

# MULTİPL ENDOKRİN NEOPLAZİ

Doç. Dr. Ali Ataş

# MULTİPL ENDOKRİN NEOPLAZİ (MEN)

- MEN 1 ve MEN 2 olarak iki farklı sendrom tanımlanmıştır.
- **OD** (otozomal dominant) geçiş gösterirler (sporadik olabilirler)
- Bu sendromlar yaş ilerledikçe bulgu vermeye başlar.

# MEN 1 (Wermer Sendromu)

- 11q13'de bulunan *Menin* genindeki mutasyon sorumludur.
- Bu genin tümör suppresor geni olarak fonksiyon gördüğünü düşünülmektedir.
- **Otozomal dominant** geçiş vardır.
- **Endokrin pankreasın, önhipofizin ve paratiroid bezin hiperplazisi veya neoplazisi** vardır.

# MEN 1 (Wermer Sendromu)

- **Panktrestan:**
  - Gastrin
  - İnsülin
  - Pankreatit polipeptit
  - Nadiren glukagon salınımı olur.
- **Paratiroid** bezden PTH salınımı
- **Hipofizden** ise genellikle prolaktin salınımı görülür. Ancak büyüme hormon ve ACTH'ın artışına bağlı klinik bulgular görülebilir.

Kliniği salınan bu maddeler oluşturur.

Klinikte genellikle hiperparatiroidi kliniğine rastlanır. 50 yaşından önce prevalansı %100'dür. 18 yaş altında nadiren tespit edilir.

Taşıyıcı gen doğumda %99 doğrulukla tespit edilebilir.

## MEN 2 (Sipple Sendromu)

- 10. kromozomda bulunan 10q11.2 «*Rearranged in transfection assays* "RET" *protoonkojenin aktive edici mutasyonlarına bağlıdır.*
- Bu mutasyon germline hücre mutasyonudur.

Not: Bu genin inaktive edici mutasyonu sonucu Hirschprung hastalığı gözlenir.

## MEN 2A (%95)

- Medüller tiroid karsinom (MTC)
- Feokromositoma
- Paratiroid hiperplazi

MTC penetransı %100'dür. Diğerleri değişen oranda penetrans gösterir. Dolayısı ile total tiroidektomi endikasyonu vardır.

Feokromositoma genellikle multipldir (Operasyon).

Hiperkalsemi ise geç ortaya çıkar. (Ca ve PTH takip)

## MEN 2B (*Mukozal nöroma sendromu %5*)

- Medüller tiroid karsinom
- Feokromositoma
- Multipl nöroma (dil, buccal mukoza, dudak, konjiktiva)
- +
- Karakteristik görünüm vardır.  
(Marfan benzeri yapı, nöromalara bağlı değişik yüz yapısı)

RET proto-onkogeninde, exon 16'da missens mutasyon vardır.

Total tiroidektomi endikasyonu vardır (RET gen mutasyonu saptanmış ise).

Feokromositoma (Operasyon)



Dilde Nöronoma



Marfanoid Yapı





**Characteristic phenotype of MEN 2B including thickened lips with bumps.**

Martucciello *et al. Italian Journal of Pediatrics* 2012 **38**:9 doi:10.1186/1824-7288-38-9

## MEN 1

Pituitary adenoma

Parathyroid hyperplasia

Pancreatic tumors

## MEN 2A

Parathyroid hyperplasia

Medullary thyroid carcinoma

Pheochromocytoma

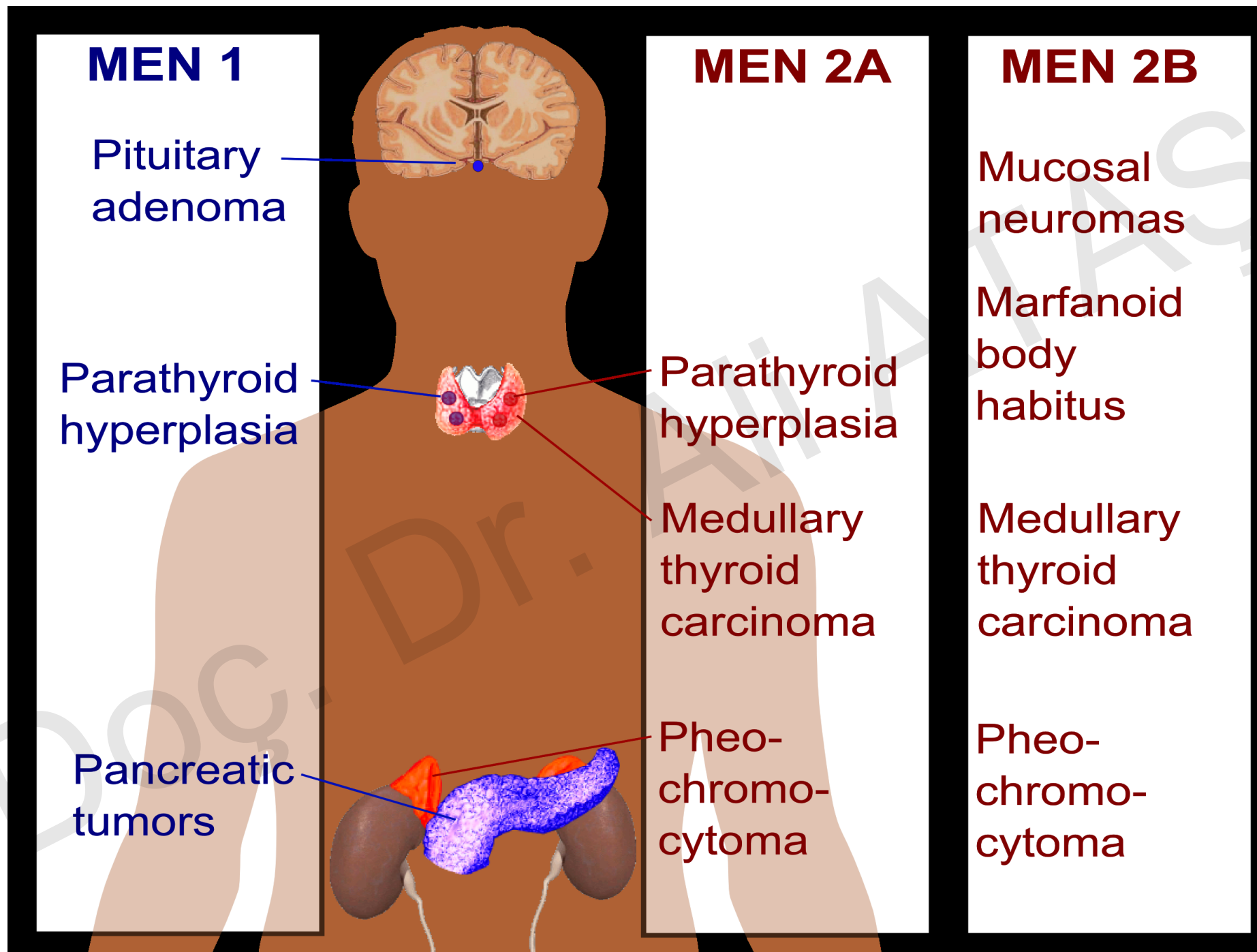
## MEN 2B

Mucosal neuromas

Marfanoid body habitus

Medullary thyroid carcinoma

Pheochromocytoma



# FEOKROMOSİTOMA

Doç. Dr. Mustafa Doğan

# FEOKROMOSİTOMA

- Tanı koymak önemlidir. Çünkü tanı konulmadığında ölümcüldür.
- Adrenal medulla veya sempatik ganglionlardaki 'Chromaffin' hücrelerinden köken alır.
- Ekstra adrenal feokromositomalar katekolamin sekrete etmeyebilirler. Bu durumda bunlara "**paraganglioma**" denir.

# FEOKROMOSİTOMA

- Genellikle 9-12 yaşlarında gözükür.
- Genellikle sporadik olarak bulunur.
- İnsidansı 1/100 000
- E/K=1.5
- Çocukluk çağında görülen hipertansiyon vakalarının %1'de feokromositoma saptanır.

- Yetişkinlerde 90'ların tm olarak bilinir.
  - %90 adrenallerde → %70
  - %90 benign -----→ %70
  - %90 unilateral ----→ %70
  - %90 sporadik

# FEOKROMOSİTOMA

- MEN 2
- Von Hippel-Lindau hastalığı (1/36 000, OD)
- Feokromositoma paraganglioma sendromu
- Nadiren tip 1 nörofibromatozis

# MEN-2

## MEN 2A (%95)

- a. Feokromositoma
- b. Medüller tiroid Ca
- c. Hiperparatiroidi

## MEN 2B (%5)

- a. Feokromositoma
- b. Meduller tiroid Ca
- c. Mukozal nörinomlar
  - i. Dudak, GIS, dil, göz kapağı
  - ii. Göz ve marfanoid yapı dikkat çeker.



# FEOKROMOSİTOMA

- MEN 2
- Von Hippel-Lindau hastalığı (1/36 000, OD)
  - Retinal angioma
  - CNS hemangioma
  - Hemangioblastoma
  - Renal karsinoma
  - Feokromositoma
  - Pankreas adacık tm
  - Endolimfatik sak tm

Predispozisyon vardır.
- Feokromositoma paraganglioma sendromu
- Nadiren tip 1 nörofibromatozis

# KLİNİK BULGULAR (FEOKROMOSİTOMA)

## ■ Katekolamin salgılanmasındaki fazlalığa bağlı olarak:

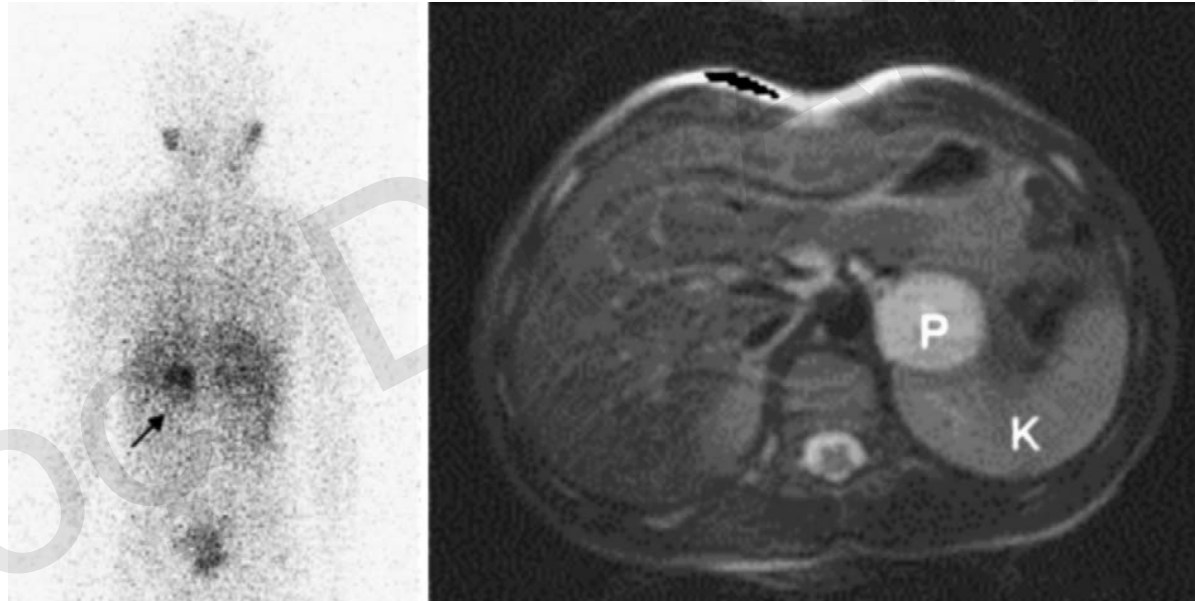
- **Hipertansiyon** %82
- **Baş ağrısı** %58 (Çocuklarda en sık semptom baş ağrısıdır %75)
- **Terleme** %48-(Çocuklarda %66)
- **Çarpıntı**
- **Bulanti-Kusma** (Çocuklarda %50)
  - Görme bulanıklığı
  - Yorgunluk
  - Ateş basması
  - Karın ağrısı
  - Anoreksi
  - Polidipsi görülebilir

# LABORATUVAR

- **Katekolamin fazlalığının gösterilmesi ilk basamaktır.**
  - Total katekolamin düzeyi 2000 pg/ml'nin üzerinde bulunur.
  - Plazma **norepinefrin, epinefrin ve idrar katekolamin** ve metabolitlerinin (**metanefrin ve normetanefrin**) düzeylerinin yüksek olması ile tanıya gidilebilir.
    - Sensivite %97-99
    - Spesivite %70-90

## Gereğinde görüntüleme yöntemleri:

- BT, MR, USG
- Metaiodobenzilguanidin (MIBG) sintigrafisi (Özellikle metastazları göstermede)



**Figure 13-2** Imaging studies in pheochromocytoma. The patient was a 5-year-old with hypertension and a family history of pheochromocytoma. Urinary catecholamines were as follows: norepinephrine = 728  $\mu\text{g}/24$  hr (upper limit 65), epinephrine = 8  $\mu\text{g}/24$  hr (upper limit 10), and metanephrines = 4.7 mg/24 hr (upper limit 1.3). Left: MIBG imaging, posterior view. Right: MRI, transaxial view. Pheochromocytoma is indicated as P. K denotes kidney.

# AYRICI TANI

## Hipertansiyon yapan diđer nedenler

### – Cıva zehirlenmesi

- Havale
  - Cilt döküntüsü
  - Ekstremitte ağrıları
  - Hipertansiyon
- 
- **Nöroblasom:** Katekolamin düzeyi nöroblastomlarda artar Fakat **Homovanillik asit ve Vanillilmandelik asit** idrarla atılımı daha fazladır.

# TEDAVİ

- **Hipertansiyonun medikal tedavisi** (operasyon öncesi)
- **Hipertansiyonun operasyon esnasındaki tedavisi**
- **Operasyon**
  - Tek taraflı tümörlerde total adrenalektomi
  - Bilateral tm varlığında adrenal doku korunacak şekilde girişim uygulanır.
  - MEN'li hastalarda total adrenalektomi uygulanır.

# TEDAVİ

- Fenoksibenzamin 20-50 mg/gün (alfa adrenerjik blokör)
- Atenolol 20-60 mg/gün 2-3 dozda
- Fentolamine
- Metyrosine 250 mg, 3-4 dozda (katekolamin sentez inhibitörü)
- Labetolol (alfa ve beta antagonist)

# FEOKROMOSİTOMA OPERASYONLARINDA:

Atropinden kaçın



# Operasyon anında gerekirse:

- Fentolamine
- Nitroprusside
- Kalsiyum kanal blokörü
- Labetolol
- Esmolol
- Nitrogliserin
- Fenoldopam (dopamin agonisti) **verilebilir.**

# İZLEM

- Cerrahiden sonra 4-6 hafta aralar ile idrar katekolamin ve metabolitleri rezidüel tm varlığı açısından izlenmelidir.
- Hastalar ve aile üyeleri MEN açısından araştırılmalıdır.

