

# Multipl endokrin neoplazi Tip 1: Olgu Sunumu

## Multiple endocrine neoplasia type 1: A case report

Hüsniye BAŞER<sup>1</sup>, Erman ÇAKAL<sup>2</sup>, Tuğrul ÖZCAN<sup>1</sup>, Murat ŞAKACI<sup>1</sup>, Salih BAŞER<sup>1</sup>, Berrin DEMİRBAŞ<sup>1</sup>, Gül GÜRSOY<sup>1</sup>

S. B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 3.Dahiliye Kliniği<sup>1</sup>, Ankara  
Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi, Endokrinoloji Bölümü<sup>2</sup>, Ankara

Multipl endokrin neoplazi Tip 1 hiperparatiroidi, enteropankreatik nöroendokrin tümörler, ön hipofiz adenomları ve nonfonksiyonel adrenal korteks adenomları ile karakterize, otozomal dominant geçişli bir hastalıktır. Vakamız, otuzbeş yaşında erkek hasta epigastrik ağrı ve kusma şikayetleriyle kliniğimize başvurdu. 5 ay önce prolaktinoma nedeniyle opere olduğu öğrenildi. Yapılan tetkiklerinde serum kalsiyum 11.9 mg/dL, fosfor 1.96 mg/dL, prolaktin >200 ng/mL ve intakt parathormon 473 pg/mL ölçüldü. 24 saatlik idrarda kalsiyum ve fosfor atılımı yüksekti. Serum gastrin seviyesi 951 pg/mL olarak ölçüldü. Üst gastrointestinal sistem endoskopisinde duodenum ikinci kıtada ülserler saptandı. Abdominal tomografide; pankreasta ve sağ sürrenalde kitle lezyonu tespit edildi. Hipofiz manyetik rezonans görüntülemesinde sellada rezidü lezyon görüntülendi. Yapılan tetkiklerde adrenal adenomun nonfonksiyonel olduğu saptandı. Hastada primer hiperparatiroidi, gastrinoma, prolaktinoma ve adrenal korteks adenomu saptanması nedeniyle multipl endokrin neoplazi Tip 1 tanısı konuldu.

**Anahtar kelimeler:** Multipl endokrin neoplazi, hiperparatiroidi, pankreatik tümör, hipofiz adenomu

Multiple endocrine neoplasia type 1 is a rare autosomal-dominant disorder characterized by hyperparathyroidism, enteropankreatik neuroendocrine tumors, anterior pituitary tumors, and nonfunctional adrenal cortex adenomas. A 35-year-old male presented to our clinic with epigastric pain and vomiting. The patient had been operated due to prolactinoma five months before. Laboratory results revealed: serum calcium 11.9 mg/dl, phosphorus 1.96 mg/dl, prolactin >200 ng/ml and intact parathormone 473 pg/ml. 24-hour urine calcium and phosphorus excretion were high. Serum gastrin level was 951 pg/ml. Upper gastrointestinal system endoscopy revealed duodenal ulcers in the second segment. Pancreatic and right adrenal mass were detected in the abdominal tomography. Pituitary magnetic resonance showed residual lesion in the sella. Adrenal adenoma was found to be nonfunctional. The patient was diagnosed as multiple endocrine neoplasia type 1 based on primary hyperparathyroidism, gastrinoma, prolactinoma and adrenal cortex adenoma.

**Key words:** Multiple endocrine neoplasia, hyperparathyroidism, pancreatic tumor, pituitary adenoma

## GİRİŞ

Multipl endokrin neoplazi tip 1 (MEN-1) otozomal dominant geçişli, genel popülasyonda nadir olarak görülen (yaklaşık 1/30000) bir hastalık olup hiperparatiroidi (%95), enteropankreatik nöroendokrin tümörler (%60), ön hipofiz adenomları (%25) ve nonfonksiyonel adrenal korteks adenomları (%30) ile karakterizedir. MEN-1 nadir görüldüğünden biz burada MEN-1 saptadığımız bir olguyu yayınlamayı uygun gördük.

## OLGU

Otuzbeş yaşında erkek hasta bulantı, kusma, epigastrik bölgede ağrı şikayetleri ile kliniğimize başvurdu. Beş ay önce prolaktinoma nedeniyle opere olduğu ve düzensiz olarak kabergolin kullandığı öğrenildi. Fizik muayenede; kan basıncı 110/70 mmHg, ateş 36.5 °C, nabız 86 atım/dakikaydı.

Palpasyonla epigastrik ağrı ve hassasiyeti dışında, diğer sistem muayeneleri normaldi. Laboratuvar değerlerinde serum Ca 11.9 mg/dL, P 1.96 mg/dL, prolaktin >200 ng/mL ve intakt PTH 473 pg/mL ölçüldü. Büyüme hormon düzeyi normaldi. 24 saatlik idrarda kalsiyum ve fosfor atılımı yüksekti (Tablo 1). Kreatin klirensi 70 ml/dk idi. Paratiroid sintigrafisinde sağ tiroid alt polde düşük düzeyde radyoaktivite tutulumu paratiroid patolojisi olarak değerlendirildi. Abdominal ultrasonografi normaldi. Dispeptik yakınmalarına yönelik yapılan üst gastrointestinal sistem endoskopisinde reflü özofajit, pangastrit, antral eroziv gastrit ve duodenum 2 kıtada ülserler saptandı. Serum gastrin seviyesi 951 pg/mL olarak ölçüldü. Abdominal tomografide; pankreas baş kesiminde birkaç adet milimetrik boyutta hipodens doku alanları, pankreas kuyruğunda inferior kesimde

**Tablo 1.** Hastanın laboratuvar bulguları

		Referans değerler
Serum Ca (mg/dL)	<b>11.9</b>	8.4-11
Serum P (mg/dL)	<b>1.96</b>	2.5-4.6
ALP (U/L)	<b>132</b>	40-129
Intakt PTH (pg/mL)	<b>473</b>	11-68
Prolaktin (ng/mL)	<b>&gt;200</b>	2.6-13
Plazma kortizol ( $\mu$ g/dL)	7.07	2.5-25
1 mg Dx supresyonu sonrası kortizol	0.93	
ACTH (pg/mL)	18.4	10-100
Büyüme hormonu (ng/mL)	0.1	0.004-1.4
DHEA SO <sub>4</sub> ( $\mu$ g/dL)	112	5-690
Plazma renin (ng/mL/s)	3.2	0.2-3.4
Pazma aldosteron (pg/mL)	48	30-313
24 saatlik idrarda Ca (mg/gün)	<b>988</b>	100-300
24 saatlik idrarda P (mmol/gün)	<b>56</b>	12.9-42.7
Gastrin (pg/mL)	<b>951</b>	0-100

2 cm çapında hipodens iki adet lezyon (Resim 1), sağ sürrenalde 2 cm çapında kitle lezyonu (Resim 2) saptandı. Hipofiz manyetik rezonans görüntüleme (MRI)'de sella sol yarıda yaklaşık 1.5x1 cm çaplı lezyon (rezidü) görüntülendi (Resim 3). Adrenal adenom fonksiyonel olarak incelendiğinde; idrarda katekolamin metabolitleri; vanil mandelik asit (VMA), homovalinik asit (HVA), 5 hidroksi indol asetik asit (5-HIAA), metanefrin, normetanefrin düzeyleri, plazma renin aktivitesi (PRA) ve aldosteron düzeyi ile plazma kortizol değerleri normal olarak ölçüldü. 1 mg dexametazon (dx) supresyon testinde baskılanma saptandı (Tablo 1). Hastada primer hiperparatiroidi, gastrinoma, prolaktinoma ve adrenal korteks adenomu saptanması nedeniyle MEN-1 tanısı konuldu. Primer hiperparatiroidi nedeniyle opere edilen hastanın histopatolojik tanısı paratiroid adenomu olarak değerlendirildi. Prolaktinoma nedeniyle bromokriptin tedavisi, gastrinoma nedeniyle proton pompa inhibitörü başlandı. Hastanın dispeptik yakınmalarında belirgin azalma görüldü.

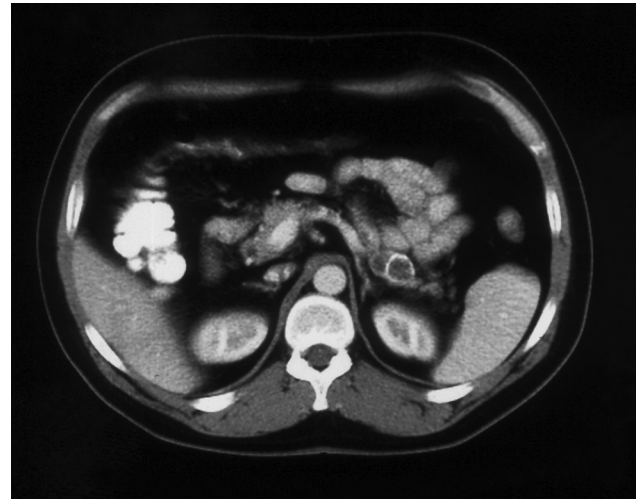
## TARTIŞMA

MEN-1 yirminin üzerinde farklı endokrin ve nöroendokrin tümörün kombinasyonundan oluşabilir (1-4). Genel pratikte MEN-1 paratiroid adenomu, enteropankreatik endokrin tümör ve hipofiz tümöründen ikisinin olması olarak tanımlanır. Familial MEN-1, en az bir MEN-1 vakası ve en az bir birinci derecede akrabada bu üç tümörden birinin olması olarak tanımlanır.

Hiperparatiroidi MEN-1'in en sık görülen komponentidir (%95) (5). Ancak primer hiperparatiroidili hastaların sadece %1-3'ünde MEN-1 görülür (5). Hiperparatiroidinin tipik başlangıç yaşı 20-25

yaştır (1-4). MEN-1 ailelerinin üyelerinde hiperparatiroidi en erken 8 yaşında görülmüştür ve MEN-1 taşıyıcılarının yaklaşık %95'i hiperkalsemiktir (6). MEN-1'deki hiperparatiroidi genellikle asemptomatiktir. Hiperkalsemi, ürolitiazis, kemik anormallikleri, güçsüzlük ve mental durumda değişiklik görülebilir. En sık görülen histolojik lezyon paratiroid hiperplazisidir. MEN-1'e bağlı hiperparatiroidde seçilecek tedavi cerrahidir. Bizim vakamızda hiperkalsemi, hipofosfatemi ve hiperkalsiüri mevcuttu. Hiperparatiroidi nedeniyle opere edilen hastanın histopatolojik tanısı paratiroid adenomu olarak saptandı.

Enteropankreatik nöroendokrin hücrelerin tümörleri MEN-1'in 2. sıklıkla görülen belirtisidir ve hastaların yaklaşık %60'ında görülür. Pankreatik adacık tümörleri kromogranin A, kromogranin B, pankreatik polipeptit, gastrin, glukagon, insülin, proinsülin, somatostatin, serotonin salgılayabilir (7). Bu tümörler genellikle multisentriktir. Mikroadenom, makroadenom, invaziv ve metastatik karsinom şeklinde olabilir. Adacık hücre hiperplazisi ise nadirdir (7). Lezyonlar pankreasın herhangi bir yerinde yada duodonal submukozada olabilir. Primer yada metastatik lezyonun gösterilmesinde bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme gibi konvansiyonel yöntemler yanı sıra somatostatin reseptör sintigrafisi (SRS) ve endoskopik ultrasonografi (EUS) gibi yöntemler de gerekli olabilir. Konvansiyonel görüntüleme yöntemleri herhangi bir anormallik göstermediği zaman somatostatin reseptör sintigrafisi ve endoskopik ultrasonografi, pankreas yada duodenuma yerleşmiş primer tümörü hastaların

**Resim 1.** Pankreasdaki kitlenin görüntüsü

%64'ünde göstermiştir (8). Gastrinomaların %90'ında somatostatin tip 2 (sst2) reseptör varlığı gösterilmiştir. SRS'nin duyarlılığı %71-75 ve özgülüğü ise %82 olarak bildirilmiştir (9).

Gastrinoma MEN-1'li hastaların yaklaşık %40'ında görülür (5) ve MEN-1'deki semptom ve bulguların en yaygın nedenidir. Gastrinoma olgularında MEN-1 görülme sıklığı ise %22'dir (10). Sporadik gastrinoma olgularına göre MEN-1'deki gastrinomalar genellikle maligndir ve tanıdan önce yaklaşık yarısı metastaz yapmıştır. Semptomlar genellikle malignite veya mideden aşırı asit sekresyonu nedeniyle olur. Sporadik gastrinomada cerrahi tedavi uygulanabilir. Ancak MEN-1'deki gastrinomanın genel özelliği küçük tümörlerin multipl olması ve lokal metastazların sıklığı nedeniyle küratif rezeksiyon oranı düşüktür. Histamin reseptör antagonistlerinin ve proton pompa inhibitörlerinin gelişmesiyle farmakolojik gastrektomi yapılması mümkündür (11). Somatostatin analogu olan oktreotid hem gastrin hem de gastrik asit sekresyonunu inhibe ederek gastrinoma tedavisinde kullanılabilir (12). Bizim vakamızda gastrinomaya ait pankreasta multipl kitlelerin saptanması nedeniyle farmakolojik tedavi uygulanmıştır ve hastanın bu tedavi ile şikayetlerinde belirgin azalma sağlanmıştır. MEN-1 sıklıkla aynı anda hiperparatiroidi ve Zollinger Ellison sendromuna neden olur. Hiperkalsemi gastrinomadan gastrin salınımını artırır. Başarılı paratiroidektomi kan kalsiyumunu düşürür ve gastrin salınımı azaltır. Bu da sporadik olgular ile MEN-1'deki gastrinomalar arasındaki önemli farklılıklardandır. Sporadik olgularda klinik seyir daha iyi olmakla birlikte, olguların %25'i agresif seyretilmektedir. Geriye kalan %75 olguda 10 yıl yaşama olasılığı ise %95'dir (13). MEN-1'deki gastrinomaların hayatta kalım süreleri sporadik olgular ile benzerdir ve burada da büyük ölçüde belirleyici karaciğer metastazının bulunmasıdır (14,15).

İnsülinoma 2. sıklıkta görülen pankreas adacık hücre tümörüdür ve hastaların yaklaşık %10'unda görülür (4). Glukopenik semptomlar, açlık hipoglisemisi, yüksek insülin, C peptit veya proinsülin düzeyiyle karakterizedir. Cerrahi tercih edilen tedavidir.

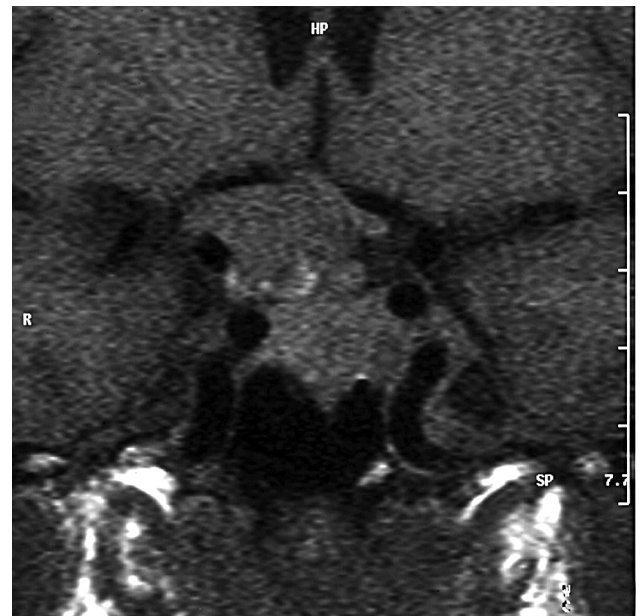
Anterior hipofiz tümörleri MEN-1'li vakaların 1/3'ünde görülür (4). Prolaktinoma en sık görülen hipofiz tümörüdür ve genellikle büyüktür (16). Dopamin agonistleri (kabergolin, bromokriptin, pergolid) tedavide tercih edilir. Dopamin agonist-



Resim 2. Sağ sürrenal bezdeki adenomun görüntüsü

lerini tolere edemeyen hastalarda transsfenoidal cerrahi ve radyoterapi kombinasyonu tercih edilebilir. Bizim vakamız prolaktinoma nedeniyle opere olmuştu. Ancak hipofizde rezidü dokusu saptandı ve yapılan tetkiklerde prolaktin değerinin yüksek saptanması nedeniyle bromokriptin tedavisi başlandı. MEN-1'de 2. sıklıkta görülen hipofiz tümörü ise büyüme hormonu veya büyüme hormonu salgılatıcı hormon üreten tümörlerdir.

MEN-1'li vakaların yaklaşık %40'ında bir veya her iki adrenal glandda genişleme görülebilir (17). Genellikle adrenal korteks tutulumu nonfonksiyoneldir. Nadiren primer hiperkortizolizm, hiper-



Resim 3. Hipofiz MRI ile adenomun görüntüsü

dosteronizm veya adrenal kortikal kanserler görülebilir (17). Feokromositoma <%1 oranında görülür. Bizim vakamızda ise saptanan adrenal adenomun nonfonksiyonel olduğu tespit edilmiştir.

MEN-1'de timik ve bronşial karsinoidler görülebilir. Bilgisayarlı tomografi, magnetik rezonans gibi görüntüleme teknikleri karsinoidlerin erken tanısı için önerilmektedir. Cilt ve visseral lipomalar MEN-1'li hastaların 1/3'ünde görülür (1,4,18). Genellikle enkapsüle (nodüler) ve multisentriktir.

Kozmetik problem oluştururlar. Çıkarıldıktan sonra rekürrens görülmez. Multipl fasial anjiolipomalarda MEN-1'li hastaların %40-80'inde görülmektedir. Bizim vakamızda ise cilt bulguları yoktu.

MEN-1'li olgular kadar yakınlarına da klinik ve biyokimyasal takip gereklidir. MEN-1 ilişkili endokrinopatilerin ortaya çıkarılması, özellikle de prognozda belirleyici olabilen pankreatikoduodenal endokrin tümörlerin erken tespiti ve erken tedavi edilebilmesi için bu çok önemlidir.

## KAYNAKLAR

1. Mark SJ. Multiple endocrine neoplasia type 1. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Vale D, Eds. *The metabolic and molecular bases of inherited disease, 8th Ed.* New York: McGraw-Hill. 2001; 943-66.
2. Skogseid B, Oberg K, Eriksson B, et al. Surgery for asymptomatic pancreatic lesion in multiple endocrine neoplasia type 1. *World J Surgery* 1996;20:872-7.
3. Brandi ML, Marx SJ, Aurbach GD, Fitzpatrick LA. Familial multiple endocrine neoplasia type 1: A new look at pathophysiology. *Endoc Rev* 1987;4:391-405.
4. Trump D, Farren B, Wooding C, et al. Clinical studies of multiple endocrine neoplasia type 1. *Q J Med* 1996;89:653-69.
5. Marx S. Multiple endocrine neoplasia type 1. In Bilezikian JP, Marcus R, Levine MA (eds). *The Parathyroids: Basic and Clinical Concepts*, 2nd ed. San Diego, Academic Press, 2001;535-84.
6. Marx SJ, Vinik AI, Santen RJ, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1: Assessment of laboratory tests to screen for the gene in a large kindred. *Medicine* 1986;65:226-41.
7. Le Bodic MF, Heymann MF, Lecompte M, et al. Immunohistochemical study of 100 pancreatic tumors in 28 patient with multiple endocrine neoplasia type 1. *Am J Surg Pathol* 1996;20:1378-84.
8. Nikou GC, Toubanakis C, Nikolaou P, et al. Gastrinomas associated with MEN-1 syndrome: new insights for the diagnosis and management in a series of 11 patients. *Hepatogastroenterology* 2005;52:1668-76.
9. Arnold R, Göke R, Wied M, Behr TH. Neuroendocrine gastroenteropancreatic (GEP) tumors. In: Scheppach W, Bresalier RS, Tytgat GN (eds). *Gastrointestinal and liver tumors*. Berlin: Springer, 2004:195.
10. Roy PK, Venzon DJ, Shojamanesh H, et al. Zollinger-Ellison syndrome. Clinical presentation in 261 patients. *Medicine (Baltimore)* 2000;79:379-411.
11. Metz DC, Jensen RT, Bale AE, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1: Clinical features and management. In Bilezikian JP, Levine MA, Marx SJ (eds). *The Parathyroids, 1st ed*, New York, Raven Press, 1994;591-646.
12. Gyr KE, Whitehouse I, Beglinger C, et al. Human pharmacological effects of SMS 201-995 on gastric secretion. *Scand J Gastroenterol* 1986;119(Suppl):96-102.
13. Weber HC, Venzon DJ, Lin JT, et al. Determinants of metastatic rate and survival in patients with Zollinger-Ellison syndrome: a prospective long-term study. *Gastroenterology* 1995;108:1637-49.
14. Skogseid B, Eriksson B, Lundqvist G, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1: A 10-year prospective screening study in four kindreds. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:281-7.
15. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5658-71.
16. Verges B, Boureille F, Goudet P, et al. Pituitary disease in MEN type 1: Data from the France-Belgium MEN-1 multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:457-65.
17. Skogseid B, Larsson C, Lindgren PG, et al. Clinical and genetic features of adrenocortical lesions in multiple endocrine neoplasia type 1. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:76-81.
18. Darling TM, Skarulis MC, Steinberg SM, et al. Multiple facial angiofibromas and collagenomas in patient with multiple endocrine neoplasia type 1. *Arch Dermatol* 1997;133: 853-7.