

ΑΣΘΕΝΗΣ ΜΕ ΧΡΟΝΙΟ ΔΥΣΔΙΑΓΝΩΣΤΟ ΔΙΑΡΡΟΪΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

Δώμα Ευαγγελισμού

18/03/2015

Ογκολογική Κλινική

Διευθυντής: Μ. Βασιλαματζίης

Παρουσίαση: Θ. Τέγος

◎ CT κοιλίας(05/2013):

- Εστιακές αλλοιωσεις ήπατος (τμημ.ΙΙ,ΙΙΙ)
- πολυκυστικό μórφωμα σώματος-ουράς παγκρέατος
- πολλαπλές κύστεις νεφρών,άμφω
- υπερπλασία επινεφριδίων,άμφω
- λίπωμα στην περιοχή του δεξ.πλατέος ραχιαίου μυός

◎ MRI κοιλίας:

- πολύχωρο,πολυκυστικό μórφωμα(5x3cm) ουράς παγκρέατος
- δεν απεικονίζεται ηπατική βλάβη
- Οζώδης διόγκωση ΔΕ(2,3x1,2cm) και ΑΡ(3,4x2,1cm) επινεφριδίου
- Μεγάλες φλοιώδεις κύστεις νεφρών,άμφω

Αρχική Διερεύνηση

- επιδίωξη λήψης διαγνωστικού υλικού από παγκρεατικό όγκο, με EUS-FNA
- αποτυχία(δισ) λόγω τεχνικών δυσχερειών-οξεία κοιλία(ιατρογενώς)
- Χ/Ο-διαπίστωση εκτεταμένου τοπικού αιματώματος και εκτομή 2^{ης} μοίρας 12δακτύλου με τμήμα νήστιδας και νηστιδοδεκαδακτυλική αναστόμωση
- ομαλή μετεγχειρητική πορεία
- ιστολογία εκταμέντος υλικού μη διαφωτιστική

Χειρουργική αντιμετώπιση

- Περιφερική παγκρεατεκτομή(07/2013) με σπληνεκτομή
- Βιοψία: Καλά διαφοροποιημένο **νευροενδοκρινικό νεόπλασμα G2 παγκρέατος**
- 1-6 Μιτώσεις/10 ΜΟΠx10
- Ki-67: 7-8%
- ΑΝΦ: Syn(+),CD56(+),απουσία έκφρασης glucagon,VIP,PP,gastrin,serotonin,somatostatin,PTH ACTH,calcitonin,Ck19,Vim,β-catenin,α1-AT,CD10.
- TNM(AJCC/2010): pT1

Μετεγχειρητικά

- ◉ δε σημειώθηκε ύφεση των συμπτωμάτων-συνεχίστηκαν PPIs
- ◉ **Octreoscan**(10/2013): αυξημένη πρόσληψη ρ/φ στη γνωστή εστία (SSAR+)
- ◉ **Βιοψία ήπατος**: μεταστατική διήθηση ήπατος από το ίδιο νεόπλασμα
- ◉ **Γαστρίνη ορού**: από 4265pg/ml σε 1092(ένα μήνα μετά)
- ◉ **Chr ορού**: σταθερά >100 nmol/lit

Περαιτέρω διερεύνηση NET

- ◎ επανάληψη γαστροσκόπησης:

- υπερπλασία NE κυττάρων άνδρου κ' σώματος στομάχου
- αλλοιώσεις ήπιας γαστρίτιδας
- HP(-)

Ευρήματα συμβατά με σ. Zollinger Ellison

- ◎ επιβεβαίωση της μεταστατικής εστίας με MRI-αγγειογραφίας(12/2013)

- ◎ επανάληψη octreoscan(02/2014)-δύο εστίες πρόσληψης ρ/φ στο ήπαρ (ΔΕ κ ΑΡ) και στο 12δακτυλο

Θεραπεία

- Έναρξη λήψης Afinitor (Everolimus)-mTOR αναστολέα σε δοσολογία 10mg/day (1/4/2014)

Περαιτέρω διερεύνηση NET

- Παράλληλα λόγω σταθερής απεικόνισης υπόπυκνων μορφωμάτων επινεφριδίων σε ασθενή με PNET και γαστρίνωμα, τίθεται **υπόνοια MEN1** για διερεύνηση του οποίου έγιναν με συνδρομή της ενδοκρινολογικής κλινικής..

Διερεύνηση MEN1

- ◎ **MRI υπόφυσης:**

- υπόνοια μικροαδενώματος
- ορμ. Έλεγχος (cortizol, fT4, testo, prl, IGF-1) κ.φ.

- ◎ **Έλεγχος παραθυρεοειδών**

- Ca: 10,2-10,92mg/dl, P: 2,9-3,16 mg/dl, PTH: 146 κ 205 pg/ml
- U/S παραθ.: 2 υπόηχα μορφώματα(2,1 κ 0,7cm) με αυξημένη αγγείωση στο κάτω ήμισυ του Δε λοβού του θυρεοειδούς
- 99mTc sestamibi : 3 εστίες(2 ΑΡ,1 ΔΕ) θυρεοειδούς

Διερεύνηση MEN1

- ◎ Έλεγχος δραστηριότητας επινεφριδίων:
 - Διατήρηση ρυθμού έκκρισης (φυσιολογικές τιμές κορτιζόλης και ACTH)
 - Μη αναστολή κορτιζόλης με δεξαμεθαζόνη (ήπια ενδογενής υπερκορτιζολαιμία)
 - Αλδοστερόνη, ρενίνη κ.φ.
 - DHEAs κ Testo: κ.φ.

Κατόπιν των ανωτέρω

Συνύπαρξη στον ασθενή:

- ⊙ NF-PNET
- ⊙ Γαστρίνωμα
- ⊙ Αδενώματα παραθ. με υπερπαραθυρεοειδισμό
- ⊙ Αδενώματα επινεφριδίων, με ήπια ενδογενή υπερκορτιζολαιμία
- ⊙ Υπόνοια μικροαδενώματος υπόφυσης, χωρίς ορμονικές διαταραχές

Ευρήματα δηλωτικά πολλαπλών ενδοκρινικών νεοπλασιών και ειδικότερα MEN-1

Μοριακός έλεγχος

- για μεταλλάξεις MEN-1(3/11/2014):
 - Ετεροζυγωτική μετάλλαξη c1A>T(pM1L) στο εξώνιο 2 του MEN-1 γονιδίου
- Συστήθηκε μοριακός έλεγχος του συμπτωματικού αδελφού του.

Εκτίμηση ανταπόκρισης στο Afinitor

- οι τιμές Chr και γαστρίνης παραμένουν παθολογικές.
- αδυναμία διακοπής PPIs
- παραμένει αμετάβλητη η εστία ήπατος(28/5/2014)
- υπόνοια βάση octreoscan και άλλων εστιών

ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΠΟΛΛΑΠΛΩΝ ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΩΝ ΝΕΟΠΛΑΣΙΩΝ (multiple endocrine neoplasia, MEN)

- Ως MEN ορίζονται οικογενή, κατά το πλείστον (90%), νεοπλάσματα σε δύο ή περισσότερους διαφορετικούς ορμονικούς ιστούς (σωματική επικρατητική μεταβίβαση).
- 1/50.000 – 1/500.000

MEN τύπου 1 (Σύνδρομο Wermer)

- Διαπιστώνονται μεταλλάξεις (60-95%) στο *menin* γονίδιο (11q13) και κλινικές εκδηλώσεις εμφανίζονται την 3^η ή 4^η δεκαετία. Στο σύνδρομο περιλαμβάνονται:
 - Πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός (95%)
 - Εντεροπαγκρεατικοί νευροενδοκρινείς όγκοι (NETs)(50%)
 - Μη-εκκριτικοί NETs
 - Γαστρινώματα (~35%): μικροί, πολλαπλοί, έκτοπτοι όγκοι, που παράγουν γαστρίνη
 - Ινσουλίνωμα (~15%)
 - Άλλοι: γλουκαγόνωμα (1,6%), VIPωμα (1%), σωματοστατίνωμα (0,7%)
 - Αδενώματα υπόφυσης (~40%). Εκκρίνουν PRL (62%), GH (8%), PRL και GH (13%), ACTH (4%), μη εκκριτικά (13%).
 - Αδενώματα ή υπερπλασία επινεφριδίων (~37%): 50% είναι αμφοτερόπλευρα, καλοήγη, μη λειτουργικά.
- Άλλα: υποδερμικά λιπώματα, αγγειοϊνώματα, αδενώματα θυρεοειδούς,καρκινοειδή.

MEN τύπου 2A (Σύνδρομο Sipple)

- Πρόκειται για σπάνιο σύνδρομο, που επιβάλλει έλεγχο για μεταλλάξεις του RET πρωτοογκογονιδίου (10q11.2) και περιλαμβάνει:
- MTCs (>90%)
- Υπερπαραθυρεοειδισμό (20-50%)
- Φαιοχρωμοκύττωμα (20-35%),συνήθως άμφω
- Lichen planus amyloidosis ή N. Hirschsprung

ΜΕΝ τύπου 2B

- Προκαλείται από μετάλλαξη του RET πρωτοογκογονιδίου (χρωμ. 10) και περιλαμβάνει:
- MTCs (~80%)
- Φαιοχρωμοκύττωμα (~60%)
- Μαρφανοειδή χαρακτηριστικά (~75%)
- Βλεννογόνια και γαστρεντερικά γαγγλιονευρώματα (>90%)

Μικτά σύνδρομα

- Von Hippel-Lindau (VHL) σύνδρομο:
Φαιοχρωμοκυττώματα, νησιδιακοί όγκοι, Ca νεφρού, αιμαγγειοβλάστωμα Κ.Ν.Σ, αγγειώματα αμφιβληστροειδούς.
- Νευροϊνωμάτωση με στοιχεία MEN1 ή 2
- Σύμπλοκο Carney: Μυξώματα καρδιάς, δέρματος και μαστού, δερματική μελάγχρωση, όγκοι όρχεων, επινεφριδίων ή υπόφυσης.
- Οικογενείς όγκοι, που παράγουν GH ή PRL.

Διερεύνηση MEN-1

- Κατάδειξη υπερπαραθυρεοειδισμού: υπερασβεστιαϊαμία με αυξημένη PTH χωρίς υπασβεστιουρία. Για εντόπιση όγκου: US ή Tc^{99m} scanning (ευαισθησία μόλις 35% στον οικογενή υπερπαραθυρεοειδισμό), CT/MRI.
- Κατάδειξη NETs
- Κατάδειξη υποφυσιακών αδενωμάτων: μετρήσεις προλακτίνης, ACTH, TSH, LH, FSH και GH. Οποσδήποτε, MRI υπόφυσης για εντοπισμό αδενωμάτων.
- Διερεύνηση μεταλλάξεων και γενετική καθοδήγηση.

Διερεύνηση MEN-2

- MEN2A: Αναζήτηση MTC(calcitonin,CEA), ΦΧΚ ή αδενώματος/υπερπλασίας παραθυρεοειδών.
- MEN2B: Αναζήτηση MTC, ΦΧΚ, νευρινωμάτων χειλέων-γλώσσας, μαρφανοειδή χαρακτηριστικά.
- Επιβεβλημένη κρίνεται η αναζήτηση μεταλλάξεων του RET ογκογονιδίου και συνακόλουθα η γενετική καθοδήγηση.

Θεραπευτική αντιμετώπιση

- Σε υπερπαραθυρεοειδισμό, απότοκο παραθυρεοειδικής υπερπλασίας, γίνεται υφολική παραθυρεοειδεκτομή, με ή χωρίς θυμεκτομή (το ανώτερο τμήμα του θύμου αδένα συχνά αποτελεί θέση έκτοπου παραθυρεοειδικού ιστού ή καρκινοειδούς). Εναλλακτικά, γίνεται ολική παραθυρεοειδεκτομή, με αυτομεταμόσχευση παραθυρεοειδικού ιστού, με ή χωρίς θυμεκτομή.
- Σε παρουσία NETs...
- Σε όγκους υπόφυσης, ΦΧΚ, ΜΤC κ.λ. ακολουθείται η τακτική αντιμετώπισης των σποραδικών περιστατικών.

Σας ευχαριστώ





