

Ülseratif kolit takibinde tiroid medüller karsinoma gelişen bir vaka, olgu sunumu

A case of a medullary thyroid carcinoma developing in the course of ulcerative colitis

Mesut SEZIKLI¹, Züleyha AKKAN ÇETİNKAYA¹, Fatih GÜZELBULUT², Meryem Günay GÜRLEYİK³, Atakan YEŞİL⁴, Selvinaz ÖZKARA⁵, Hayrünnisa SEZIKLI⁶, Ayşe Oya KURDAŞ ÖVÜNÇ⁴

Kocaeli Derince Eğitim Araştırma Hastanesi, ¹Gastroenteroloji Kliniği, ⁶Biyokimya Kliniği, Kocaeli Elazığ Eğitim Araştırma Hastanesi, ²Gastroenteroloji Kliniği, Elazığ Haydarpaşa Numune Eğitim Araştırma Hastanesi, ³4. Genel Cerrahi Kliniği, ⁴Gastroenteroloji Kliniği, ⁵Patoloji Kliniği, İstanbul

Tiroid karsinomu tüm kanserler içinde %1 oranında görülürken medüller tiroid karsinomu, tiroid kanserlerinin yaklaşık %5-10'unu oluşturur. Sporadik ya da ailevi olabilir. Özellikle sporadik formlar daha geç tanı almaktadır. Klinik semptomlar genellikle lokal invazyon ve hormon sekresyonuna bağlı ciltte kızarma ve diyare gibi semptomlardır. Ekstraintestinal bulgular ülseratif kolitin iyi bilinen klinik özelliklerindedir. Bunlar tanı öncesi veya klinik seyir sırasında ortaya çıkabilir. Literatürde medüller tiroid karsinomu ile ülseratif kolit birlikteliği şimdye kadar gösterilmemiş olup sadece papiller tiroid kanseri ile eşlik eden bir olgu sunumu vardır. Ayrıca medüller tiroid karsinoması'nın ishal şikayeti ile beraber gitmesi, ülseratif kolit kliniği nedeni ile hastaya tanısız yaklaşımı zorlaştırmaktadır. Ülseratif kolit tanısı mevcut hastalarımızda her ishal atağını mevcut tanıya bağlamayıp diğer nedenler de dışlanmalıdır. Bu yazıda ülseratif kolit seyrinde gelişen bir medüller karsinomu vaka-sını sunduk.

Thyroid carcinoma accounts for 1% of all malignancies, and medullary thyroid carcinoma accounts for 5-10% of the thyroid carcinomas. It can be sporadic or familial. The sporadic forms are especially diagnosed late in the course of the disease. Thyroid carcinoma usually presents with symptoms and signs related to local invasion to adjacent structures and hormone secretion, such as flushing and diarrhea. Extraintestinal manifestations are well-known clinical features of ulcerative colitis. They develop prior to or during the course of the disease. Medullary thyroid carcinoma has not been reported in patients with ulcerative colitis to date, and only one case of papillary thyroid carcinoma has been reported. Because medullary thyroid carcinoma can present with diarrhea, it is difficult to make a diagnosis in patients with ulcerative colitis, which also manifests with diarrhea. Therefore, all diarrheal attacks should not be attributed to ulcerative colitis in these patients; instead, other possibilities should be evaluated. We report a case of medullary thyroid carcinoma developing in the course of ulcerative colitis.

Anahtar sözcükler: Medüller tiroid karsinoma, ishal, ülseratif kolit

Key words: Medullary thyroid carcinoma, diarrhea, ulcerative colitis

GİRİŞ

Tiroid karsinomu tüm kanserler içinde %1 oranında görülürken medüller tiroid karsinoma (MTK), tiroid kanserlerinin yaklaşık %5-10'unu oluşturur (1,2). MTK kalsitonin üreten parafoliküler C hücrelerinden köken alır. Klinik olarak palpabl servikal lenfadenopati ile birlikte boyunda kitle ve lokal ağrı ile ortaya çıkar. Az da olsa lokal invazyon sonucu disfaji, dispne veya disfoni görülebilir. Olguların %70-80'i sporadik iken, %20-30'u ailevi, otozomal dominant geçiş gösterir (2,3). Genelde yavaş seyirli bir tümör olmasına rağmen erken dönemde lenfatik yayılma gösterebilir. Özellikle sporadik formlar genelde daha geç tanı alırken (50-60 yaş), familial formlar (MEN 2A, MEN 2B and nonMEN) 20-30'lu yaşlarda saptanabilmektedir

(4). Kalsitonin, MTK'da spesifik bir belirteçtir ve kalsitonin ölçümü C hücre tümör kitlesiyle doğru orantılıdır (5). C hücreleri tarafından kalsitonin dışında da birçok hormon salgılanır. Somatostatin, karsinoembriyonik antijen, PGE2, PGF2ALFA, serotonin, histaminidaz bunlardan bazılarıdır ve ciltte kızarma, ishal gibi semptomlara neden olabilirler (4).

Ülseratif kolitin ana semptomları rektal kanama ve ishaldir. Hastalık ekstraintestinal bulgularla seyredebilir, başka hastalıklar ile beraber görülebilir. Literatürde papiller tiroid karsinomu ile birlikteliğini gösteren şimdye kadar sadece bir olgu sunumu vardır (6). Medüller tiroid kanseri

İletişim: Mesut SEZIKLI

Kocaeli Derince Eğitim Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Derince, Kocaeli, Türkiye
E-mail: drsezikli@hotmail.com

Geliş Tarihi: 24.02.2011 • **Kabul Tarihi:** 02.08.2011

nin ishal şikayeti ile beraber gidebilmesi ile ülseratif kolit kliniğine benzerliği nedeni ile hastaya tanısız yaklaşımda zorluk yaratmaktadır. Ayrıca ülseratif kolit tedavisinde kullanılan immunsupresiflerin (IS) malignansi riskini arttırdığı çalışmalarda yer almış, ve bu IS'lerin karsinojenik etkisi üzerinde durulmuştur (7).

Sunacağımız olgu 1 yıldır ülseratif kolit tanısı ile takipte olup, steroid tedavisiyle remisyona girmiş, daha sonra 5-ASA tedavisi altındayken kliniğimize kansız ishal ile başvurmuştur. O dönemde yapılan sistem muayenesinde tiroide nodül saptanması üzerine yapılan tetkiklerinde tiroid meduller kanseri tanısı konan hastayı sunmayı ve tartışmayı amaçladık.

OLGU

Yirmi yedi yaşında bir şirkette güvenlik görevlisi olarak çalışan erkek hastamıza kliniğimize yaklaşık 1 yıl önce ülseratif pankolit (Truelove and Witts: hafif aktivite) tanısı konarak 5-ASA başlanmış. 5-ASA ile remisyonda iken tedavinin 6. ayında kansız, günde 10-15 kez olan ishal şikayeti başlayınca tekrar başvuran hastamızın yapılan tetkiklerinde WBC: normal, HTC: 38, sedimentasyon: 18 mm/saat, CRP: 1.2 (<0.8) saptandı. Gaytada makroskopik kan saptanmadı. Gayta kültüründe patojen bakteri saptanmadı. Gaytada amip antijeni negatif olarak saptandı. Kontrol fizik muayenede tiroide solid nodül saptandı. Tiroid ultrasonografisinde, sol tiroid lobu orta kesimde 18x15 mm boyutlarında düzgün sınırlı heterojen hipoekoik içerisinde punktate kalsifikasyonları bulunan soliter nodül görünümü izlendi. Tiroid sintigrafisinde sol lobun yaklaşık tamamını kaplayan hipoaktif karakterde nodül raporlandı. Tiroid fonksiyon testleri normal sınırlarda idi [(sT3:2.64 (2.3-3.9), sT4:0.9 (0.58-1.64), TSH:2.42 (0.34-5.6)]. Hastaya biyopsi planlandı. Yapılan tiroid biyopsisi "tiroid medüller karsinom" ile uyumlu geldi. Kalsitonin: 481 pg/ml (üst sınır 18) ve CEA: 76.5 ng/ml (<3) değerleri ölçüldü. Hastamız genel cerrahi kliniği ile konsülte edildi. Operasyon önerildi. Hasta MTK familial formu açısından pituitar ve pankreas incelemeleri normal sınırlarda geldi. MEN-2 açısından 24 saatlik idrarda VMA, metanefrin, 5-HIAA normal, PTH ve kalsiyum düzeyleri normaldi. Sintigrafi Octreotid ile tüm vücut taraması normal saptanınca sporadik form MTK olarak kabul edildi. Cerrahi olarak; bilateral total tiroidektomi + sol boyun diseksiyonu yapıldı. Patolojide Kongo boyamada amiloid (+), kalsitonin (+), KI67 proliferasyon indeksi %3'ün altında saptandı. Operasyon sonrası kalsitonin normal sınırlara indi (<18). Hastamız halen 5-ASA ile ülseratif kolit açısından remisyonda seyretmektedir.

TARTIŞMA

MTK nadir görünen bir malignitedir. Insidansının düşük olması geniş serili randomize çalışmalara engel olmuştur (5). Kalsitonin MTK tanısında en önemli serum belirteçidir ve postoperatif takipte CEA ile beraber kullanılmaktadır (8). MTK genelde ileri evrede tanı alabilmekte ve bu da sağkalım oranlarını önemli oranda düşürmektedir. Hastaların yaklaşık %50-80'i lenf nod tutulumu veya tiroid dışı invazyonu olan III-IV TNM evresiyle opere olmaktadır (9). Postoperatif kalsitonin düzeylerinin normalizasyonunu %36-67 arasında değiştirmektedir. Biyokimyasal kür oranları sporadik MTK vakalarında ailevi formlara kıyasla daha düşüktür (sırasıyla %38 ve %50) (10). MTK, MEN sendromu dışında tek başına familial MTK şeklinde de ortaya çıkabilir. Bu kalıtsal hastalıklar 10. kromozomun üzerinde yer alan RET proto-onkojenindeki nokta mutasyonları sonucu gelişir. RET proto-onkojeninde mutasyona yönelik genetik test ile ailede risk altında olan bireyler belirlenebilir ve erken profilaktik tiroidektomi ile tam kür sağlanabilir (9,11). MTK'da klinik seyir değişkendir, bununla beraber tiroid ile sınırlı tümörlerde 10 yıllık sağ kalım %95 iken, tiroid dışında yayılım gösteren evre III-IV hastalarda bu oran %55'e gerilemektedir. Sporadik MTK klinik olarak her yaşta ortaya çıkabilsede en sık 4. ve 6. dekadlar arasında ortaya çıkar. Bizim olgumuzda 3. dekada ortaya çıkmıştır. Sıklıkla palpe edilebilen tiroid nodülü ile başvururlar. Hastaların yarıya yakın kısmında boyunda lenf nodu metastazları saptanabilir, akciğer, karaciğer ve kemik metastazı gibi uzak metastazlar başvuruda hastaların %20'ye yakın kısmında vardır. Bizim olgumuzda çekilen PET ve diğer görüntüleme yöntemiyle uzak organ metastazı saptanmadı. Tiroid nodülündeki bazı klinik ve fiziksel özellikler hekimi MTK açısından şüphelendirmelidir, palpasyonla ağrı ve sıklıkla büyük tümör yükü olan hastalarda görülen diyare ve yüzde kızarma semptomları bunlardan en önemlileridir. Ultrasonografi tipik olarak sıklıkla mikrokalsifikasyonlar içeren hipoekojenik solid nodülü gösterir (12). Bizim olgumuzdaki ultrasonografik kriterler MTK ile uyumlu idi.

MTK tedavisinde cerrahi tek küratif seçenektir (13). MTK hastalarının hepsinde total tiroidektomi yapılmalıdır. Lokal lenf nodlarının erken ve sık tutulumu nedeniyle, total tiroidektomiye ek olarak profilaktik santral lenf nod diseksiyonu da önerilmektedir (14).

Bizim sunduğumuz olgu 1 yıl boyunca ülseratif kolit nedeniyle takip edilmiş, 5-ASA altında remisyonda iken ishal yeniden başlamıştır. Hastanın ishalinin kansız olması, yapılan gayta tetkiklerinde patojen bir bakteri veya parazite rastlanmaması, bu dönemde yapılan sedimentasyon

ve CRP'sinin normal olması altta yatan nedenin enfeksiyöz dışı nedenler olabileceği şüphesini uyandırmıştır. Bunun üzerine ishal açısından tekrar değerlendirilen hastamızın sistemik muayenesinde tiroide palpable nodül saptanmış ve yapılan tetkikleri sonucu MTK tanısı konmuştur. Ülseratif kolit tedavisi süresince kullanılabilen IS'lerin malignansi riskini arttırmış olduğunu düşündüren çalışmalar vardır. Bu çalışmalarda uzun süre kullanılan IS karsinojenik rolleri üzerinde durulmuştur (6). Bununla beraber uzamış IS kullanımıyla ilgili en sık rastlanan maligniteler deri karsinomları, nonHodgkin lenfoma, kaposi sarkom, pelvis karsinomları ve hepatobiliyer karsinomlardır (7). Literatürde bununla ilgili olarak Penn ve arkadaşları renal transli hastalarda uzun süre IS kullanımıyla tiroid kanseri ilişkisini ortaya koymuştur. Fakat bu hastada görülen malignite birçok organı tutan malign lenfomaydı (15). Bizim hastamız IS ilaç kullanmamıştır. Literatürde tiroid kanseri ve ülseratif kolit birlikteliğini sorgulayan 2 vakada da papiller tiroid Ca ve ülseratif kolit birlikteliği vurgulanmıştır. İlk yayınlanan vakada primer sklerozan kolanjitli ve ülseratif kolitli bir hastada papiller tiroid kanseri birlikteliği bildirilmiştir (16). İkinci vakada ise daha ön-

ceden bilinen ciddi pankoliti olan genç erkek hastada, servikal lenf nodu metastazı olan yine papiller tiroid kanseri bildirilmiştir. Bizim olgumuz literatürde MTK ve ülseratif kolit birlikteliğini irdeleyen ilk olgu özelliğini taşımaktadır. Fakat sporadik olarak ülseratif kolitten bağımsız oluşmuş olma olasılığını ekarte edemeyiz. Lakin ülseratif kolitin malignensi açısından bir predispozan faktör olması ve vaka bazında bu tür eşlik eden kanser olgularının artması araştırılmaya ve yayınlanmaya değer gözükmektedir. Ayrıca bizim bu olguyu sunmamızdaki diğer bir amacımız da, polikliniğimizde sıklıkla karşılaştığımız ishal vakalarına yaklaşımımızı daha geniş tutmanın önemini vurgulamaktır. Özellikle steroide dirençli ishalde nöroendokrin etiolojinin eşlik edebileceği mutlaka düşünülmeli; bu nedenle sistemik muayene titizlikle yapılmalı, boyunda lenfadenopati veya tiroide nodül varsa kalsitonin düzeyi istenmelidir. Ayrıca ülseratif kolit vakalarının çok sayıda ekstraintestinal tutulumla seyrettiği bilinmektedir, bu nedenle tiroid maligniteleri gibi ishal yapabilecek diğer nonenfeksiyöz etkenlerin de ülseratif kolit vakalarına eşlik ettiği, özellikle dirençli vakalarda göz önünde bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Ünal G, Çerçel A. Medüller tiroid kanseri. In: Tiroid hastalıkları. G. Ünal. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları: İstanbul. 2000; 422-35.
2. Sadler GP, Clark OH, Heerden JA. Thyroid and parathyroid. In: Schwartz SI, Principles of Surgery. 7th Ed. New York, McGraw-Hill, 1999; 1661-715.
3. Cohen R, Quidville V, Bihan H. Medullary thyroid carcinoma and hormones. Ann Med Interne (Paris) 2003; 154: 109-16.
4. Cohen R, Campos JM, Salaün C, et al. Preoperative calcitonin levels are predictive of tumor size and post operative calcitonin normalization in medullary thyroid carcinoma. Groupe d'Etudes des Tumeurs a Calcitonine (GETC). J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 919-22.
5. Wu LS, Roman SA, Sosa JA. Medullary thyroid cancer: an update of new guidelines and recent developments. Curr Opin Oncol 2011; 23: 22-7.
6. Evgenikos N, Stephen JG. Papillary thyroid carcinoma associated with ulcerative colitis. Postgrad Med J 1996; 72: 621-2.
7. Marcén R, Galeano C, Fernández-Rodríguez A, et al. Effects of the new immunosuppressive agents on the occurrence of malignancies after renal transplantation. Transplant Proc 2010; 42: 3055-7.
8. Gawlik T, d'Amico A, Szpak-Ulczo S, et al. The prognostic value of tumor markers doubling times in medullary thyroid carcinoma - preliminary report. Thyroid Res 2010; 3: 10.
9. Conzo G, Ruggiero R, Palazzo A, et al. The RET gene and medullary thyroid cancer: from mutations to the planning of therapy. Chir Ital 2009; 61: 531-8.
10. Weber T, Schilling T, Franck-Rau K, et al. Impact of modified radical neck dissection on biochemical cure in medullary thyroid carcinomas. Surgery 2001; 130: 1044-9.
11. Wells SA Jr, Chi DD, Toshima K, et al. Predictive DNA testing and prophylactic thyroidectomy in patients at risk for multiple endocrine neoplasia type 2A. Ann Surg 1994; 220: 237-47.
12. Jaggard MK, MacRae C, Ifeacho S, et al. New presentation of familial medullary thyroid carcinoma in 87-year-old patient with high-risk RET proto-oncogene codon 620 mutation. J Laryngol Otol 2009; 123: 796-800.
13. Pinchot SN, Kunnimalaiyaan M, Sippel RS, Chen H. Medullary thyroid carcinoma: targeted therapies and future directions. J Oncol 2009; 2009: 183031.
14. Dackiw AP. The surgical management of medullary thyroid cancer. Otolaryngol Clin North Am 2010; 43: 365-74, ix.
15. Penn I, Hammond W, Brettschneider L, Starzl TE. Malignant lymphomas in transplantation patients. Transplant Proc 1969; 1: 106-12.
16. Ginsberg GG, Goodman ZD, Lewis JH. A 22-year-old man with thyroid cancer and cholestatic liver disease. Semin Liver Dis 1991; 11: 64-71.