

Supraventriküler Aritmi Kliniği ile Görülen Bir Multipl Endokrin Neoplazi Tip-2A Olgusu

A CASE OF MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASIA TYPE-2A PRESENTING WITH SUPRAVENTRICULAR ARRHYTHMIA

Turhan KÜRÜM*, Gültaç ÖZBAY**, Ahmet HATİPOĞLU***, Latife CANDAN****, Hüseyin EKER*****

* Yrd.Doç.,Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD,

** Prof.Dr.,Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD,

*** Yrd.Doç.,Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi AD,

**** Yrd.Doç.,Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD,

*****Araş.Gör.Dr.,Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD, EDİRNE

Özet

Senkop nedeniyle sevk edilen ve elektrokardiyografisinde supraventriküler aritmi saptanan 49 yaşındaki erkek hasta, tiroid medüller kanseri nedeniyle tedavi edilmekte olup son bir yıldan beri çarpıntı atakları, baş dönmesi, terleme artışı tanımlamaktadır. Klinik izlemlerde hipotansiyon ve hipertansiyon atakları görülmüştür. Laboratuvar incelemesinde Vanil Mandelik Asid ve Metanefrin düzeyi yüksek bulunmuştur. Feokromositoma ön tanısı ile hastaya cerrahi eksplorasyon yapılmış ve patolojik olarak feokromositoma tanısı konmuştur. Hasta, medüller tiroid kanseri ve feokromositoma birlikteliği nedeniyle multipl endokrin neoplazi sendromu tip-2A yönünden incelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Hipertansiyon, Aritmi, Feokromositoma, Multipl endokrin neoplazi tip-2A

T Klin Tıp Bilimleri 1999, 19:227-231

Summary

A 49 years old male patient was sent to our hospital because of syncope. We found supraventricular arrhythmia on his admission electrocardiography. He was having a therapy of thyroid medullar cancer and he had palpitation attacks, vertigo and sweating symptoms for one year. Clinically, hypotension and hypertension attacks were seen during hospitalization. In the laboratory examinations; vanillylmandelic acid, metanephrine levels were found to be high in urine. Pheochromocytoma was diagnosed and surgical exploration was made. Then pathologically the diagnosis was confirmed. So he was investigated as multipl endocrine neoplasia syndrome because of pheochromocytoma and his history of medullar thyroid cancer.

Key Words: Hypertension, Arrhythmia, Pheochromocytoma, Multipl Endocrine Neoplasia Type-2A

T Klin J Med Sci 1999, 19:227-231

Feokromositoma hipertansiyonlu hastaların %0.1'nden daha azında ortaya çıkan nadir bir hastalıktır (1). Aynı zamanda Multipl Endokrin Neoplazi (MEN) sendromlarının Tip 2A ve Tip 2B alt gruplarında yer almaktadır. MEN 2A'da %90'ın üstünde medüller tiroid kanseri, %40 ila %50 arasında feokromositoma ve %10 ila %20 arasında

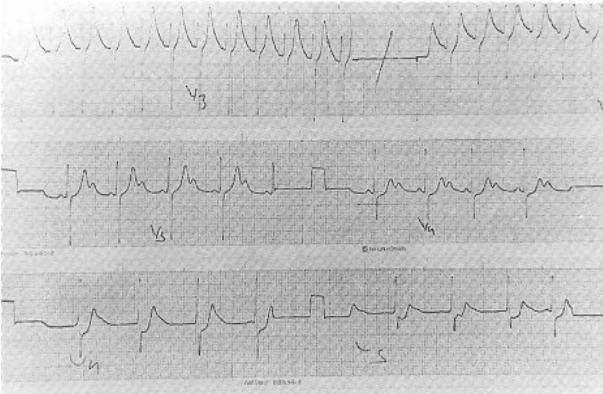
multigland paratiroid hiperplazisi birlikteliği olmaktadır. Hipertansiyon feokromositomanın major kardiyovasküler belirtisidir ve elektrokardiyografik anormallikler feokromositomalı hastaların %75'inden daha fazlasında görülmektedir (2). Bu makalede aritmiye bağlı senkop nedeniyle araştırılan bir MEN 2A olgusu sunulmuştur.

Geliş Tarihi: 06.01.1999

Yazışma Adresi: Dr.Turhan KÜRÜM
Fatih Mahallesi, 1. Cadde, 17. Sokak
Villa apt., A2 blok, No:1, D:10
PK: 22030, EDİRNE

Olgu Sunumu

Senkop nedeniyle sevk edilen kırk dokuz yaşında erkek hasta (R.D., Protokol no:98/22052) acil serviste görüldü. Beraberinde getirdiği ve yeni çekilen elektrokardiyografilerinde supraventriküler



Şekil 1. EKG'de supraventriküler taşikardi (üst), Mobitz II atriyoventriküler blok (orta) ve nodal ritim (alt).

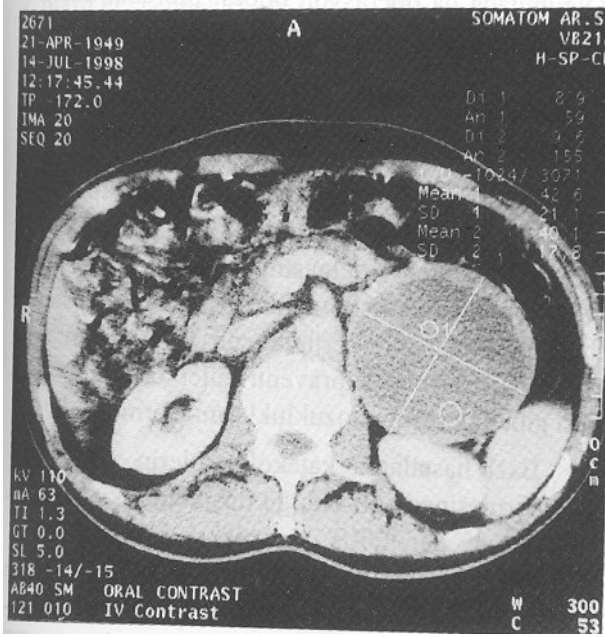
taşikardi atakları, Mobitz II atriyoventriküler blok ve nodal ritim saptandı (Şekil 1).

Hasta on üç yıl önce tiroid sol lobunda şişlik farketmiş. Bu şişliğin giderek büyümesi üzerine 1991 yılında bir üniversite kliniğine başvurmuş. Yapılan subtotal tiroidektomi sonrası patolojik tanı olarak tiroid medüller kanseri tanısı konmuş. Bir yıl sonra serum kalsitonin düzeyinin yüksek seyretmesi üzerine total tiroidektomi yapılmak üzere yatırılmış. Ancak akut viral C hepatiti nedeniyle operasyon ertelenmiş. Hasta daha sonra poliklinik takiplerini ihmal etmiş. 1997 yılı haziran ayında boyun lenf bezlerinde şişlik görülmesi üzerine lenf düğümü biyopsisi yapılmış ve medüller tiroid karsinom metastazı tesbit edilmiş. Bunun üzerine total tiroidektomi operasyonu uygulanmış. Operasyon sonrası hastaya LT₄ tedavisine başlanılmış. Ameliyattan sonraki dönemde, göğsünde eforla ilgisiz sıkışma hissi ve bir iki dakika süren çarpıntıları ortaya çıkmış. Kalp atımları bazen düzensiz olup ara ara hızlanma ara ara ise yavaşlama göstermekteymiş. Bu ritim bozukluğu sırasında halsizlik, baş dönmesi, bulantı hissetmekteymiş. Aniden ortaya çıkan vücutta sıcaklık hissi ve beraberinde boyuna doğru yayılan retrosternal ağrıları oluyormuş. Bu nedenle değişik merkezlere müraعاتında kendisine kansızlık tanısı konularak demir replasman tedavisine başlanmış ve 4 ay bu tanı ile tedavisine devam edilmiş. Hastaneye başvuru gününün sabahı retrosternal ağrı ile uyanmış ve baş dönmesi, göz kararmasını takiben bayılmış.

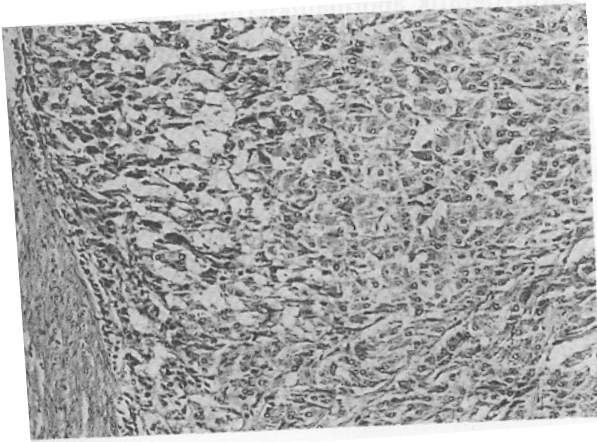
Yapılan fizik muayenede genel durum orta, tansiyon arteriyel 82/54 mmHg, nabız aritmi ne-

deniyle 130 ile 60 /dk. arasında değişmekte idi. Vücut ısısı 36.7° C idi. Dil hafif kuru, turgor hafif azalmış bulundu. Kalp sesleri derinden geliyordu, ara ara düzensiz ve hızlı olup üfürüm duyulmadı. Diğer sistemlerde bir özellik saptanmadı. Laboratuvar incelemelerinde; Hct: %36, Hgb: 12.5g/dl, MCV: 85 fL, WBC: 5800/mm³, formülde %82 nötrofil, %13 lenfosit, %5 monosit, trombosit: 182.000 /mm³, eritrosit sedimentasyon hızı 24mm/saat, AST: 33 mU/ml, ALT: 38 mU/ml, LDH 617 (n:225-450 U/l), T.protein 8.4g/dl, alb 4.4g/dl, kan üre 106 mg/dl, K 3.8 mEq/l, Na 146 mEq/l, kreatinin 1.4 mg/dl, serum kalsiyum 9.8 mg/dl bulundu. Santral venöz basınç 2 cm H₂O ölçüldü. Telegrafi ve ekokardiyografik incelemede özellik bulunmadı. Prerenal azotemi, hipotansiyon, normokrom-normositer anemi ve aritmi nedeniyle tedavisi düzenlenmek üzere yatırıldı. Klinik takipte kan basıncının 180/110 mm Hg ile 86/56 mm Hg arasında değişen bir seyir izlediği görüldü. Hastanın medüller tiroid Ca tanısı ile tedavi ediliyor olması dikkate alınarak, bu kliniğin multipl endokrin neoplazi sendromu (MEN) ile ilişkili bir feokromositoma olgusu olabileceği düşünüldü.

Ultrasonografide splenik hilusa uzanım gösteren, splenik vasküler yapıları kraniale deplase eden, kaudalde renal vasküler yapılarla komşuluk gösteren pankreas kuyruk yerleşimli 9x10 cm. boyutlarında 2.5 cm'ye varan solid komponenti bulunan, yoğun içerikli kistik kitle tesbit edildi. Daha ayrıntılı inceleme için tüm batın bilgisayarlı tomografisi yapıldı. Pankreas kuyruk düzeyinden kaynaklanarak, dalak hilus ve böbrek ventrali yönünde ekzofitik büyüme oluşturduğu düşünülen, 9x9x10 cm boyutlarında düzgün kontürlü, duvar kalınlığı 2 cm'ye varan, yoğunluğu yüksek ve iç düzeyi irregüler olan, splenik arter ve veni kraniale yükselten, sol böbreği dorsokaudal yönde deplase ederek, kaudalde renal vasküler pedikülle yakın komşuluk gösteren kistik kitle tesbit edildi (Şekil 2). Paratiroid sintigrafisinde sol tiroid lojunda kitle ile uyumlu fokal, yoğun artmış aktivite tutulumu izlendi, paratiroidler normal bulundu. Feokromositoma için diagnostik kabul edilen vanil mandelik asit (VMA) ve metanefrin düzeylerine bakıldı. Vanil Mandelik Asid (idrar) 33.80 mg/24 h (normal: 3-9 mg/24 h), Metanefrin (idrar) 4678 mg/24 h (52-341 mg/24 h) bulundu. Serbest T₃: 2.0 (1.8-5.0 pg/dl),



Şekil 2. Sol böbrek lojunda 9x9x10 cm. boyutlarında düzgün kontürlü, duvar kalınlığı 2 cm.'ye varan, yoğunluğu yüksek ve iç düzeyi irregüler olan kistik kitle.



Şekil 3. Granüler sitoplazmalı hücrelerin oluşturduğu solid tümör adası ve solda fibröz kapsül görülmektedir (H&E 200x).

Serbest T₄: 0.74 (0.8-1.9 ng/dl), TSH: 10.4 (0.4-4.0 uIU/ml), Kalsitonin: 150 pg/ml (normal: <50.0) idi.

Feokromositoma ön tanısı ile hastaya cerrahi eksplorasyon planlandı. Pre-op dönemde alfa bloker (Doksazosin 4 mg/gün), beta bloker (Metoprolol 50 mg/gün) verildi, sıvı ve elektrolit dengesi düzenlendi. Per-op hipertansif atak nedeniyle nitrat (sodyum nitroprussid dihidrat 1mgr/dakika) per-

füzyonu yapıldı. Kitle eksizyonu sonrası perfüzyonu sonlandırıldı. Operasyon sırasında bir daha hipertansif atak gözlenmedi.

Materyal makroskopik olarak 10 cm çapta, kistik kıvamda, açık kahverengi renkte tümoral doku ile bitişik 0.5 cm çapında ve 3 cm uzunluğunda sürrenal dokusundan oluşmaktaydı. Kistik tümoral dokunun içi tamamen nekrotik materyal ile doluydu. Kist duvarı kalınlığı 0.5-1 cm olup duvar açık kahverengi alacalı turuncu renkte ve lümeneye bakan yüzü pürüklü görünümdeydi. Kesitlerde kalın fibröz kapsülle çevrili, bir alanda düzenli yapıdaki sürrenal korteksi ile komşu, bazı alanlarda trabeküler, yer yer alveoler dizilim gösteren tümör görüldü. Tümör iri, uniform görünümlü hücrelerden oluşmaktaydı. Bu hücreler nükleoları belirgin, kromatin dağılımı kaba, yuvarlak, veziküle nükleuslu, granüler sitoplazmalı hücrelerdi (Şekil 3). Tümör içinde, birbiriyle anastomozlaşan damar yapıları bulunmaktaydı. Hücreler arasında hemosiderin pigmenti ve fokal nekroz odakları izlendi. İmmunohistokimyasal olarak tümör hücrelerinde kromogranin ile intrasitoplazmik boyanma gösterildi. Post-operatif dönemde hastanın normotansif seyretmesi üzerine bütün antihipertansif ilaçlar kesildi. Cerrahi sonrası yapılan incelemede Vanil Mandelik Asid 9 mg/24 saat (normal:3-9 mg/24 saat), Metanefrin 220.2 mg/gün (52-341 mg/gün) bulundu.

Tartışma

MEN sendromları nadir herediter hastalıklardır (2). MEN-1 ve MEN-2'den oluşmaktadır. MEN-1; paratiroid, ön hipofiz ve pankreas adacık tümörlerinin birlikteliğini içermektedir. MEN-2 ise üç farklı alt sınıfa ayrılmaktadır: MEN-2A, MEN-2B ve familyal medüller tiroid kanseri (FMTC). MEN-2A; medüller tiroid kanseri, feokromositoma ve primer paratiroid hiperplazisine kalıtsal bir predispozisyon göstermektedir. MEN-2B'de ise feokromositoma ve medüller tiroid kanseri bulunmakla birlikte mukozal nöroma, intestinal ganglionöroma ve bazı durumlarda marfanoid görünüm gibi özellikler görülmektedir. FMTC ise sadece medüller tiroid kanserine yoğun bir predispozisyon göstermekte, MEN-2A'nın (veya 2B) diğer klinik özelliklerini içermemektedir. Hastalık sıklıkla bir veya daha fazla tümörün oluşturduğu klinik belir-

tlerden şüphe edilmesiyle konur. Hem tedavinin düzenlenmesi hem de aile bireylerinin değerlendirilmesi için bu hastalıkların tanınması önemlidir. MEN-2A, MEN-2B ve FMTC otozomal dominant geçişlidirler. Bu hastalıklarda genetik defekt 10 kromozomda RET proto-onkojenini içermektedir. RET proteini bir tirozin kinaz reseptörüdür. Bu protein nöral çatıdan kaynak alan dokulardaki büyüme ve farklılaşma sinyallerini nakletmektedir. MEN-2 ve FMTC taraması için moleküler DNA testi bazı ülkelerde klinik kullanıma girmiştir (3). Hastanemizde moleküler DNA testi yapılamadığı için olgumuzda hastanın birinci derecedeki yakınlarında genetik predispozisyon araştırılmamıştır. Bu eksikliğe rağmen hastanın çocukları ile bir erkek kardeşi sürrenal ultrasonografisi yapılarak incelenmiş ve bir özellik saptanmamıştır. Aynı zamanda idrar VMA ve metanefrin düzeyleri, serum kalsiyum, serum kalsitonin düzeyleri ölçülmüş, pentagastrin- kalsitonin stimülasyon testi yapılmış ve normal olarak bulunmuştur (4).

Hipertansiyon feokromositomanın esas kardiyovasküler belirtisidir. Hipertansif hastalarda feokromositomayı düşündürülen özellikler paroksizmal hipertansif ataklar, baş ağrısı, aşırı terleme, hipermetabolizm bulguları, ortostatik hipotansiyon, travma veya operasyona bağlı kan basıncı yükselmeleridir (5,6). Hastamızda da hipotansif ve hipertansif ataklar, katabolizma artışına bağlı kilo kaybı, prerenal azotemi ve operasyon sırasında hipertansif atak izlenmiştir. Tansiyon arteriyelin labilite göstermesi, feokromositomayı bazen hipertansiyonun diğer formlarından ayırt edilmesini sağlar. Bununla birlikte bu hastalığın klinik olarak düşünülmesi ve spesifik laboratuvar testlerinin yapılması doğru teşhisi koydurur. Feokromositomalı hastalarda kan basıncındaki değişkenliğin sadece ara ara katekolamin salınımına bağlı olmayıp aynı zamanda sempatik reflekslerin bozulması veya α -reseptör uyarılması sonrası gelişen vazokonstriksiyona ikincil plazma hacmindeki azalma sonucu olabildiği de ileri sürülmektedir (7,8). Tümörün çıkarılması veya alfa reseptör blokajı sonrası hipotansiyon oluşmakta ancak sıvı ilavesiyle bu hipotansiyon düzeltilebilmektedir (8). Ayrıca feokromositomalı hastalarda bozulmuş periferik vasküler reflekslerden dolayı periferik dirençte yetersizlik ve azalmış atım hacminin eşlik ettiği ortostatik hipotansiyon da görülebilmektedir.

Olgumuzda da operasyon öncesi prerenal azotemi vardı ve bu durum sıvı açığının düzeltilmesiyle ortadan kalktı. Operasyon sonrası katabolizma artışı durduğu için hastada hem kilo artışı oldu hem de prerenal azotemi gelişmedi.

Elektrokardiyogram feokromositomalı hastaların yüzde yetmiş beş kadarında anormaldir (1). Bu değişiklikler T dalgasının tersine dönmesi, sol ventrikül hipertrofisi bulguları, sinüs taşikardisi ve bazı durumlarda sık supraventriküler erken atım veya paroksizmal supraventriküler taşikardi atakları gibi diğer ritim bozukluklarını içermektedir (9).

Bazı hastalarda katekolaminlerin AV iletimi değiştirmesine bağlı olduğu düşünülen kısa PR intervali ve dar QRS kompleksi görülmektedir. Arteriyel basınç belirgin şekilde yükseldiğinde miyokardiyal hasara bağlı geçici ST segment elevasyonları, belirgin T dalga inversiyonları ve ST segment depresyonları mevcut olabilir. Bu değişiklikler genellikle geçicidir ve tümörün çıkarılmasıyla veya farmakolojik blokajla elektrokardiyografik görünüm normale dönmektedir (5,10). Elektrokardiyografik anormalliklerin bazılarının hipertansif kalp hastalığından veya miyokardiyal iskemiden kaynaklandığı düşünülmektedir (11). Bununla birlikte katekolamine bağlı miyokardit ve/veya kardiyomiyopati de bu aritmilerin oluşumunda suçlanmaktadır (8,11,12). Olgumuzda görülen elektrokardiyografik anormallikler antihipertansif tedavi ve sıvı açığının düzeltilmesi ile kaybolmuştur ve tekrarlamamıştır. Sonuç olarak; supraventriküler aritmilerin feokromositomada önde gelen semptom ve bulgular olabileceği bu olguda vurgulanmak istenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Williams GH, Lilly LS, Seely EW. The heart in endocrine and nutritional disorders. In: Braunwald E, ed. Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. Philadelphia: WB Saunders Company. 1997: 1897-99.
2. Kaplan NM. Systemic hypertension: mechanism and diagnosis. In: Braunwald E, ed. Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. Philadelphia: W.B. Saunders Company. 1997: 829-30.
3. Calender A: Genetic testing in multiple endocrine neoplasia and related syndromes. Forum 1998; 8:146-59.
4. Ito Y, Obara T, Okamoto T, Kanbe M, Tanaka R, Lihara M, Okomato J, Yamazaki K, Jibiki K. Efficacy of single-voided urine metanephrine and normetanephrine assay for diagnosing pheochromocytoma. World J Surg 1998; 22:684-8.

5. Bravo EL, Gifford RW. Pheochromocytoma: Diagnosis, localization, and management. N Engl J Med 1984; 311:1298-1300.
6. Russell WJ, Metcalfe IR, Tonkin AL, Frewin DB. The pre-operative management of pheochromocytoma. Anaesth Intensive Care 1998; 26:196-200.
7. Levenson JA, Safar ME, London GM, Simon AC. Haemodynamics in patients with pheochromocytoma. Clin Sci 1980; 58:349-51.
8. Sardesai SH, Mourant AJ, Sivathandon Y. Phaeochromocytoma and catecholamine induced cardiomyopathy presenting as heart failure. Br Heart J 1990; 63:234-6.
9. Strenstorm G, Swedberg K. QRS amplitudes, QTc intervals and ECG abnormalities in pheochromocytoma patients before, during and after treatment. Acta Med Scand 1988; 224:231-3.
10. Haas GJ, Tzagournis M, Boudoulas H. Pheochromocytoma: Catecholamine-mediated electrocardiographic changes mimicking ischemia. Am Heart J 1988; 116:1363-65.
11. Scott I, Parkes R, Cameron DP. Pheochromocytoma and cardiomyopathy. Med J Aust 1988; 148:94-6.
12. Behrana AJ, Haselton P, Leen CL. Multiple extra-adrenal paragangliomas associated with catecholamin cardiomyopathy. Eur Heart J 1989; 10:182-4.