



EKTOPIK 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

- ▶ zellik yok

Alışkanlıkları

- ▶ Alkol kullanımını yok
- ▶ Sigara kullanımını yok
- ▶ Madde bağımlılığı yok
- ▶ Bilinen ilaç/gıda alerjisi yok
- ▶ Bitkisel ürün kullanımını 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
- ▶ Hematolojik 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: 10.6 10³/uL**
- **Hb: 9.7 g/dl**
- MCV: 87
- Plt: 150.000 10³/uL
- **Neut: 9.49 10³/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

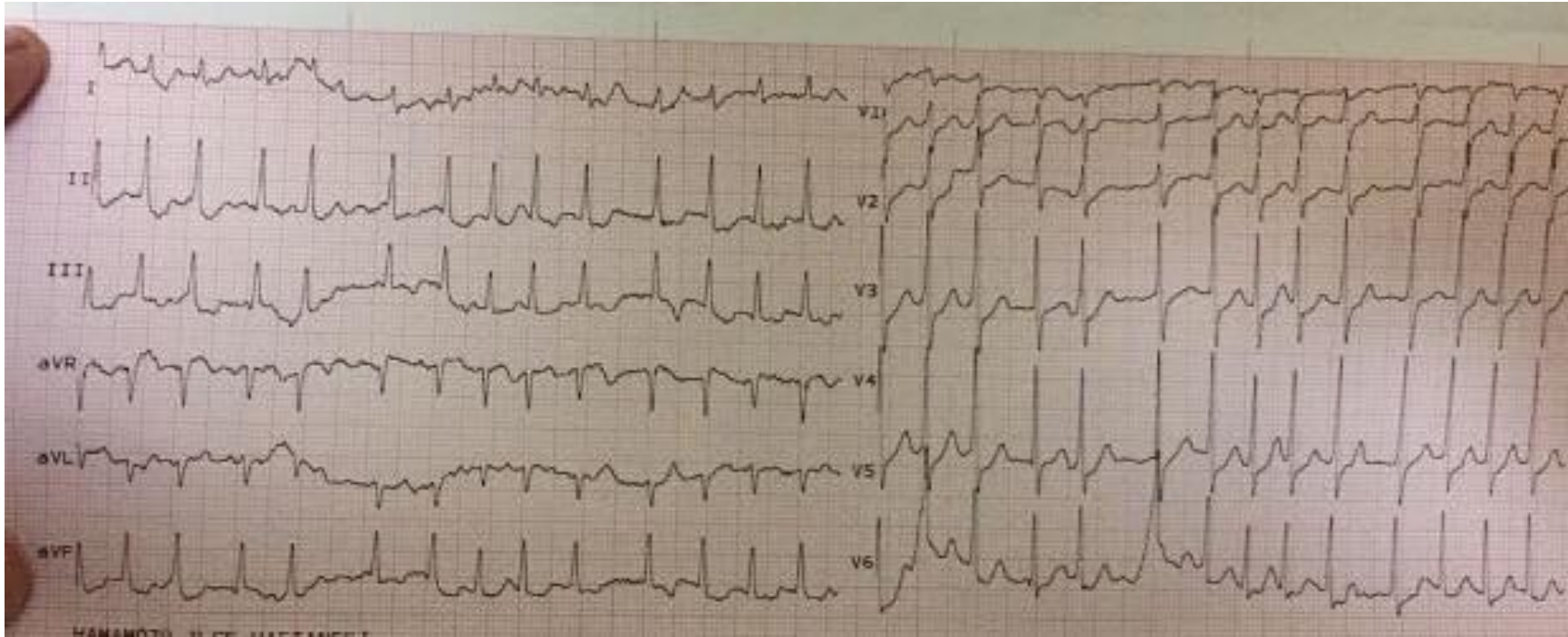
➤ Ürobilinojen: normal

➤ L. Esteraz : 1+

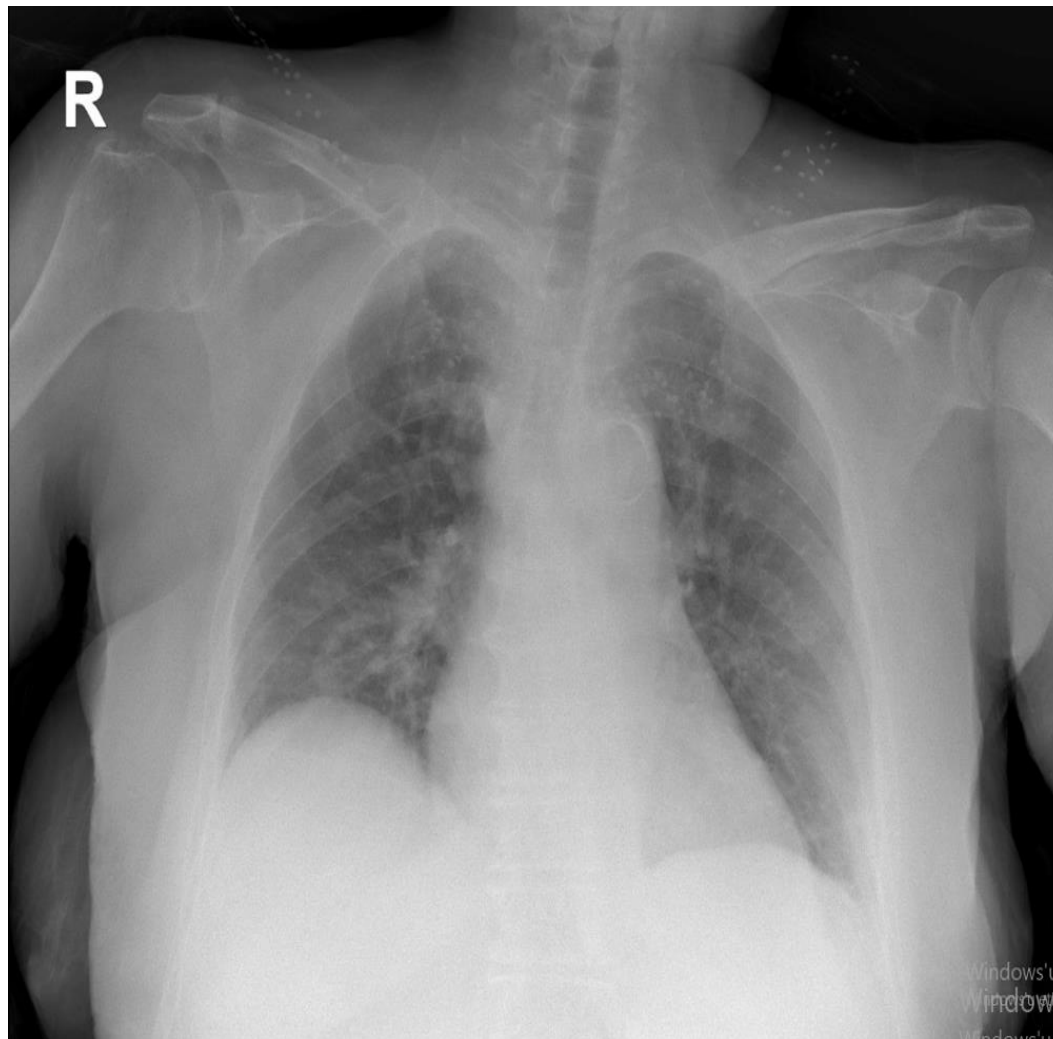
➤ Nitrit : negatif

➤ 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 sistemden 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

Mineralokortikoid fazlalığı /

kusma



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

NORMAL

Cushing sendromu şüphesi

Tarama Testleri

Düşük doz deksametazon supresyon testi (1 mg DST)
24 saatlik idrarda kortizol düzeyi
Gece plazma (veya tükürük) kortizol düzeyi

Pozitif (en az 2 test)

Ayırıcı Tanı 1: Plazma ACTH

ACTH normal / yüksek
(>15 pg/ml)

ACTH Bağımlı Cushing Sendromu

ACTH düşük (<5 pg/ml)

ACTH Bağımsız Cushing Sendromu

Adrenal BT

Ayırıcı Tanı 2:

- Hipofiz MR
- CRH stimülasyon testi
- Yüksek doz (8 mg) deksametazon supresyon testi
- Görüntülemeler (Toraks, batin vs ektopik ACTH?)
- İPSÖ

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

Tarama Testleri

24 saatlik **idrarda kortizol** düzeyi

Düşük doz deksametazon(1 mg) supresyon testi

Gece plazma (veya tükürük) kortizol düzeyi

Pozitif (en az 2 test)

Ayırıcı Tanı 1: Plazma ACTH

ACTH: **395.9** pg/ml

ACTH normal / yüksek
(>15 pg/ml)

ACTH düşük (<5 pg/ml)

ACTH Bağımlı Cushing Sendromu

ACTH Bağımsız Cushing Sendromu

Adrenal BT

Ayırıcı Tanı 2:

- Hipofiz MR
- CRH stimülasyon testi
- Yüksek doz (8 mg) deksametazon supresyon testi
- Görüntülemeler (Toraks, batin vs ektopik ACTH?)
- İPSÖ (İnferior petrozal sinüs örnekleme)

Kortizol



ACTH Bağımlı Cushing Sendromu

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

Pozitif

Cushing Hastalığı

Negatif

Ektopik ACTH/CRH
üretimi

Bu aşamada İstenilen Ek Tetkikler

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

Hipofiz MR

- ▶ Sella kavitesi normal geniřliktedir.
- ▶ Hipofiz gland yükseklięi 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 infundibulum 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

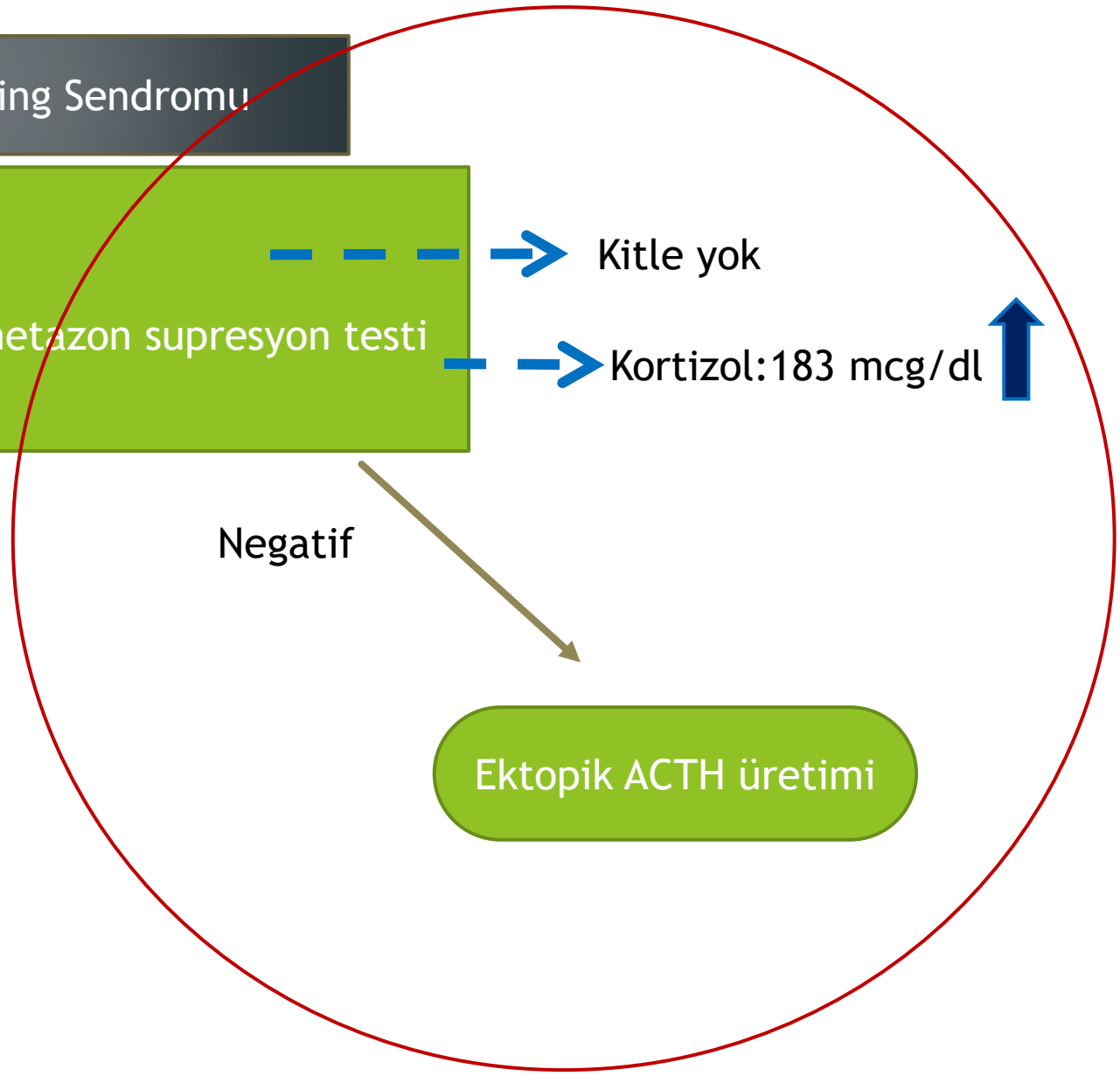
→ Kortizol: 183 mcg/dl ↑

Pozitif

Negatif

Cushing Hastalığı

Ektopik ACTH üretimi



Bu aşamada İstenilen Tetkikler

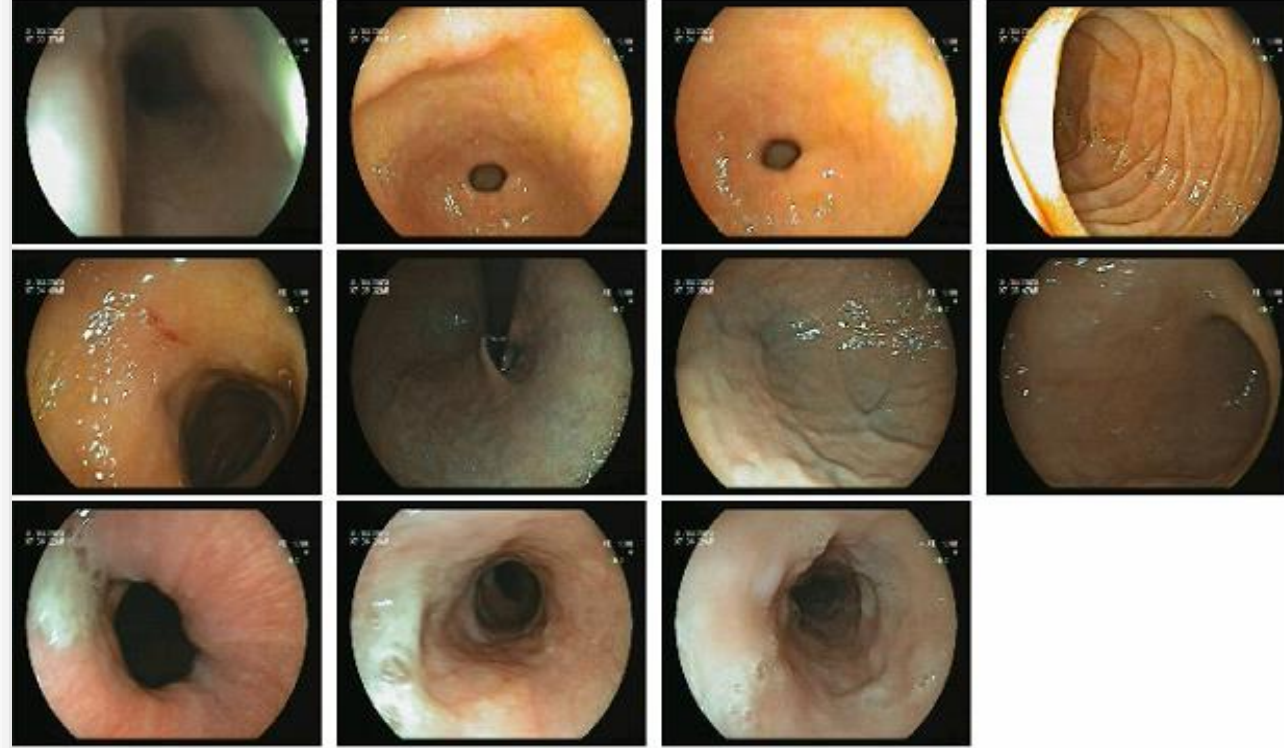
- ▶ Gastroskopi - Kolonoskopi
- ▶ Batın MR
- ▶ PET-CT

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

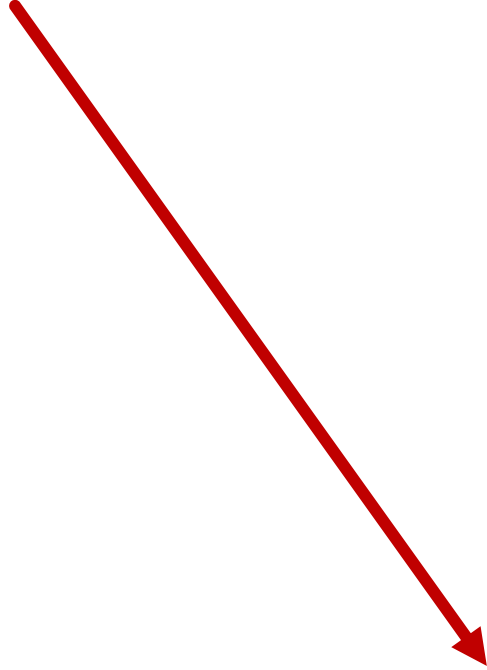
Gastroskopi



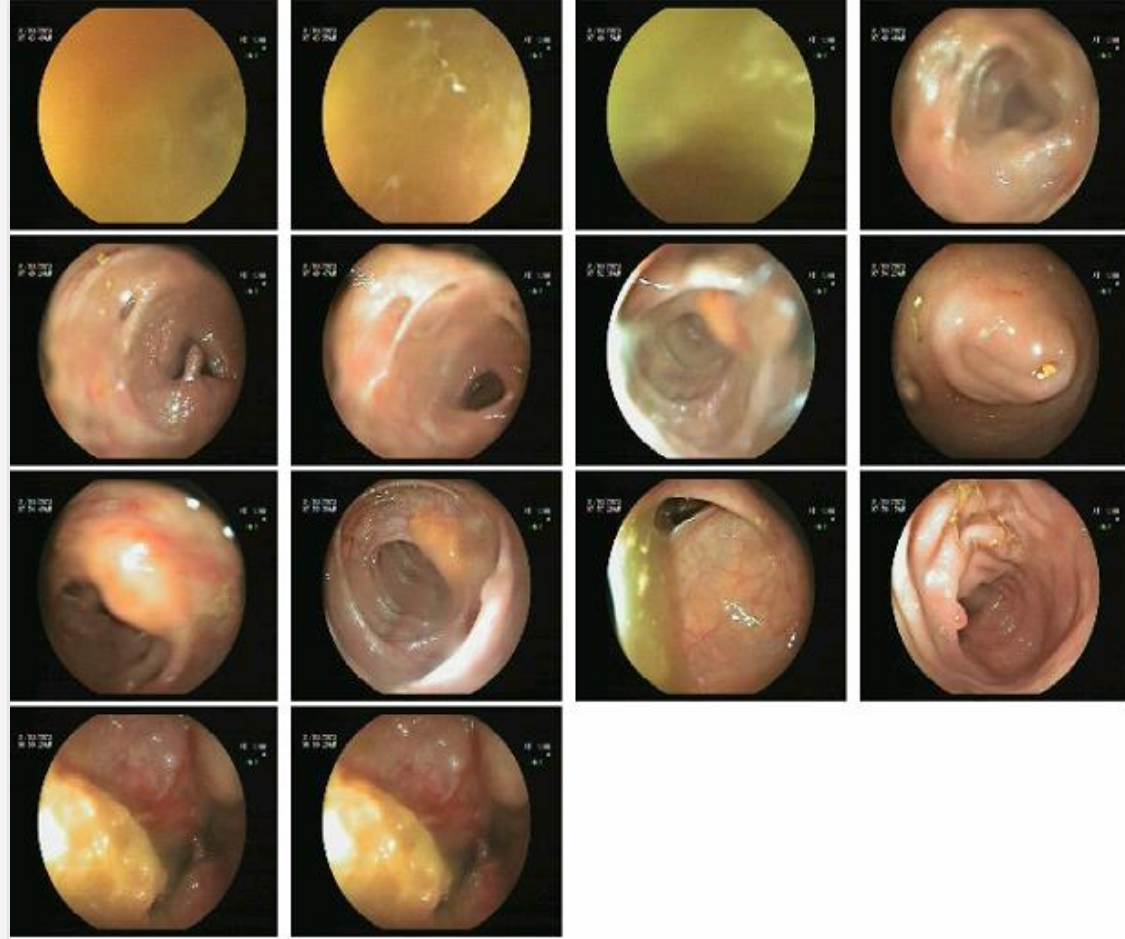
GASTRODUODENOSKOPI

- Şikâyeti** : Dispepsi
Premedikasyon : Dormicum 2 mgr.
Özofagus : Üst, orta ve alt özofagus lümen ve mukoza yapısı normal. Özofagusta aralıklı verrüköz genişlemeler gözlemlendi.
Mide : Kardiya geçilerek mideye girildi. Retrofleksiyonda kardiya endoskopu gevşek kavramaktaydı. Fundus mukoza ve lümen yapısı normaldi. Korpus ve antrum mukozası hiperemik ve ödemli olup biyopsi alındı. Pilor forme ve santralize.
Duodenum : Bulbus duodeni hiperemik ve 2.kita normal olarak gözlemlendi.
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 gözlemlendi, bazı divertiküllerin çevresi hiperemik gözlemlendi. anal girimden balsavıp 5-6 cm e kadar devam eden ülserovejetan görünüm, biyopsiler alındı, anal girimden 15. cm ve çıkan kolonda polipektomiler uygulandı..

Batın MRG

- ▶ Her iki b6brekte kortikal ve parapelvik kistik oluřumlar mevcuttur.
- ▶ Solda daha belirgin olmak 6zere her iki s6rrenal bezde nod6ler belirginleřme izlendi.
- ▶ Paraaortik, interaortakaval alanda yer yer birleşme eğilimi g6steren en b6y6kleri 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 görünüm** (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 infiltrasyon 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)..

İnfrachepatik 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 görünüm 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 MEYADIŞ KONTROL UYGULANMIŞTIR.

PATOLOJİK TANI :

5) Anal girimdeki ülserovejetan lezyon, kolonoskopik biyopsi :

- AZ DİFERANŞİYE KARŞINOM İNFİLTASYONU (2 ADET FRAGMAN)

- HIGH GRADE DİSPLAZİLİ TUBULOVİLLOZ ADENOM FRAGMANLARI (2 ADET)

- HİPERPLASTİK DEĞİŞİKLİKLER GÖSTEREN KOLON MUKOZA ÖRNEĞİ (1 ADET)

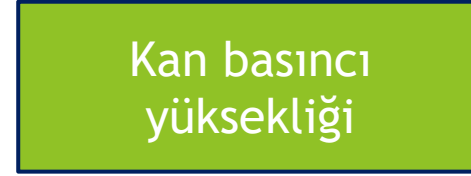
EPİKRİZ :

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



Ektopik ACTH/CRH



EKTOPIK ACTH SENDROMU İLE PREZENTE OLAN;
METASTATİK REKTUM NÖROENDOKRİN
KARSİNOMU

Klinik seyir

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



Review

Diagnosis and Management of Rectal Neuroendocrine Tumors (NETs)

Francesco Maione *, Alessia Chini *^{ID}, Marco Milone, Nicola Gennarelli, Michele Manigrasso ^{ID}, Rosa Maione ^{ID}, Gianluca Cassese ^{ID}, Gianluca Pagano ^{ID}, Francesca Paola Tropeano ^{ID}, 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) \longrightarrow %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..