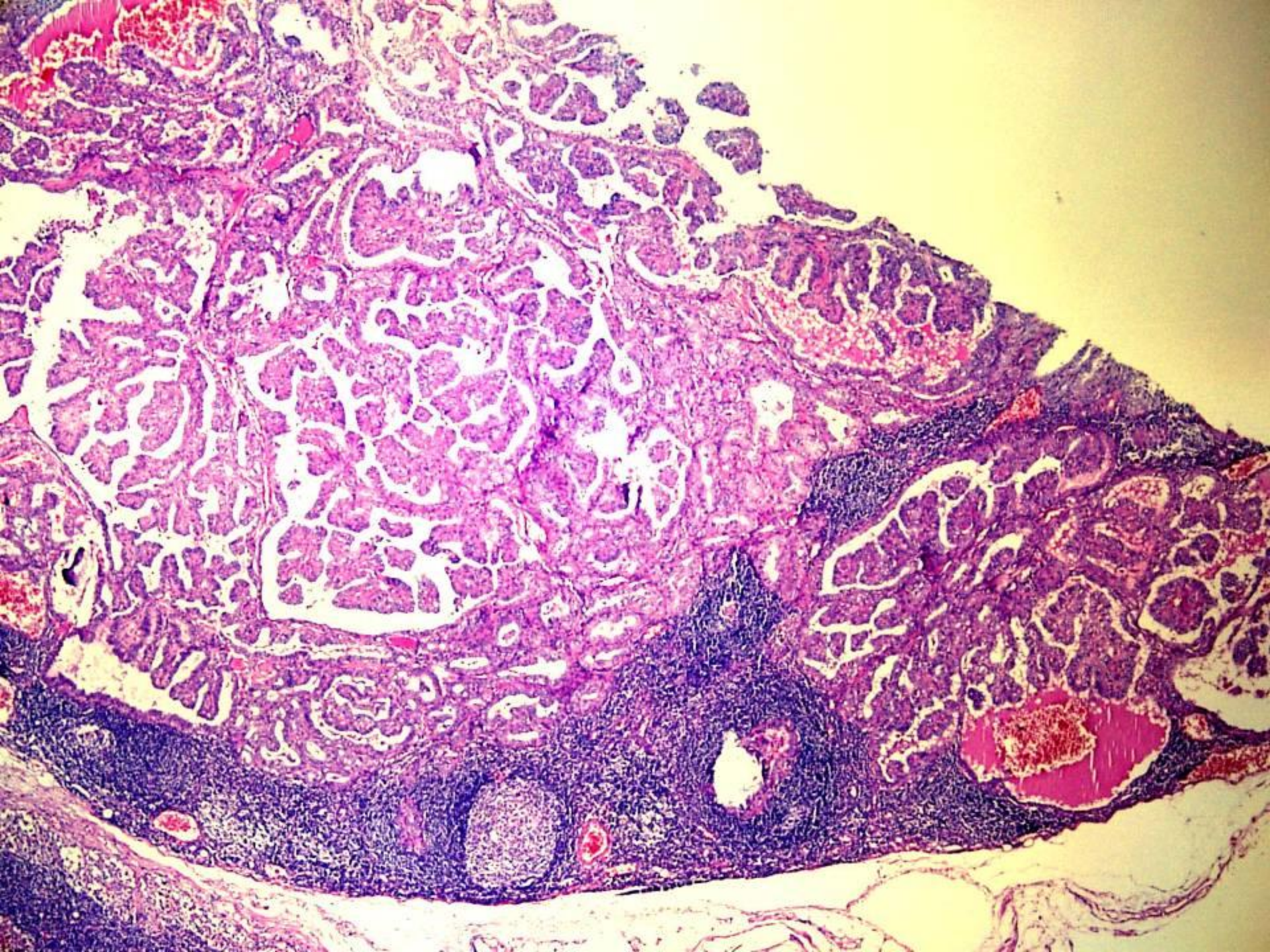
KROMOGRANIN

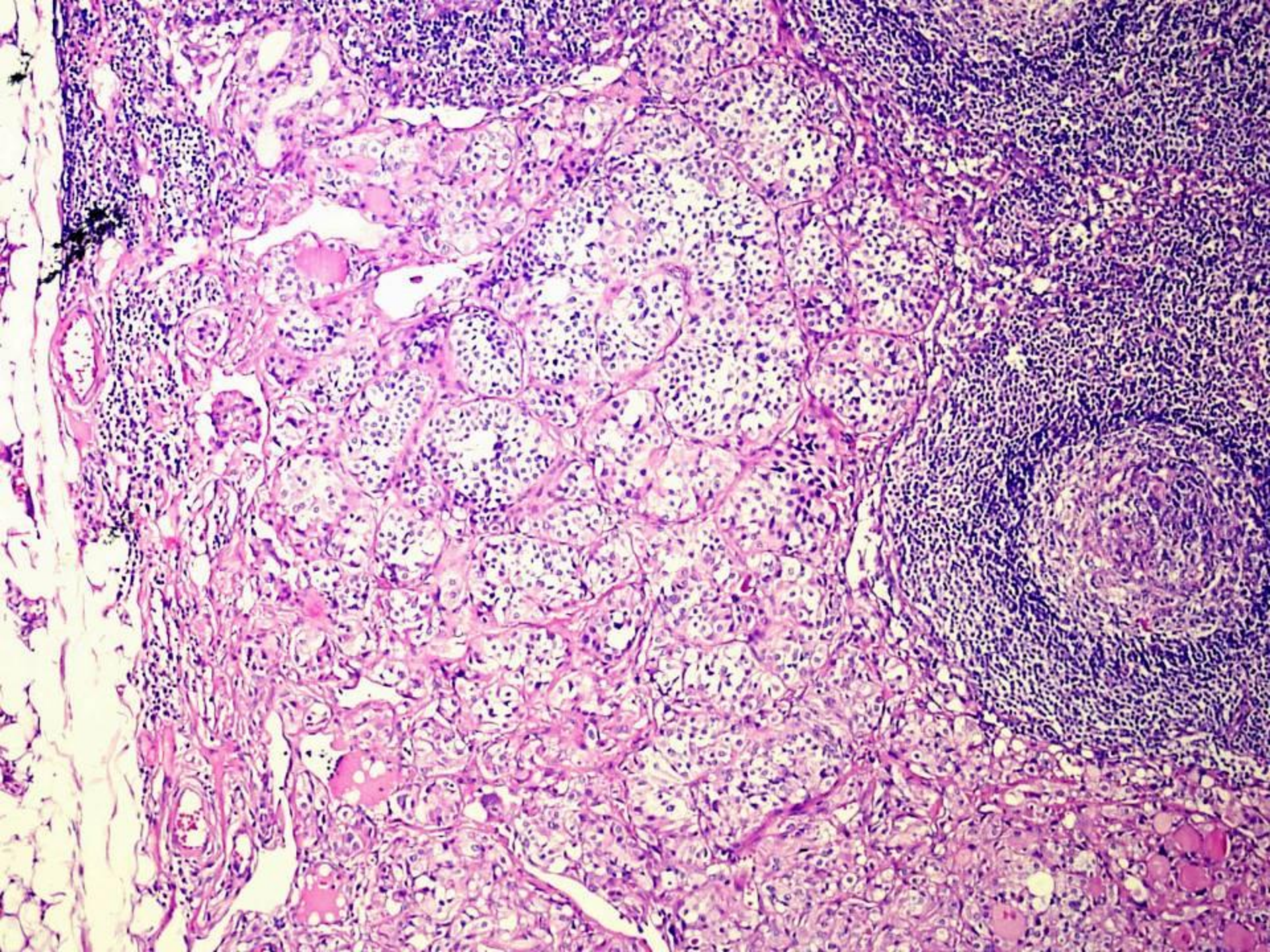


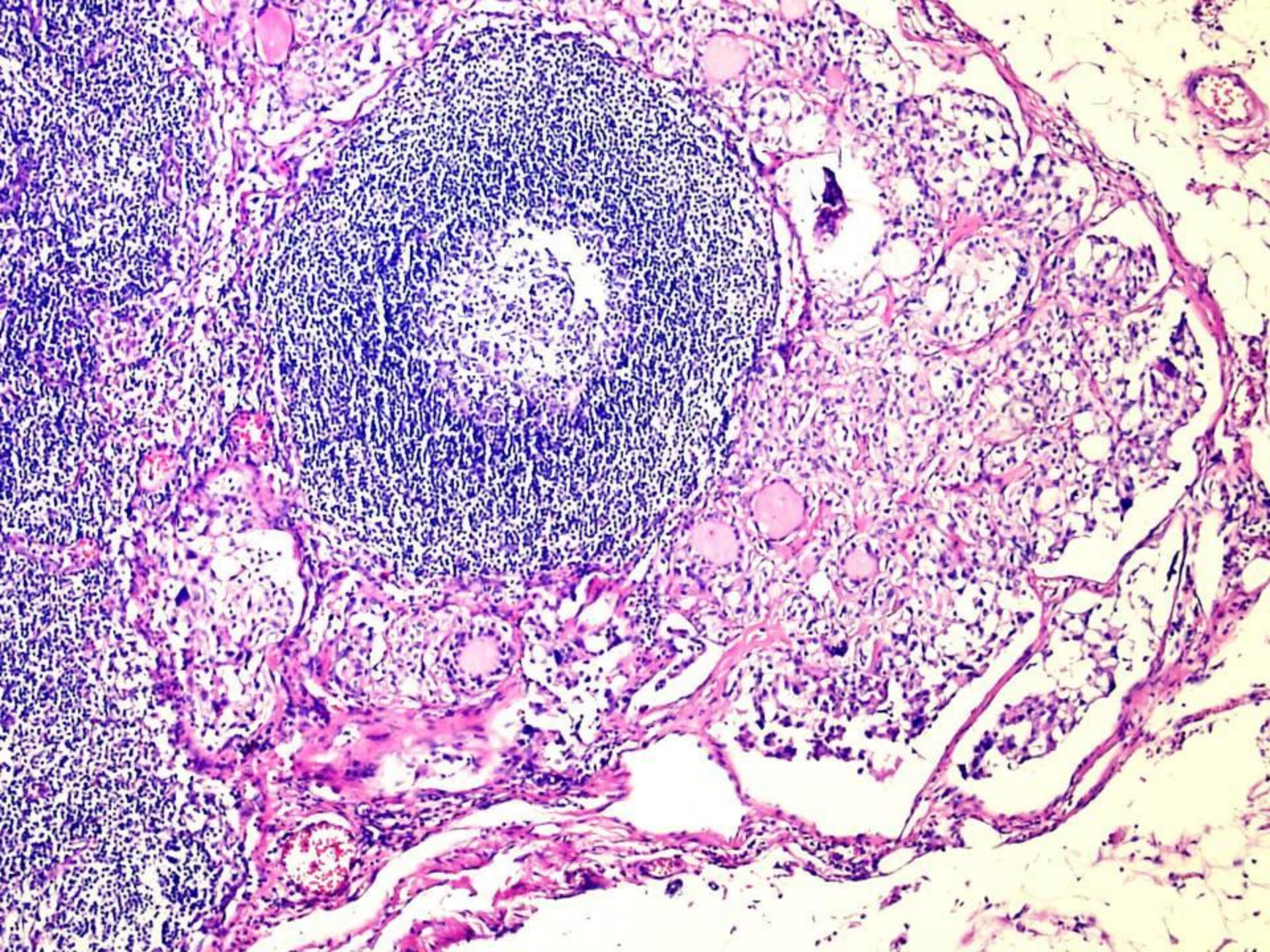
KROMOGRANIN

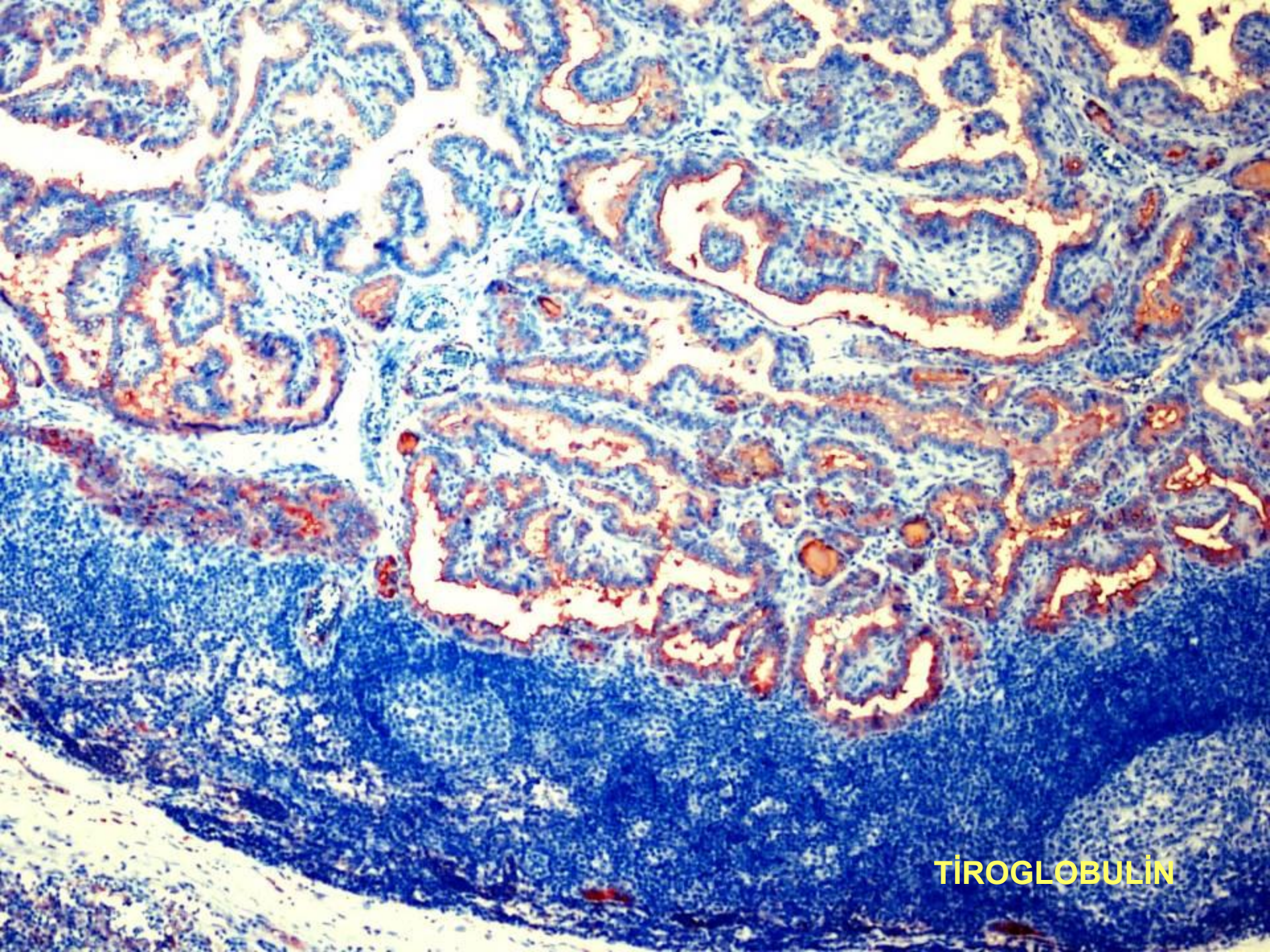


CEA

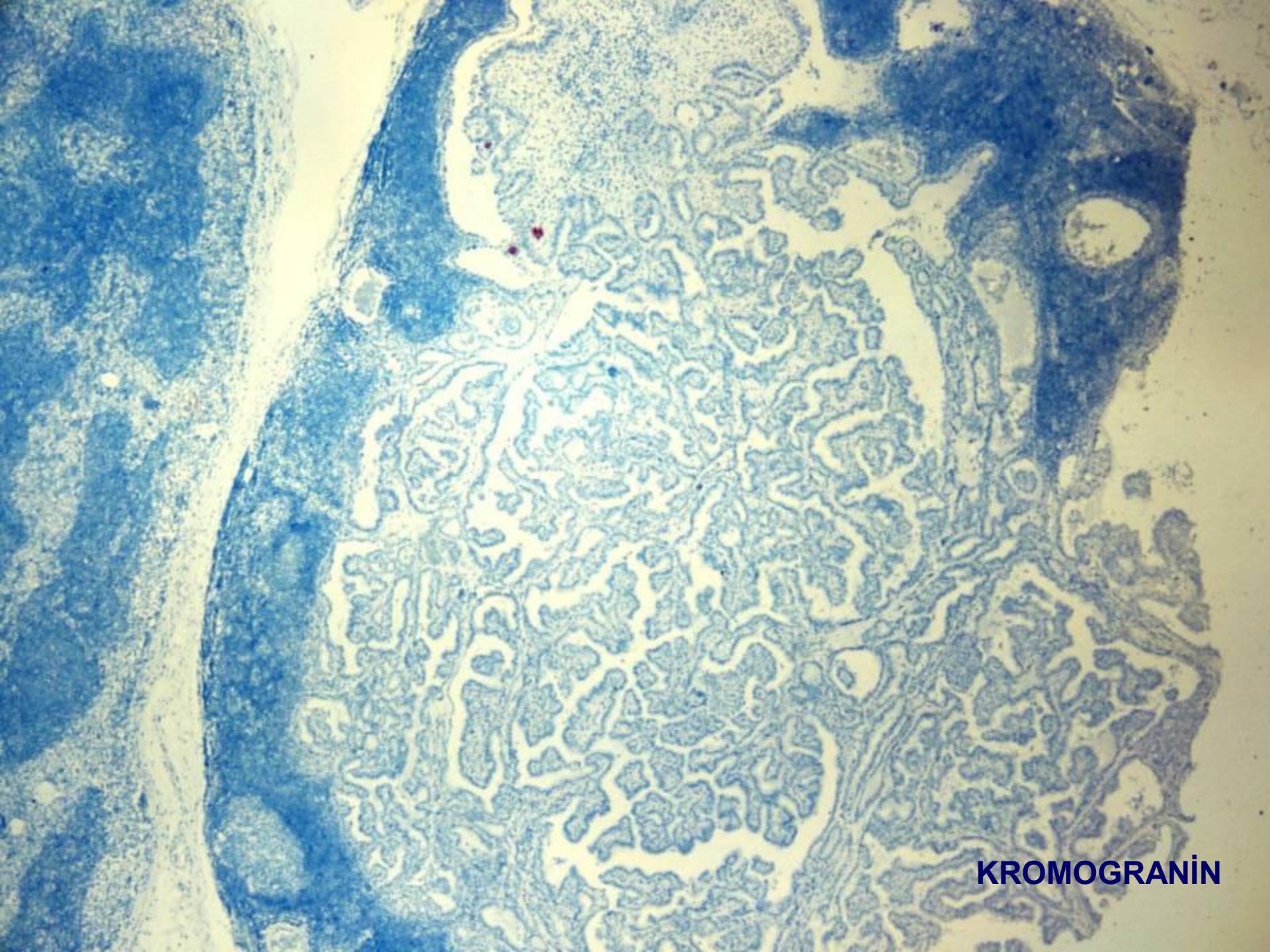




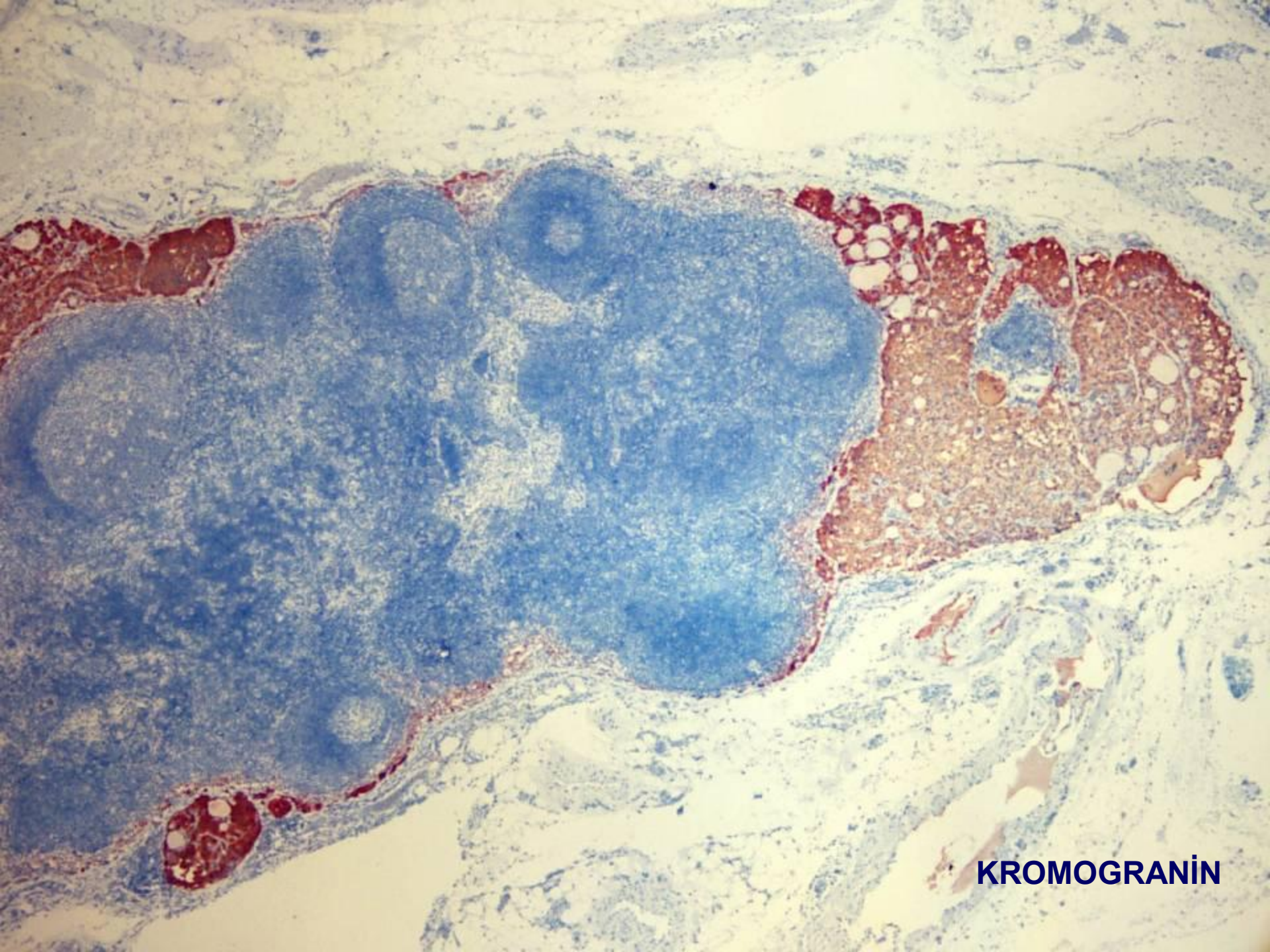




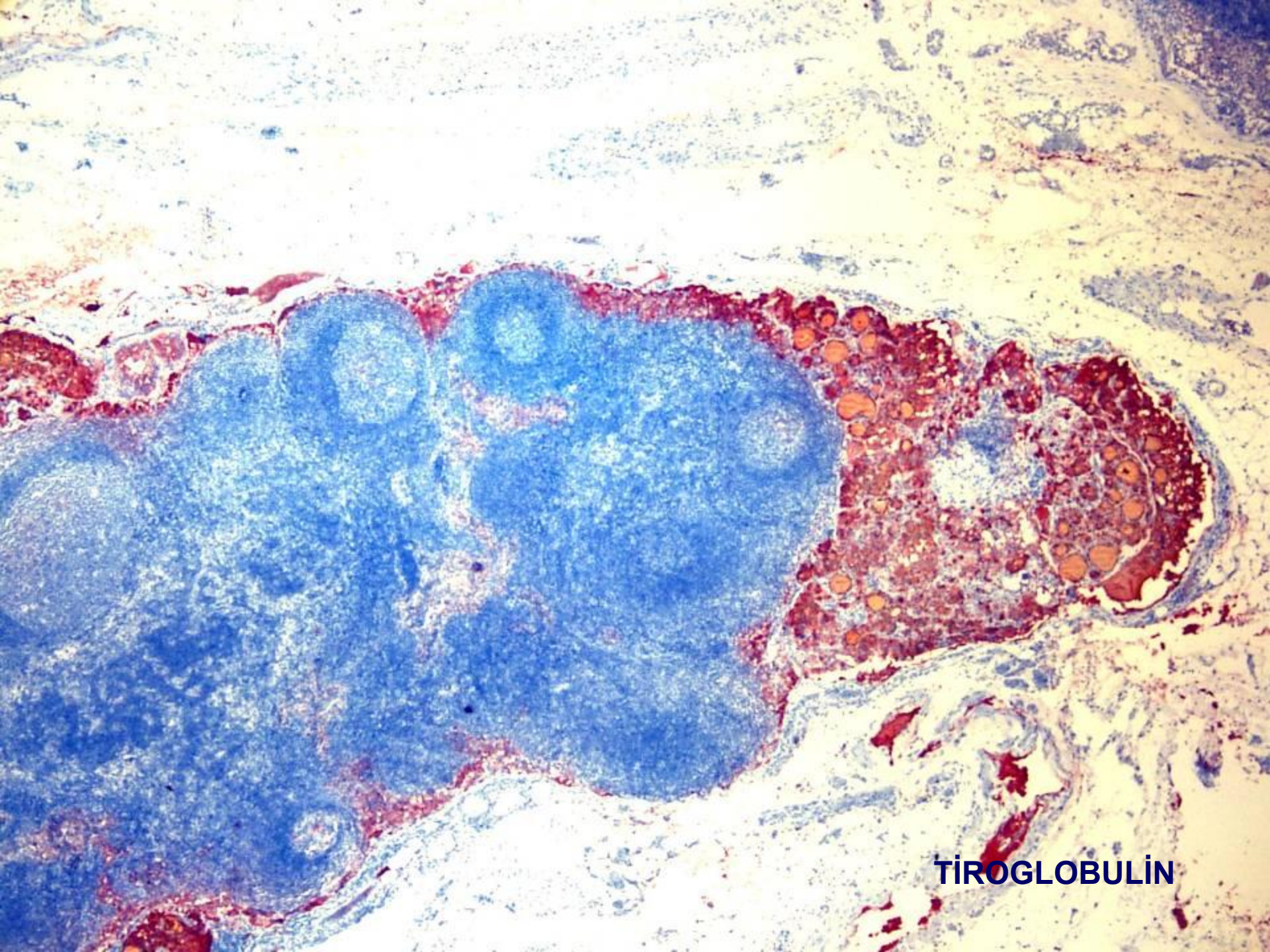
TİROGLOBULİN



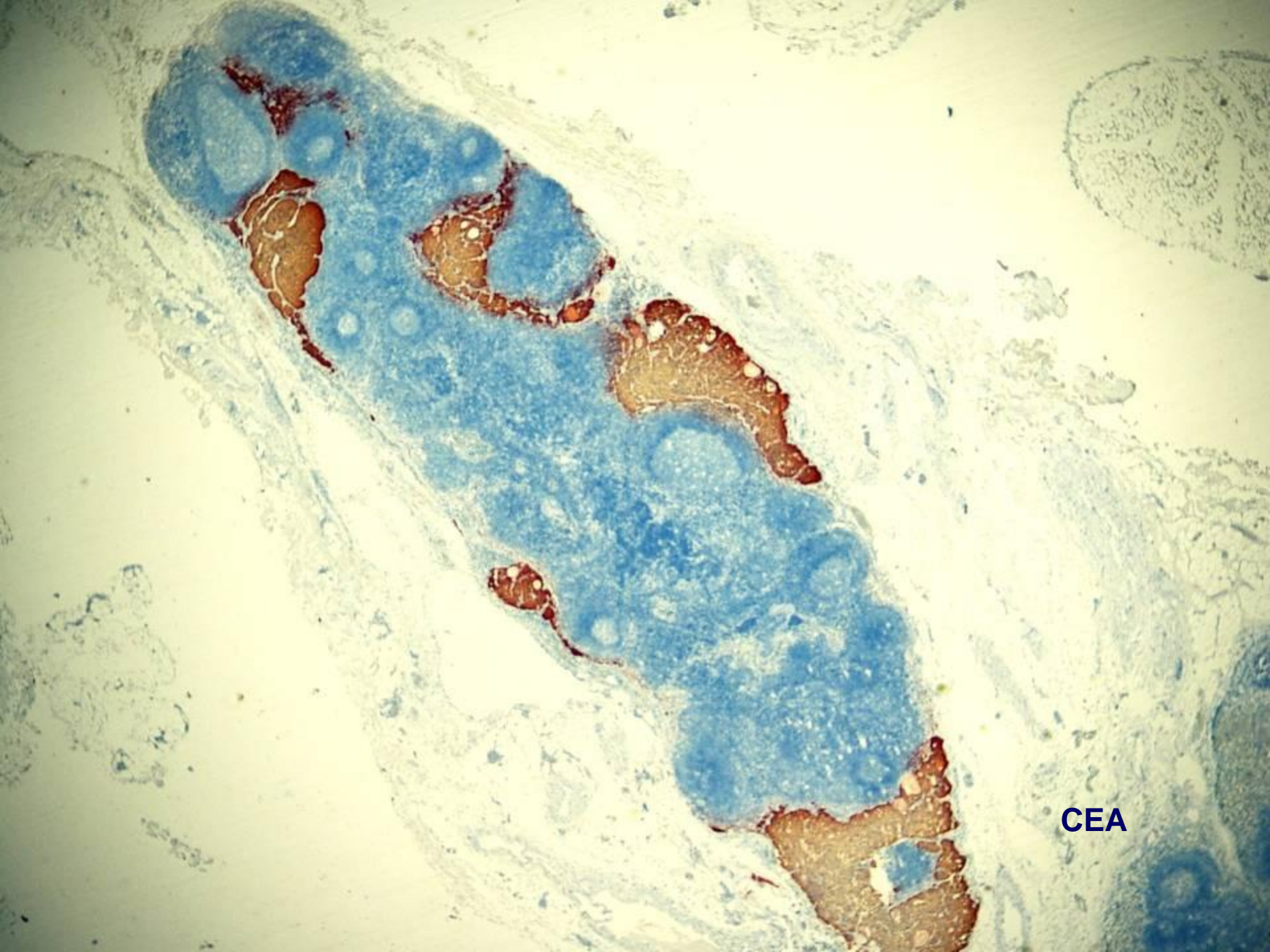
KROMOGRANIN



KROMOGRANIN



TIROGLOBULIN



CEA

TANI VE YORUM



- Total tiroidektomi materyali: Mikst foliküler medüller karsinom
- Tümör sağ lobda 3,7 sol lobda 1,5 cm çapında olmak üzere 2 odak halindedir.
- Tiroid içinde sınırlıdır.
- Sağ lobdan diseke edilen 5 lenf nodunda papiller, bir lenf nodunda medüller karsinom metastazı vardır.
- Sol lobdan diseke edilen 3 lenf nodunda papiller, 2 lenf nodunda medüller karsinom metastazı vardır.



- Papiller komponenti dolayısıyla RAI ile ablasyon uygulandı.
- Post-op 3. ay kalsitonin: 5,1 pg/ml, post ablatif 6. ay iyot taramada boyunda düşük aktivite tutulumu vardı. Suprese Tiroglobulin: < 0,2 ng/ml.
- RET analizi kodon 634 ile uyumlu, çocukları Ser 904 polimorfizmi göstermekteydi.

Tanımlama:



- Miks medüller foliküler hücreli karsinom (MMFHK) tanımlaması hem kalsitonin ile immunreaktivite gösteren medüller hem de tiroglobulinle immunreaktivite gösteren foliküler (ya da papiller) karsinom için kullanılır.



CEVAPLANMASI GEREKEN SORULAR

MEDÜLLER KARSİNOMLARDA FOLİKÜLER PATTERN VARLIĞI



Medüller tiroid karsinomunda

- Pseudoasiner,
- Foliküler ve
- Papiller

gelişim paternleri olabilir.

- Matias-Guiu X. Mixed medullary and follicular carcinoma of the thyroid. On the search for its histogenesis. Am J Pathol. 1999 Nov;155(5):1413-8. PubMed PMID: 10550294; PubMed Central PMCID: PMC1866975.

MEDÜLLER KARSİNOMLARDA FOLİKÜLER PATTERN VARLIĞI



- Hatta medüller tiroid karsinomunun foliküler varyantı da tanımlanmıştır.
- Cakir M, Altunbas H, Balci MK, Karayalcin U, Karpuzoglu G. Medullary thyroid carcinoma, follicular variant. Endocr Pathol. 2002 Spring;13(1):75-9. PubMed PMID: 12114753.

MEDÜLLER KARSİNOMLARDA TİROGLOBULİN POZİTİFLİĞİ



- Tiroglobulin pozitifliği ozmoz, pasif diffüzyon veya neoplazi içine hapsolan normal foliküllerden transfer yoluyla geçebilir.
- Diğer organ tümörlerinin tiroid metaztazlarında da benzer durum izlenebilir.
- Tiroglobulin pozitifliği immunhistokimyada kullanılan antikörlerin tam spesifik olmamasından da kaynaklanır.

MEDÜLLER KARSİNOMLARDA TİROGLOBULİN POZİTİFLİĞİ



- 14 olguluk tiroglobulin kalsitonin koekspresyonu yapan bir seri bildirilmiş ve bu tümörlerin normal medüller karsinomlara göre daha iyi prognozlu olduğu iddia edilmiştir.
- Medüller tiroid karsinomları çok sayıda hormonal ve hormonal olmayan madde salgılayabilme yeteneğinde olduğu ve tiroglobulin pozitifliğinin nedeninin bu olabileceği öne sürüldü.
- Holm R, Sobrinho-Simões M, Nesland JM, Sambade C, Johannessen JV. Medullary thyroid carcinoma with thyroglobulin immunoreactivity. A special entity? Lab Invest. 1987 Sep;57(3):258-68. PubMed PMID: 3626517.

MEDÜLLER KARSİNOMLARDA TİROGLOBULİN POZİTİFLİĞİ



- Bu durum üç farklı soruyu gündeme getirmekte
 1. Neden tipik özellikler gösteren medüller tiroid karsinomları tiroglobulin salgılamıyor?
 2. Tiroglobulin salgılayan medüller tiroid karsinomlarını gerçek mikst medüller foliküler karsinom olarak mı kabul etmemiz lazım?
 3. Bu olgulara radyoaktif iyot tedavisi verilmeli mi?

Epidemiyoloji



- MMFHK'ler çok ender izlenen tümörlerdir, İngilizce literatürde 40'dan az, çoğunluğu tek olgu sunusu olarak bildirilmiştir.
- En büyük seri 12 olguluktur ve iki büyük merkezin 20 yıllık arşiv taraması sonucunda elde edilmiştir.

KLİNİK



- Bu güne kadar rapor edilen 36 olgunun yaş ortalaması medüller karsinomdan farklı olmayarak 48'dir.
- Kadın erkek oranı ise 1,3/1'dir.
- Hastalar genelde soğuk tiroid nodülü kliniği ile gelir.
- Ender olarak da germline RET mutasyonuna bağlı olarak gelişen kalıtsal medüller tiroid karsinomu olgularında izlenir.

Makroskopik bulguları



- Geleneksel medüller ve foliküler karsinomla örtüşür.
- Tümörlerin çoğu solid, beyazımsı, sert ve kapsülsüz kitlelerdir.
- Ortalama çap 3,7 cm'dir.

Mikroskopik bulgular



- MMFHK aşırı heterojenlik gösteren bir tümördür.
- Olguların çoğu medüller karsinom baskınlığında olup değişken oranlarda foliküler komponent izlenir.
- Tümörün çoğunu oluşturan medüller komponent özellikli bir bulgu göstermez. Genelde klasik medüller karsinom içinde tek tek folikül yapıları izlenir.
- Neoplastik olmayan folikül yapılarınının da klasik medüller karsinomlara hapsolabileceğinden metaztazlarında her iki komponent de bulunmayan tümörlerde tanı için katı kriterler uygulanmalıdır.

Mikroskopik bulgular



- Bu olgularda foliküler hücre komponenti papiller karsinom özelliğindeyse, tümörün derin bölgelerinde tiroglobulin pozitif neoplastik özellik gösteren folikül yapıları içeriyorsa MMFHK tanısı konur.

Mikroskopik bulgular



Bunun yanında

- oksifil hücreli,
- az differansiye,
- solid trabeküler ve
- anaplastik paternli

foliküler karsinom komponentleri de bildirilmiştir.

Histogenez



- Bazı hücrelerde hem kalsitonin hem de tiroglobulin protein ve mRNA pozitifliği olması tümörün ortak bir kök hücreden kaynaklanıp hem tiroosit hem de C hücresi yolunda diferansiye olması teorisini destekler.
- DiGeorge sendromlu hastaların tiroidinde C hücrelerinin saptanması C hücrelerinin bir alt grubunun endodermal kökenli olduğunu ve bu hücrelerden miks medüller foliküler tümörlerin gelişebileceği hipotezini destekler.

Histogenez



- Bazı araştırmacılar ise kollüzyon fenomeni teorisini destekler. Lazerle mikrodiseksiyonla her iki komponentten alınan tümör hücrelerinin ayrı ayrı genetik analizinde farklı genetik anomalilerin saptanması bu komponentlerin farklı hücre klonlarından kaynaklandığını düşündürmektedir.

Bazı olgularda ise foliküler yapıların malign değil de hiperplastik ya da adenomatöz olduğu ve medüller karsinom komponenti tarafından hapsedildiği öne sürülür (rehine teorisi).

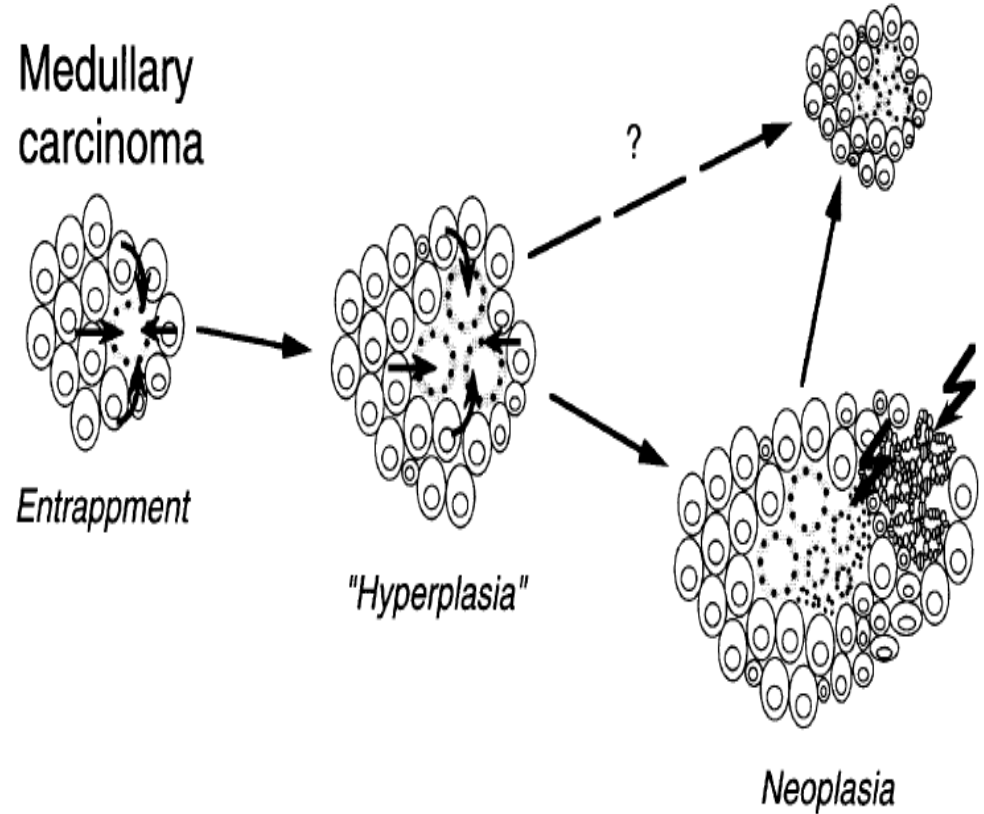


Figure 4. Diagram illustrating the "hostage theory" of the evolution of mixed medullary-follicular thyroid carcinomas. Entrapped nonneoplastic follicles are stimulated by trophic factors leading to hyperplastic follicular foci ("hyperplasia"). Acquired genetic defects in follicular cells lead to neoplastic transformation and development of follicular or papillary carcinoma components that can give rise to mixed metastases.

Volante M, Papotti M, Roth J, Saremaslani P, Speel EJ, Lloyd RV, Carney JA, Heitz PU, Bussolati G, Komminoth P. Mixed medullary-follicular thyroid carcinoma. Molecular evidence for a dual origin of tumor components. *Am J Pathol.* 1999 Nov;155(5):1499-509. PubMed PMID: 10550306; PubMed Central PMCID: PMC1866972.

Genetik özellikler



- Yayınlanan MMFHK olgularının birkaç tanesi genetik açıdan incelenmiştir. Ret protoonkogeninin somatik nokta mutasyonları sporadik medüller karsinomla aynı oranda izlenir.
- Foliküler neoplastik komponentte spesifik bir mutasyon saptanmamıştır.

Genetik yatkınlık



- MMFHK'lerin çoğunluğu sporadiktir.
- 6 olguda MEN2 ile birliktelik saptanmıştır.
- Olgumuz bu özellikteki 7. vakadır.

Prognoz ve prediktif faktörler



- Genelde tanı alındığında ya da hastalığın gidişi sırasında lokal lenf nodu metastazı olur.
- Uzak organ metastazları %26 oranında akciğerler, mediasten ve kemikte izlenir. Metastazlar medüller, foliküler ya da kombine olabilir.
- Tümörün çapına göre olguların çoğu pT2 olarak sınıflanır.

Prognoz ve prediktif faktörler



- Tümörün baskın komponenti medüller karsinomdur ve prognozu belirler.
- Foliküler komponent radyoaktif iyot alabilir.

SONUÇ



- Bazı medüller karsinomlar foliküler ve papiller paternli alanlar içerebilir tiroglobulin immunoreaktivitesi gösterebilir.
- Bunların bir kısmı MMFHK olabilir. Bu konuda elimizdeki güvenilir kriterler metastazın foliküler özellikler göstermesi ve tümörde tipik papiller karsinom saptanmasıdır.
- Medüller karsinomlarda saptanabilecek bu ikinci komponent tedavi protokolünü değiştirebilmesi açısından önemlidir.
- Bu nedenle medüller karsinomları çok örneklenmesi ve ayrıntılı değerlendirme yapılması önemlidir.



Sabrınız için teşekkürler