EKTOPİK ACTH SENDROMUNUN NADİR BİR NEDENİ OLARAK; REKTUM NÖROENDOKRİN KARSİNOMU

PROF. DR. MEHMET UZUNLULU GENEL DAHİLİYE ABD

DOÇ. DR. BÜLENT CAN ENDOKRİN VE METABOLİZMA ABD

ASİST. DR. CANSU TÜFEK

MAYIS 2023

Demografik Bilgiler

- A. İ.
- 71 Y, K
- Evli, 3 çocuklu
- Ev hanımı
- İstanbul'da yaşıyor
- Memleketi İstanbul

Başvuru Şikayeti

- Bacaklarda güçsüzlük
- Yürümede zorluk

Anamnez

- Hikayesinde şikayetlerinin 6 ay önce başladığı, 3 ay önce bu şikayetlerle dış merkeze başvurduğu, kan tetkiklerinde potasyum düşüklüğü (K=2,5) saptanması sebebiyle yatışı yapıldığı ve potasyum tedavisi sonrası şikayetleri azalınca taburcu edildiği öğrenildi.
- Hasta, yürümede güçsüzlüğün artması ve düşmeyen tansiyon yakınması olması üzerine 23 Martta acil servisimize başvurdu.

Öz Geçmiş

- Hipertansiyon
- Tip 2 Diyabet
- Atriyal Fibrilasyon
- Lomber Disk Hernisi
- Periferik Arter Hastalığı
- TAH+BSO

Soy Geçmiş

- Özellik yok

Alışkanlıkları

- Alkol kullanımı yok
- Sigara kullanımı yok
- Madde bağımlılığı yok
- Bilinen ilaç/gıda alerjisi yok
- Bitkisel ürün kullanımı yok

Kullandığı ilaçlar

- Rivaroksaban 20 mg 1x1
- Valsartan+Amlodipin 160/10 mg 1x1
- Metformin 1000 mg tablet 2x1

- Spironolakton 100 mg 1x1
- Pot-K tablet 2x1

Sistem Sorgusu

- ***Genel → Halsizlik*** (son 6 aydır giderek artan)
- Deri rengi normal.
- Dolaşım sistemi özellik yok
- ***Sindirim sistemi → İştahsızlık*** (son 6 aydır giderek artan)
- Genito-üriner sistem özellik yok
- Endokrin sistem özellik yok
- Hemotolojik sistem özellik yok
- ***Kas-İskelet sistemi → Kas güçsüzlüğü*** (son 6 aydır giderek artan)
- Sinir sistemi özellik yok

Fizik Muayene

- Genel durumu;
  - Orta, Bilinci açık
  - Koopere oryante
- Kan basıncı;
  - ***Sağ kol TA:180/100 mmHg***
  - ***Sol kol TA: 175/98 mmHg***
- Nabız: 93/dk - Ritmik
- Solunum sayısı: 16 /dk
- Satürasyon: %98 (OH)
- Ateş: 36.8
- Boy: 161 cm
- Kilo: 90 kg

Genel Görünüm

- Genel durum orta
- Bilinç açık
- Cilt rengi normal
- Turgor-tonus normal
- Ödem yok

Baş-Boyun Muayenesi

- İnspeksiyonda ek özellik yok
- Göz, kulak, burun, ağız muayenesinde saptanmış ek özellik yok
- Tiroid muayenesi doğal, nodül/guatr saptanmadı
- Boyunda ele gelen LAP saptanmadı
- Juguler venöz dolgunluk yok
- Oskültasyonda üfürüm saptanmadı

Toraks Muayenesi

1) Akciğer:

- İnspeksiyon özellik yok
- Palpasyon özellik yok
- Perküsyon özellik yok
- Dinlemekle her iki akciğerde solunum sesleri doğal
- Ral yok
- Ronküs yok

2) Kalp

S1 ve S2 doğal

Ek ses ve üfürüm duyulmadı

Batın Muayenesi

- İnspeksiyonda ***santral obezite*** dışında patoloji saptanmadı
- Oskültasyonda barsak sesleri 4 kadranda normoaktif
- Palpasyonda hassasiyet yok, defans yok, rebound yok
- Hepatosplenomegali yok
- Traube açık
- Assit saptanmadı
- Bilateral KVAH negatif
- Rektal tuşe: forme gaita.

Eklem-Ekstremite Muayenesi

- İnspeksiyonda özellik yok
- PTÖ - / -
- Periferik arter nabızları palpabl
- Dorsalis pedis +/+
  - ✓ Tibialis posterior +/+
  - ✓ Popliteal arter +/+
  - ✓ Femoral arter +/+
- Eklem hareketleri doğal
- Eklemde kısıtlılık, hassasiyet saptanmadı

Nörolojik Muayene

- ***Bilateral her iki bacakta kas kuvveti 3/5***
- Duyu muayenesi doğal
- Derin tendon refleksleri normal
- Pupilla IR +/+
- Flapping tremor yok

Başvuru Anındaki Laboratuvar Tetkikleri / 23.03.2023

Hemogram;

- **WBC: 10.6 10^3/uL**
- **Hb: 9.7 g/dl**
- MCV: 87
- Plt: 150.000 10^3/uL
- **Neut: 9.49 10^3/uL**

Biyokimya;

- Glukoz:119 mg/dl
- Kreatinin: 0.75 mg/dl
- GFR: 80 ml/dk
- Üre: 52 mg/dl
- Na: 145 mmol/L
- **K: 1.8 mmol/L**
- D. Ca: 9.3 mg/dl
- Mg: 1,85 mg/dl
- P: 3,3 mg/dl
- **Albumin: 26.7 g/L**
- **CRP: 24 mg/L**
- ALT: 18 U/L
- AST: 19 U/L
- ALP: 98 U/L
- GGT: 23 U/L
- **LDH: 280 U/L**
- T. bilirubin: 0,62 mg/dl
- D. bilirubin: 0.28 mg/dl
- Indirekt bilirubin: 0.62 mg/dl
- Ürik asit: 5.3 mg/dl

Kan gazı;

- **pH. - 7,56**
- **HCO3-std - 31,4 mmol/L**
- PCO2 - 36 mmHg

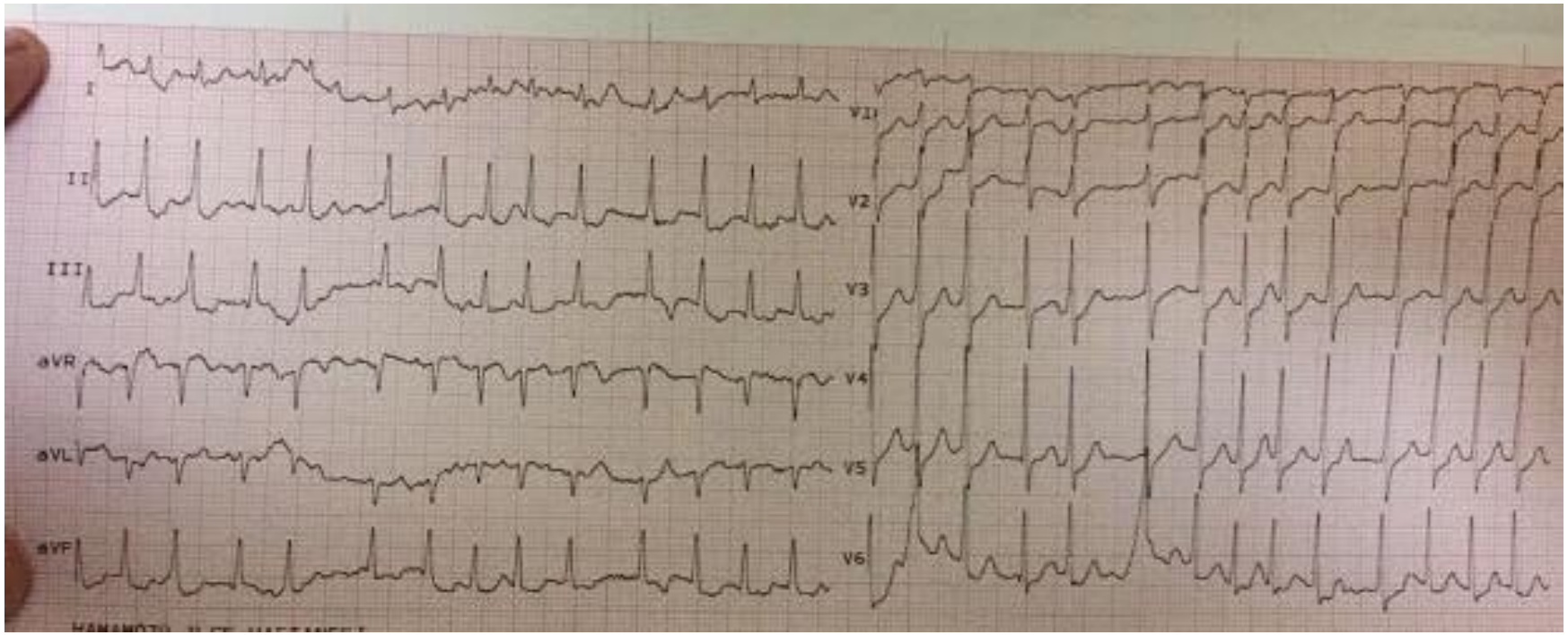
- ***Koagülasyon;***
- **PT: 18.9 sn**
- **INR: 1.79**
- APTT : 27.3 sn

ELISA:

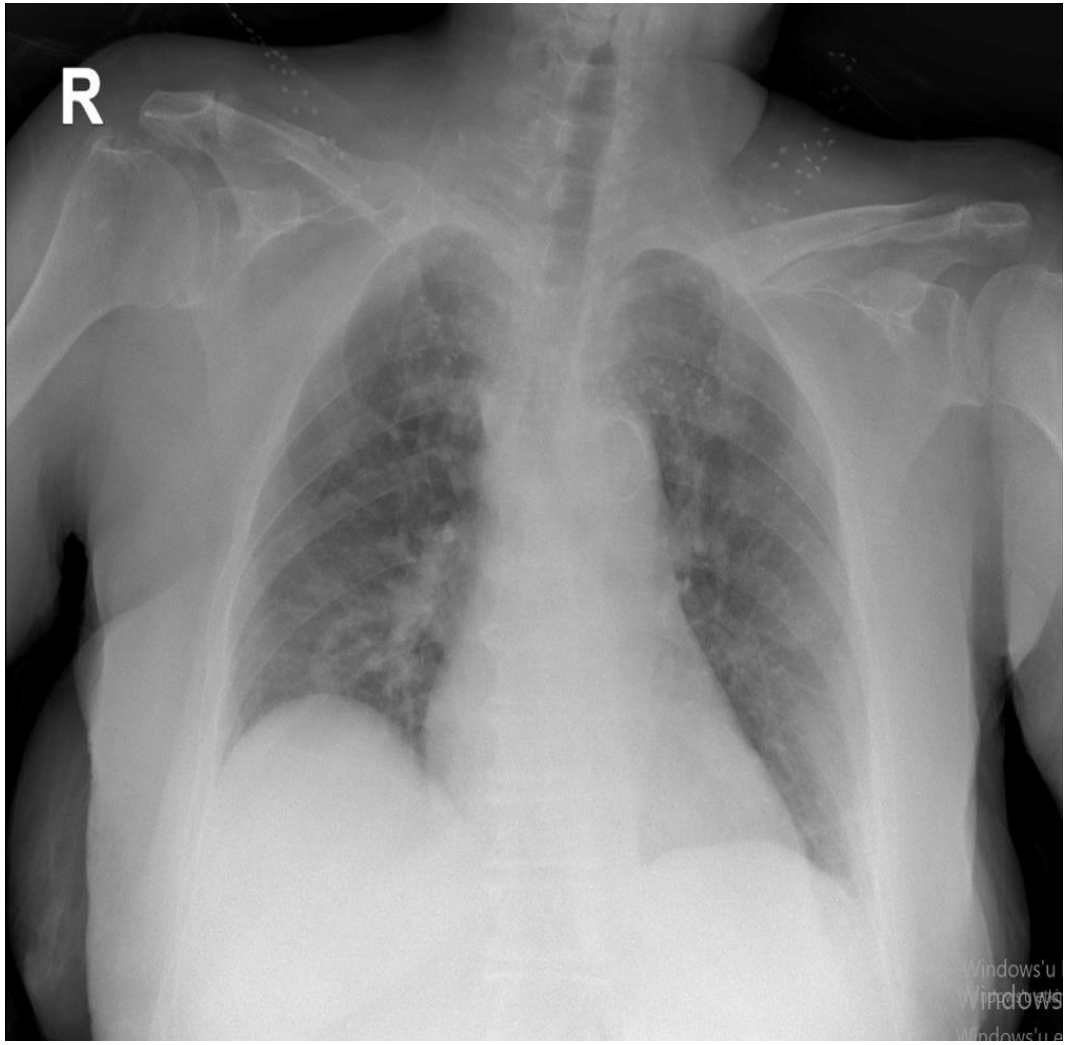
- Anti HIV negatif
- Anti HCV negatif
- Hbs Ag negatif

- ***Tam İdrar Tetkiki;***
  - Dansite: 1017
  - pH: 6
  - Renk: Turuncu
  - Eritrosit: 3
  - **Lökosit: 14**
  - Protein : eser
  - Glukoz : negatif
  - Keton: negatif
  - Bilirubin : negatif
  - Ürobilinojen: normal
  - L. Esteraz : 1+
  - Nitrit : negatif
  - Bakteri: 0

EKG / AF ile uyumlu

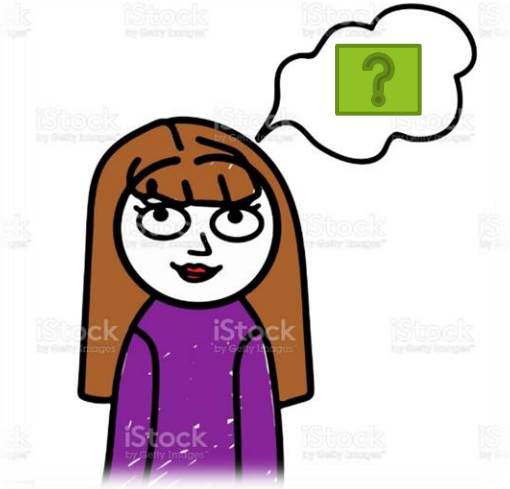


23.03.2023 /PAAG



Öykü, Klinik ve Laboratuvar Bulguları

- Bacaklarda güçsüzlük, yürümede zorluk
- Hipertansif durum
- Hipokalemi
- Metabolik alkaloz



Hipokalemi

-- Potasyum *alımında* azalma

-- Potasyumun *hücre içine alımında* artış (insülin artışı, alkaloz, B-agonist kullanımı, hipotermi)

-- *Gastrointestinal sistem*den kayıp (kusma, diyare)

-- *Renal* potasyum kaybı (hipomagnezemi, Bartter/Gitelmann sendromu, Renal tubuler asidoz, Mineralokortikoid fazlalığı, Loop diüretikleri)

Metabolik Alkaloz

-- *Gastrointestinal* hidrojen kaybı (kusma, konjenital diyare)

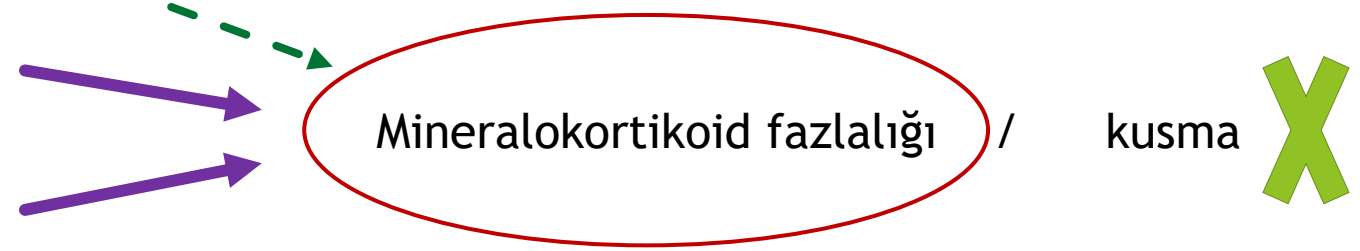
-- *Renal* hidrojen kaybı (mineralokortikoid fazlalığı, Liddle sendromu, Loop diüretikleri)

+

Hipertansiyon

- Bacaklarda güçsüzlük, yürümede zorluk → Hipokalemik periyodik paralizi

- Hipertansif durum
- Hipokalemi
- Metabolik alkaloz



Ön tanılar

- Primer hiperaldosteronizm (adrenal adenom, hiperplazi)
- Sekonder hiperaldosteronizm (KKY, Nefrotik sendrom)
- Cushing sendromu
  - Glukokortikoid salgılayan adrenal adenom, karsinom, hiperplazi
  - Paraneoplastik sendrom /Ektopik ACTH sendromu ile prezente olan maligniteler
  - Cushing hastalığı (hipofizer)

Hiperaldosteronizm ???

- Plazma **aldosteron** konsatrasyonu: 2.07 ng/dL (1.17—23.6)
- Plazma **renin** aktivitesi: 0.12 ng/mL/ saat (0.2- 3.4)
- **Plazma aldosteron/renin oranı**: 17.25 (<20 ise primer hiperaldosteronizm dışlanır)

NORMAL

- Tam idrar tetkiki: Protein **ESER** düzeyde
- Spot idrarda protein/kreatinin oranı: **800 mg** (0—150 mg)—Nefrotik düzeyde değil
- EKO: Normal EF

Cushing sendromu şüphesi

Tarama Testleri

Düşük doz deksametazon supresyon testi (1 mg DST)

24 saatlik **idrarda kortizol** düzeyi

Gece plazma (veya tükrük) kortizol düzeyi

Pozitif (en az 2 test)

Ayırıcı Tanı 1: Plazma ACTH

ACTH normal / yüksek (>15 pg/ml)

ACTH düşük (<5 pg/ml)

ACTH Bağımlı Cushing Sendromu

ACTH Bağımsız Cushing Sendromu

Ayırıcı Tanı 2:

-- Hipofiz MR

-- CRH stimülasyon testi

-- Yüksek doz (8 mg) deksametazon supresyon testi

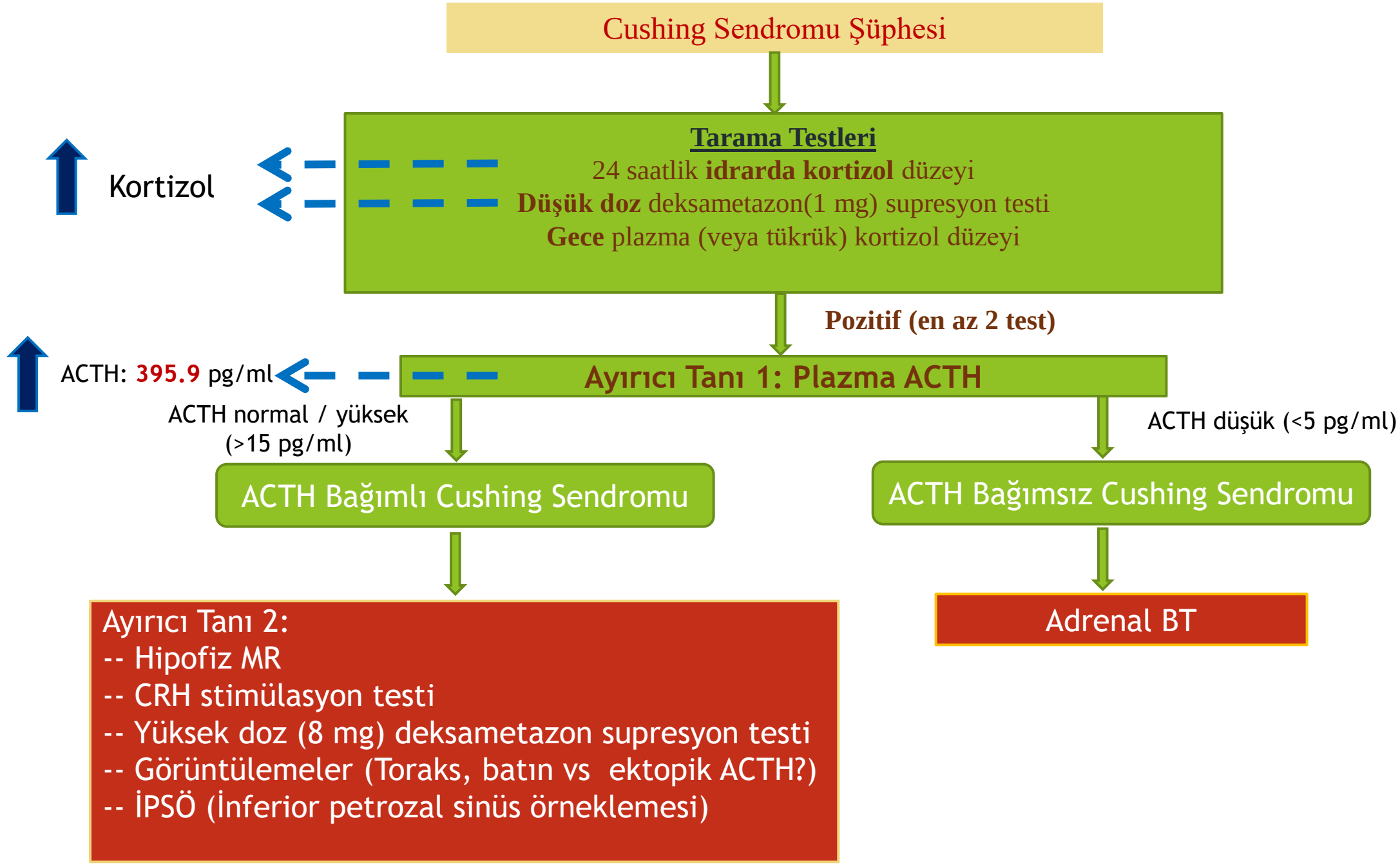
-- Görüntülemeler (Toraks, batın vs ektopik ACTH?)

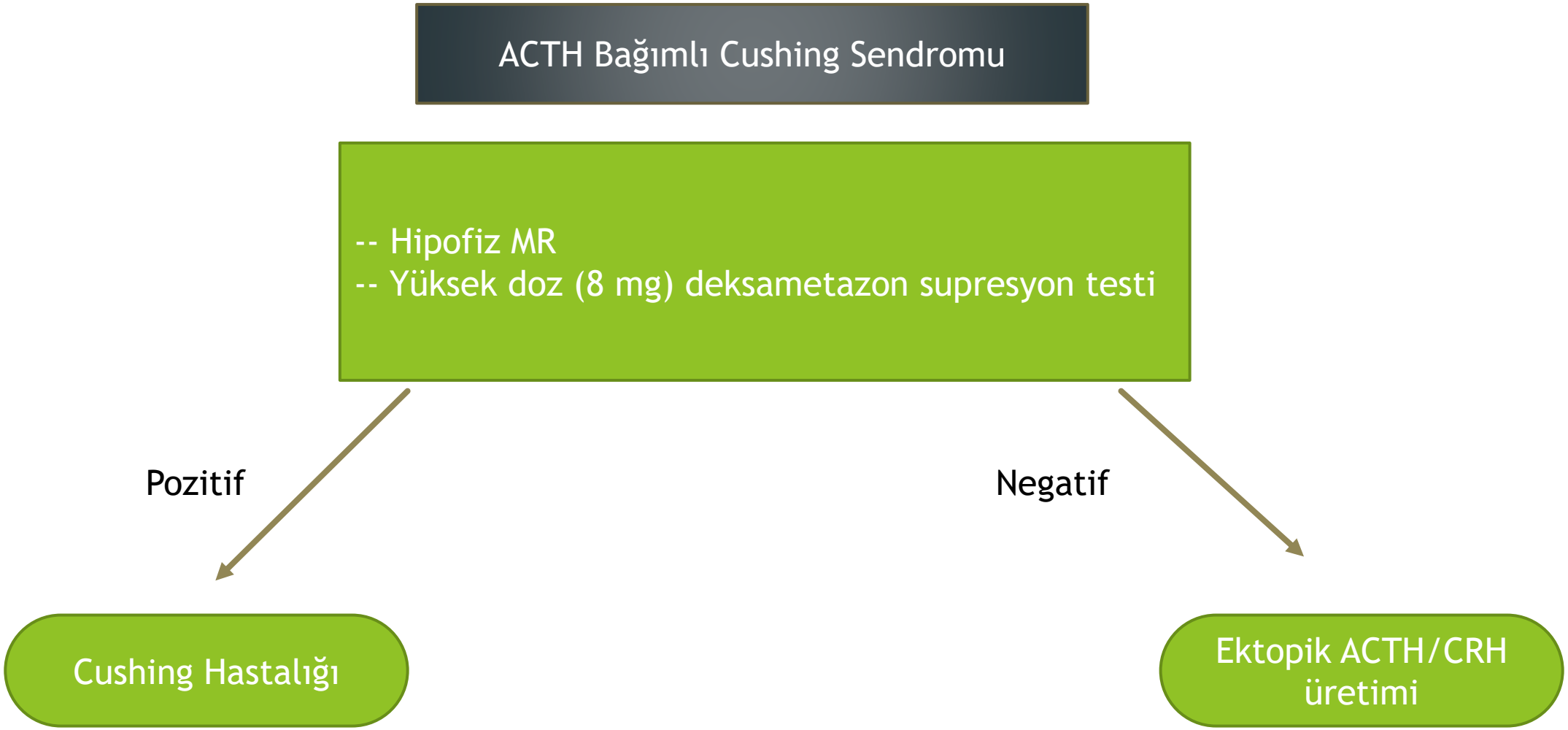
-- İPSÖ

Adrenal BT

Bu aşamada istenilen tetkikler

- 24 saatlik idrarda kortizol düzeyi: **990** mcg/24 saat (<130)
- Düşük doz DST sonrası kortizol düzeyi: **78,9** mcg/dL (<1.8)
- ACTH düzeyi: **395,9** pg/mL (<60)


Cushing Sendromu Şüphesi
Kortizol
Tarama Testleri
24 saatlik idrarda kortizol düzeyi
Düşük doz deksametazon(1 mg) supresyon testi
Gece plazma (veya tükrük) kortizol düzeyi
Pozitif (en az 2 test)
ACTH: 395.9 pg/ml
Ayırıcı Tanı 1: Plazma ACTH
ACTH normal / yüksek
(>15 pg/ml)
ACTH düşük (<5 pg/ml)
ACTH Bağımlı Cushing Sendromu
ACTH Bağımsız Cushing Sendromu
Ayırıcı Tanı 2:
-- Hipofiz MR
-- CRH stimülasyon testi
-- Yüksek doz (8 mg) deksametazon supresyon testi
-- Görüntülemeler (Toraks, batın vs ektopik ACTH?)
-- İPSÖ (İnferior petrozal sinüs örneklemesi)
Adrenal BT


ACTH Bağımlı Cushing Sendromu
-- Hipofiz MR
-- Yüksek doz (8 mg) deksametazon supresyon testi
Pozitif
Negatif
Cushing Hastalığı
Ektopik ACTH/CRH üretimi

Bu aşamada İstenilen Ek Tetkikler

- Hipofiz MR
- Yüksek doz (8 mg) deksametazon supresyon testi

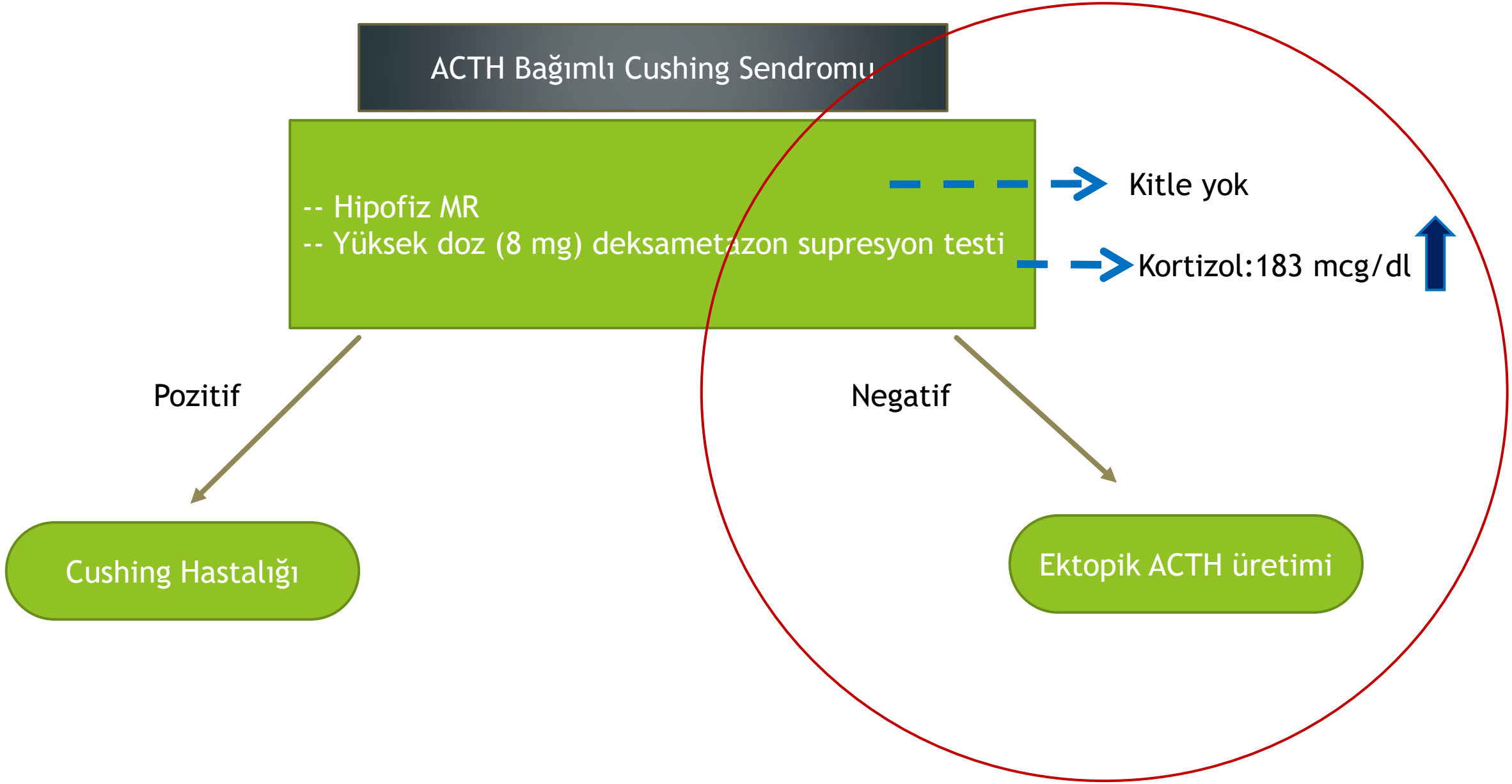
Hipofiz MR

- Sella kavitesi normal genişliktedir.
- Hipofiz gland yüksekliği normaldir.
- Stalk orta hattadır.
- Kontrastlı ve dinamik incelemede sınırları ***normal glandtan net olarak ayırt edilebilen belirgin lezyon görünümü saptanmadı.***
- Nörohipofiz normal sinyal intensitesi ile karakterize olmaktadır.
- Hipofizer infindubulum orta hatta ve normal kalınlıktadır.
- Suprasellar sisterna, optik kiazma, her iki karotid arterin intrakavernöz segmentleri ve her iki kavernöz sinus normaldir.
- Sfenoid sinus havalanması normaldir.
- Görüntü alanına giren serebral sulkuslar ve hemisferlerin gri-beyaz cevher sinyal dağılımları normaldir.

- Yüksek doz Deksametazon (8 mg) Supresyon Testi Sonrası

---------- Kortizol Düzeyi: **183** mcg/dL (bazalin %50'sinden az baskılanmış)

Kortizol düzeyinde baskılanma YOK


ACTH Bağımlı Cushing Sendromu
-- Hipofiz MR
-- Yüksek doz (8 mg) deksametazon supresyon testi
Kitle yok
Kortizol:183 mcg/dl
Pozitif
Negatif
Cushing Hastalığı
Ektopik ACTH üretimi

Bu aşamada İstenilen Tetkikler

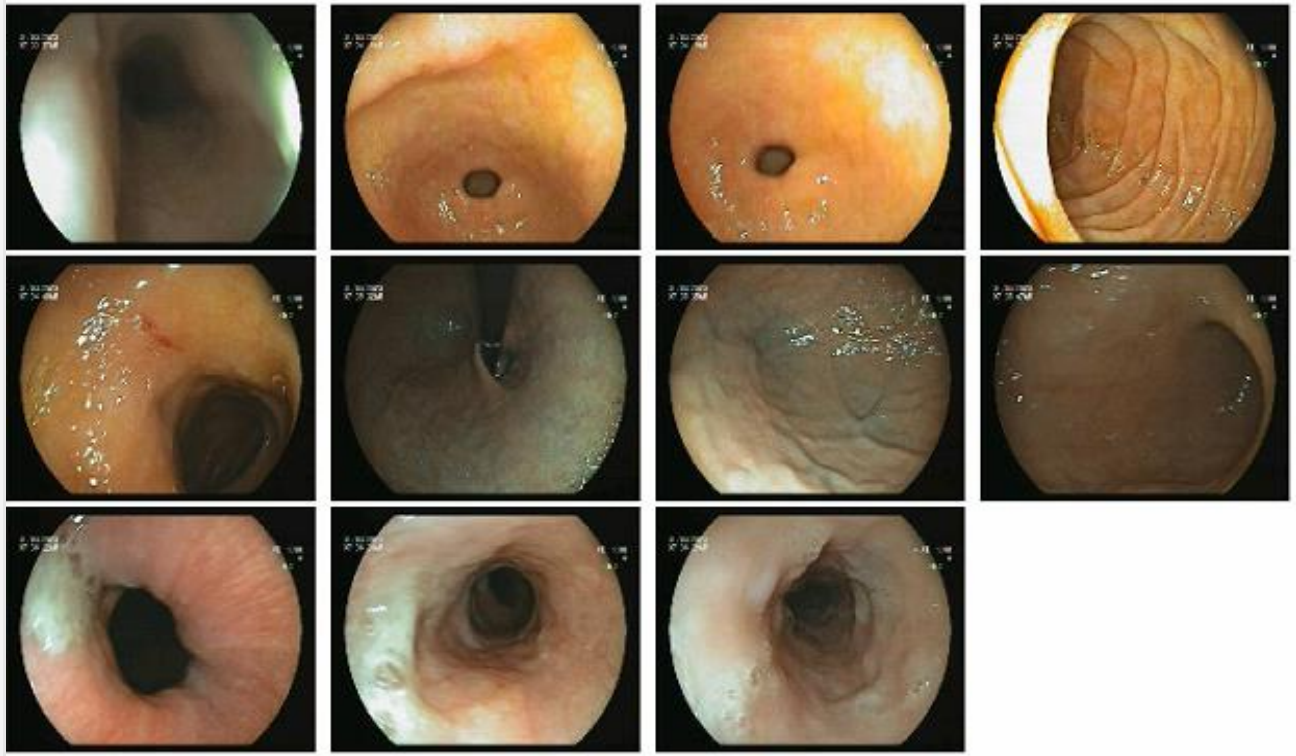
- Gastroskopi – Kolonoskopi
- Batın MR
- PET-CT

Gastroskopi

Yaş - Cinsiyet : 71 yıl - Kadın
İsteyen Bölüm: Dahiliye Klinik

Sonuç Tarihi : 31/03/2023 09:28
Rapor Tarihi : 31/03/2023 09:57

Özofagoskopi/Gastroskopi/Duodenoskopi + biyopsi Raporu



GASTRODUODENOSKOPİ

Şikâyeti : Dispepsi
Premedikasyon : Dormicum 2 mgr.
Özofagus : Üst, orta ve alt özofagus lümen ve mukoza yapısı normal. Ozofagusta aralıklı verrüköz genişlemeler gözlendi.
Mide : Kardiya geçilerek mideye girildi. Retrofleksiyonda kardiya endoskopu gevşek kavramaktaydı. Fundus mukoza ve lümen yapısı normaldi. Korpus ve antrum mukozası hiperemik ve ödemli olup biopsi alındı. Pilor forme ve santralize.
Duodenum : Bulbus duodeni hiperemik ve 2.kıta normal olarak gözlendi.

Tanı : **Pangastrit**

Kolonoskopi

Kolonoskopik polipektomi Raporu

KOLONOSKOPİ RAPORU

Şikayeti	: Rektal kanama
Premedikasyon	: Dormicum 3 mgr.
İnspeksiyon	: Rektal muayene ve tuşede mukozada düzensizlik.
Endoskop	: Fujinon 4400
Rapor	: Çekuma kadar gidildi. Barsak temizliği yetersiz olduğundan inceleme suboptimaldir.

İzlenen kolon segmentlerinde sigmoid ve çıkan kolon, hepatik fleksurtada divertiküller gözlendi, bazı divertiküllerin çevresi hiperemik gözlendi, anal girimden balşayıp 5-6 cm e kadar devam eden ülserovejetan görünüm, biyopsiler alındı, anal girimden 15. cm ve çıkan kolonda polipektomiler uygulandı..

Batın MRG

- Her iki böbrekte kortikal ve parapelvik kistik oluşumlar mevcuttur.
- Solda daha belirgin olmak üzere *her iki sürrenal bezde nodüler belirginleşme izlendi.*
- Paraaortik, interaortakaval alanda yer yer birleşme eğilimi gösteren en büyükleri 2x1,5 cm boyutlu *LAP ' lar* saptanmıştır.
- Perihepatik, perisplenik ve intestinal anslar arasında sıvı formasyonu izlendi.

PET CT

Mediastende; yoğun hipermetabolizma gösteren **met. düşündüren multipl lenf nodları** mevcuttur (SUDmax:11.3).

Sol sürrenalde 21x12x58 mm boyutundaki ve sağ sürrenaldeki kalınlaşma alanlarında **met. düşündüren yoğun hipermetabolik görünümler** (SUDmax:8.2).

Batın içinde (İnteraortakaval, sol paraaortik, prekaval, ….vb konglomerasyonlar gösteren **met. düşündüren multipl lenf nodları** (SUDmax:16.9).

Rektumdan vajene doğru yaklaşık 132 mm'lik segment boyunca uzanan, inferiorda sağda perianal cilt altı yağlı dokuya doğru infiltre görünümde, yoğun hipermetabolizma gösteren (SUDmax:22.2) tümöral duvar kalınlaşma alanı mevcuttur ***(Primer malignite?).***

Her iki inguinal fossada **metastaz düşündüren lenf nodları** mevcuttur (SUDmax:16.0)..

İnfrahepatik düzeyde paraduodenal alanda yaklaşık 30x28 mm boyutunda ölçülen hafif hipermetabolizma gösteren lezyon mevcuttur (GIST?).

İskelet sisteminde **metastaz düşündüren lezyonlar** mevcuttur (SUDmax:18.5).

Her iki akciğerde yer yer minimal hipermetabolik görünümler mevcuttur (İnflamatuar proses?).

Biyopsi

MİKROSKOPİ :

İMMÜNOHİSTOKİMYASAL İNCELEMELER :
CDX2, Cam5.2 : Pozitif
Sinaptofizin : Fokal pozitif
CK7, CK20, LCA : Negatif
**İMMÜNOHİSTOKİMYASAL İNCELEMEDE; TÜM MARKERLAR İÇİN NEGATİF VE POZİTİF, İÇ VE/VEYA DIŞ KONTROL UYGULANMIŞTIR.

PATOLOJİK TANI :

5) Anal girimdeki ülserovejetan lezyon, kolonoskopik biyopsi :
- **AZ DİFERANSİYE KARSİNOM İNFİLTRASYONU** (2 ADET FRAGMAN)
- HİGH GRADE DİSPLAZİLİ TUBULOVİLLOZ ADENOM FRAGMANLARI (2 ADET)
- HİPERPLASTİK DEĞİŞİKLİKLER GÖSTEREN KOLON MUKOZA ÖRNEĞİ (1 ADET)

EPİKRİZ :

5 numaralı biyopside karsinom alanında immunhistokimyasal boyamada sinaptofizin ile fokal boyanma görülm nöroendokrin diferansiyasyonu işaret edebilir.

EK RAPOR :

Ek immünohistokimyasal inceleme: 5 numaralı biyopside tümör hücrelerinde:
Ki 67: 90 % pozitif izlendi. (25/04/2023 08:55)

Yürümede zorluk
Bacaklarda güçsüzlük

K↓↓↓ + Met.Al. + Kan basıncı yüksekliği

ACTH↑↑↑

Ektopik ACTH/CRH

Rektal NET

EKTOPİK ACTH SENDROMU İLE PREZENTE OLAN;

METASTATİK REKTUM NÖROENDOKRİN KARSİNOMU

Klinik seyir

- Onkoloji devir
- Kemik iliği infiltrasyonuna bağlı trombositopeni
- Kemoterapi (Karboplatin+Etoposid) planlandı, verilemedi.
- Palyatif tedavi
- Yatışının 34. gününde exitus.

diagnostics

MDPI

Review

Diagnosis and Management of Rectal Neuroendocrine Tumors (NETs)

Francesco Maione *, Alessia Chini *, Marco Milone, Nicola Gennarelli, Michele Manigrasso, Rosa Maione, Gianluca Cassese, Gianluca Pagano, Francesca Paola Tropeano, Gaetano Luglio and Giovanni Domenico De Palma

Department of Clinical Medicine and Surgery, University of Naples "Federico II", 80131 Naples, Italy; milone.marco.md@gmail.com (M.M.); nicogenna@yahoo.it (N.G.); michele.manigrasso89@gmail.com (M.M.); rosamaione95@libero.it (R.M.); gianluca.cassese91@gmail.com (G.C.); gianluca.pagano94@gmail.com (G.P.); fpt.tropeano@gmail.com (F.P.T.); gaetano.luglio@gmail.com (G.L.); giovanni.depalma@unina.it (G.D.D.P.)
* Correspondence: francescomaione79@gmail.com (F.M.); alessiachini@hotmail.it (A.C.)

2021'de MDPI'de yayınlanan bir derleme

- Rektal nöroendokrin tümörler (NET) ⟶ %0.17'lik bir insidans
- Tüm NET'lerin %12 ila %27'sini ve gastrointestinal NET'lerin %20
- Rektal NET'ler nadir tümörler olmalarına rağmen, insidansları son birkaç yılda artmıştır ve bu muhtemelen ileri endoskopik prosedürlerle ilişkili
- Rektal NET'lerin biyolojik davranışı farklı olabilir; çoğu asemptomatik
- Semptomatik olanlarda; ishal, karın ağrısı, kilo kaybı
- %80'inde tümör 10 mm'den küçük
- 20 mm'den büyük olanlarda metastaz riski %60-80

Teşekkür ederim..