

## Olgu Sunumu

# Çocukta Tiroid Medüller Mikrokarsinom: Olgu Sunumu\*

Duygu AYAZ<sup>1,a</sup>, Demet ETİT<sup>2</sup>, Süheyla CUMURCU<sup>1</sup>, Yetkin KOCA<sup>1</sup>, Ali SAYAN<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup>Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji Laboratuvarı, İzmir, Türkiye

<sup>3</sup>Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Cerrahisi Kliniği, İzmir, Türkiye

### ÖZET

Medüller tiroid kansinomu, parafoliküler C hücrelerinden oluşan nöroendokrin kökenli nadir bir tümördür. Tüm tiroid kanserlerinin %3-12'sini oluşturur. Medüller tiroid kanserlerinin yaklaşık %75'i sporadiktir. Geri kalan vakalar kalıtsal multipl endokrin neoplazi (MEN) 2A, 2B veya ailesel medüller kansinom sendromu ile ilişkilidir. Medüller kansinomun kalıtsal formları RET proto-onkogeninin otozomal dominant mutasyonuna bağlıdır. Aile öyküsü olan 6 yaşındaki erkek çocukta RET proto-onkogen mutasyonu saptanması üzerine profilaktik tiroidektomi yapıldı. Histopatolojik incelemede, bilateral medüller mikrokarsinom ve C hücre hiperplazisi saptandı. Bu olguyu, nadir görülmesi nedeniyle literatür bilgileri eşliğinde sunuyoruz.

**Anahtar Sözcükler:** Tiroid, Medüller Mikrokarsinom, MEN 2A.

### ABSTRACT

#### Thyroid Medullary Microcarcinoma in Child: Case Report

Medullary carcinoma is an uncommon neuroendocrine tumour consisting of parafollicular C cells. It is representing 3-12% of all thyroid cancers. About 75% of medullary thyroid cancers are sporadic. Other cases are heritable, being associated with multipl endocrine neoplasia (MEN) 2A, MEN 2B or with the familial medullary thyroid carcinoma syndrome. Inherited forms of medullary thyroid carcinoma are due to autosomal dominant mutations of the RET protooncogene. Prophylactic thyroidectomy was performed upon detection of RET protooncogen mutation in a 6-years-old boy with family history. Histopathological examination revealed bilateral medullary microcarcinoma and C cell hyperplasia. We wanted to present this case because of it's rare frequency.

**Keywords:** Thyroid, Medullary Microcarcinom, MEN 2A.

**Bu makale atıfta nasıl kullanılır:** Ayaz D, Etit D, Cumurcu S, Koca Y, Sayan A. Çocukta Tiroid Medüller Mikrokarsinom: Olgu Sunumu. Fırat Tıp Dergisi 2019; 24 (2): 97-99.

**How to cite this article:** Ayaz D, Etit D, Cumurcu S, Koca Y, Sayan A. Thyroid Medullary Microcarcinoma in Child: Case Report. Firat Med J 2019; 24 (2): 97-99.

Tiroidin medüller kansinomu (TMK), tiroid kanserlerinin nadir bir formu olup tüm tiroid kanserlerinin %3-12'sini oluşturur. TMK, kalsitonin hormonu salgılayan parafoliküler hücreler veya C hücrelerinden gelişir (1-3). Yaklaşık %75 oranında sporadik olarak ortaya çıkar. Kalan olgular ise kalıtsaldır ve Multipl Endokrin Neoplazi (MEN) 2 ile ilişkilidir (4). RET protoonkogeninde oluşan mutasyonlar ile bu tirozinkinaz reseptörü sürekli aktive olur, hücrelerde sürekli ve düzensiz proliferasyon ortaya çıkar. Bu şekilde RET mutasyonu bulunan bireyler MEN 2A açısından yüksek risk taşırlar (5-7). Bu sunumda, ailesel MEN 2A sendromlu çocukta profilaksi amacıyla yapılan tiroidektomi materyalinde saptanan medüller mikrokarsinom olgusu nadir görülmesi yanı sıra bu sendromu taşıyanlarda hasta yönetiminin tartışmalı olması nedeniyle literatür eşliğinde sunulmuştur.

### OLGU SUNUMU

Olgu, annesi MEN 2A sendromu olan 6 yaşında erkek çocuktur. Tarama amaçlı yapılan genetik analizde RET protoonkogen mutasyonu saptanması üzerine, nodül yapısı bulunmamasına rağmen profilaktik tiroidektomi planlandı. Operasyon öncesi yapılan rutin biyokimyasal tetkikler, kalsitonin, karsinoembriyojenik antijen (CEA), parathormon, adrenalin, noradrenalin, dopamin düzeyleri normal sınırlardaydı. Profilaktik olarak yapılan total tiroidektomi materyali, 5 g ağırlıkta olup 3,5x3x1 cm boyutlarda idi. Kesit yüzünde herhangi bir özellik izlenmedi. Alınan örneklerin histopatolojik incelemesinde, sağ lobda en büyük boyutu 0,2 cm, sol lobda ise en büyük boyutu 0,1 cm olan tümör odakları izlendi. Tümör hücreleri yuvarlak, poligonallı şekilli, şeffaf nükleuslu olup yuvalar, kordonlar ve follikül yapıları oluşturmaktaydı (Resim 1). Stromal desmoplazi ve amiloid birikimi görülmedi. Her iki lobda yaygın olarak, nodüler ve non-nodüler yapıda C hücre hiperplazisi odakları dikkati çekti. İmmunohistokimyasal yöntemle uygulanan kalsitonin ve CEA ile güçlü bo-

\*Yazışma Adresi: Duygu AYAZ, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

Tel: 444 3 560

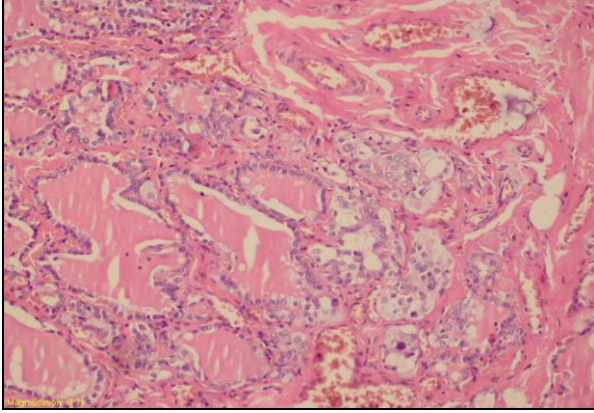
Geliş Tarihi/Received: 30.04.2018

\* Bu çalışma 27. Avrupa patoloji Kongresinde poster bildirisi olarak sunulmuştur (5-9 Eylül 2015, Londra).

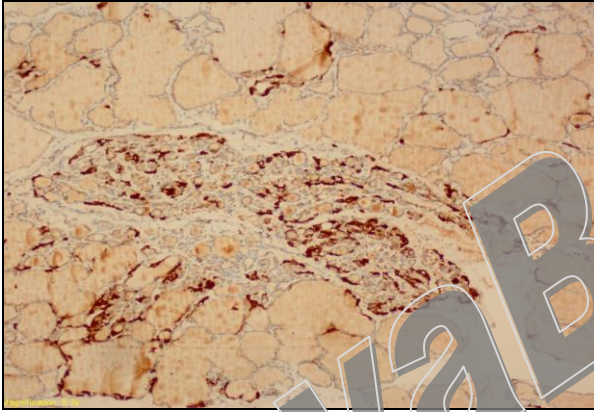
e-mail: ayazduygu@yahoo.com

Kabul Tarihi/Accepted: 24.09.2018

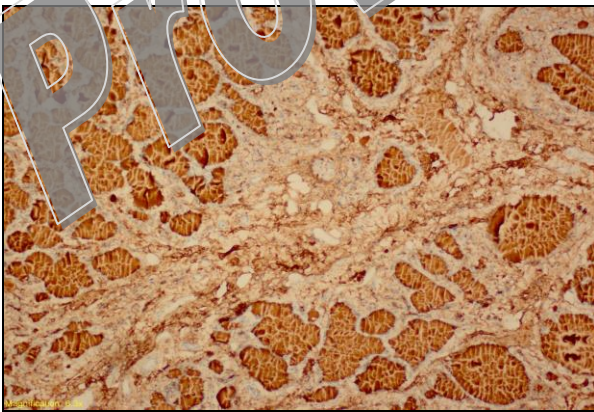
yanma izlendi (Resim 2). Çevre nonneoplastik tiroid dokusunda boyanma olmadı. Tiroglobulin ile tümör alanında boyanma izlenmedi (Resim 3).



**Resim 1.** Yuvalar ve follikül yapıları oluşturmuş tümör hücreleri (H&E x200).



**Resim 2.** Tümör hücrelerinde güçlü kalsitonin pozitifliği izlenmektedir (Kalsitonin x100).



**Resim 3.** Tiroglobulin ile follikül yapılarında ve kolloidde boyanma izlenirken tümör hücrelerinde boyanma olmadı (Tiroglobulin x200).

Her iki tümörde intratiroidal yerleşimliydi ve çevresel cerrahi sınırlarda tümör yoktu. Olgu üç yıldır takiptedir. Kalsitonin düzeyleri normal sınırlardadır. Progresyon belirtisi yoktur. Sağ ve sağlıklıdır.

## TARTIŞMA

MEN 2; MEN 2A, MEN 2B ve ailesel TMK olmak üzere üç sendromu kapsar. MEN 2A, otozomal dominant geçişli olup %95'inde TMK, %50'sinde feokromasitoma, %15-30'unda paratiroid hiperplazisi, paratiroid adenomu veya karsinomu görülür (7). MEN 2B'de daha erken dönemde TMK gelişir ve gelişimsel anomalilerle birlikte. Ailesel TMK'de herhangi bir endokrinopati ile ilişkisi yoktur (3). RET protoonkogeni, MEN 2 sendromunun gelişimine etken olan gen dir ve ailesel vakaların %90'ından fazlasında bu gende mutasyon görülür. Günümüzde asemptomatik hastalarda bu sendromların tanısı moleküler testler ile yapılan genetik analizler ile mümkündür (7). Medüller tiroid karsinomu sık olarak lenf nodu metastazları yapan ölümcül bir tümördür (8). Medüller tiroid karsinomu ve prekürsör lezyonları olan C hücre hiperplazisi, serum kalsitonin düzeylerinin ölçümü ve son dönemlerde RET protoonkogen mutasyon analizleriyle, hastalığın tedavi edilebilir etresinde artış sıklıkla saptanmaktadır. Bu hasta ara erken yaşta profilaktik tiroidektomi uygulanmaktadır. Bunun sonucu olarak tiroidektomi materyallerinde daha erken ve küçük çapta lezyonlara rastlanmaktadır (1). Tiroid mikrokarsinomları, daha çok papiller tip için tanımlanmış olup, en büyük boyutu 1 cm ve altında olan tiroid karsinomun bir varyantı olarak kabul edilmektedir. Günümüzde bu boyuttaki tümörler de ince iğne aspirasyonu ile tanınabilmektedir. Medüller mikrokarsinomları ise daha çok profilaktik olarak çıkarılmış tiroidektomi materyallerinde yaygın olarak izlenmektedir (9). Sunduğumuz olgu, profilaktik olarak tiroidektomi uygulanan RET protoonkogen mutasyonu saptanmış olan 6 yaşında bir çocuktur.

Çocuklarda tiroid nodülleri nispeten nadirdir. Bu gibi nodüllerde malignite riski erişkinlere oranla daha yüksektir. Opere edilse de rekürrens riski yüksektir. Bu nedenle, çocuklarda saptanan tiroid nodülleri, yetişkinlere göre daha yüksek düzeyde şüphe ve daha agresif değerlendirme gerektirmektedir (10). Diğer yandan diferansiye tiroid karsinomlarının (papiller, folliküler ve medüller tip) biyolojisi ve seyri değişkendir. En sık metastaz yeri akciğerdir ve akciğer metastazı, medüller tipte en sık olarak bildirilmektedir (11). Bu tipte prognoz, diğer diferansiye tiroid karsinomlarına göre nispeten daha kötüdür. Bölgesel lenf düğümleri ile birlikte total tiroidektomi en çok önerilen operasyon şeklidir. Ancak yine de çocuklarda tiroid kanserlerinde rezeksiyonun ne şekilde yapılacağı ile ilgili tartışmalar vardır. Çünkü, yapılan girişimlerin komplikasyonları oldukça sıktır (12).

Bizim olgumuzda, nodül saptanmamasına ve kalsitonin düzeyleri normal olmasına rağmen aile öyküsü nedeniyle lenf düğümü diseksiyonu yapılmadan sadece profilaktik tiroidektomi yapıldı. Kasarer ve ark. (4) yaptığı 667 olgudan oluşan serilerinde, nodüler guatrli hastalarda serum kalsitonin düzeyleri rutin olarak ölçülmüş ve hastaların %4,5'unda yüksek kalsitonin düzeyleri olduğunu saptamışlardır. Yüksek kalsitonin düzeyi olan hastalara yapılan tiroidektomi sonrasında

tüm olgularda medüller tiroid karsinomu veya C hücre hiperplazisi morfolojisi tanımlamışlardır. Bizim olgumuzda operasyon öncesi yapılan serum kalsitonin düzeyleri olağan sınırlarda olmasına rağmen aile öyküsü nedeniyle profilaktik tiroidektomi yapıldı.

MEN 2A, MEN 2'nin en yaygın formu olup bilateral feokromasitoma, tiroidin medüller karsinomu, paratiroid adenom/hiperplazisi birlikteliği ile karakterizedir. Tüm MEN 2A sendromlu hastalarda tiroidin medüller karsinomu sıklıkla ilk bulgudur ve predominant ölüm nedenidir (13). Yapılan çalışmalar erken medüller tiroid karsinomunun saptanmasında RET protoonkogen analizinin yararlı bir test olduğunu ortaya koymaktadır. Yüksek kalsitonin düzeyleri olan ya da RET protoon-

kogen mutasyonu saptanan MEN 2 ve ailesel medüller tiroid karsinomu hastalarının aile bireylerinde profilaktik tiroidektominin tedavide en önemli yöntem olduğu kabul edilmektedir. MEN 2B'li olgularda ise daha erken olmak üzere genelde MEN 2A'lı olgularda 5 yaşından önce profilaktik tiroidektomi uygulanması önerilmektedir (14). Lenf düğümü tutulumunu düşündürecek bir bulgu yoksa santral boyun diseksiyonu gereksiz olduğu bildirilmektedir (14, 15).

Sonuç: Kalıtsal medüller tiroid kanseri, standard etkin sistemik tedavisi olmadığı için agresif bir kanser tipidir. Fakat, genetik tarama ve profilaktik tiroidektomi ile agresif seyir önlenebilmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Etit D, Faquin WC, Gaz R, et al. Histopathological and clinical features of medullary Microcarcinoma an C-cell hyperplasia in prophylactic thyroidectomy for medullary carcinoma: a study of 42 cases. Arch Pathol Lab Med 2008; 132: 1767-73.
2. De Lellis R. Pathology and genetics of thyroid carcinoma. J Surg Oncol 2006; 94: 662-9.
3. Modigliani E, Franc B, Niccoli-Sire P. Diagnosis and treatment of medullary thyroid cancer. Clin Endocrinol Metabolism 2000; 14: 631-49.
4. Kaserer K, Scheuba C, Neuhold N, et al. Sporadic versus familial medullary thyroid microcarcinoma: a histological study of 50 consecutive patients. Am J Surg Pathol 2001; 25: 1245-51.
5. Demirbaş B, Güler S, Karakurt F, ve ark. RET proto-onkogen mutasyonu ve MEN 2A ailesi. Türkiye Tıp Dergisi 2002; 9: 38-40.
6. Gagel RF. Multiple endocrine neoplasia, In: Wilson JD, Foster DW (eds). Williams Textbook of Endocrinology, 8th ed. Philadelphia, Pennsylvania: WB Saunders 1998: 1627-49.
7. Sanso GE, Domene HM, Garcia Rudoz MC, et al. Very early detection of RET proto-oncogene mutation is crucial for preventive thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2 children. Cancer 2002; 94: 323-30.
8. Roman S, Lin R, Sosa J. Prognosis of medullary thyroid carcinoma: demographic, clinical, pathologic predictors of survival in 1252 cases. Cancer 2006; 107: 2134-42.
9. Guyetant S, Dupre F, Bigorgne JC, et al. Medullary thyroid microcarcinoma: a clinicopathologic retrospective study of 38 patients with no prior familial disease. Hum Pathol 1999; 30: 957-63.
10. Pan JJ, Zhao J, Cheng R, et al. Thyroid carcinoma in children and adolescents: Clinical characteristics and follow-up from two centers. J Cancer Res Ther 2017; 13: 715-9.
11. Padhi S, Sahoo JP, Kamalanathan S, et al. Papillary thyroid carcinoma and subclinical thyrotoxicosis: Brief insight into the thyroid regulators other than thyroid stimulating hormone. J Cancer Res Ther 2015; 11: 1037.
12. Francis GL, Waguespack SG, Bauer AJ, et al. Management guidelines for children with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid 2015; 25: 716-59.
13. Breza J Jr, Breza J Sr. Multiple endocrine neoplasia 2A (MEN 2A) syndrome. Bratisl Lek Listy 2018; 119: 120-5.
14. Diesen DL, Skinner MA. Endocrine disorders and tumors, In: Holcomb III GW, Murphy PJ, Ostlie DJ (eds): Ashcraft's Pediatric Surgery. London, Saunders/Elsevier 2014: 1067-85.
15. Piper HG, Skinner MA. Childhood diseases of the thyroid and parathyroid glands, In: Coran AG, Adzick NS, Krummel TM, Laberge J-M, Shamberger RC, Caldamone AA (eds): Pediatric Surgery. USA, Saunders/ Elsevier 2012: 745-52.

Duygu AYZ 0000-0002-2202-2732  
 Demet ETİT 0000-0002-6282-0173  
 Süheyla CUMURCU 0000-0003-4794-7384  
 Yetkin KOCA 0000-0002-7404-3877  
 Ali SAYAN 0000-0002-1866-8899