

Multipl Mukozal Nöromlarla Seyreden 2 Olgu

Two Cases with Multiple Mucosal Neuromas

Burçe Can, Mukaddes Kavalı, Nesimi Büyükbabani*, Zafer Türkoğlu

Sağlık Bakanlığı Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniği, İstanbul

*İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet

Multipl endokrin neoplazi tip 2B (MEN 2B) medüller tiroid kanseri, feokromositoma ve mukozal nöromlarla karakterize otozomal dominant geçişli nadir bir sendromdur. MEN 2B'nin en belirgin özelliği olguların hemen hemen hepsinde görülen multipl mukozal nöromlardır. Genellikle asemptomatik olan bu benin lezyonlar çoğunlukla doğumda veya ilk birkaç yıl içinde görülür. Burada dil üzerindeki mukozal nöromları 5 yıl önce gelişen 50 yaşında bir kadın ile 2 yıl önce gelişen 29 yaşında bir erkek olgu sunulmaktadır. Kadın olguda serum kalsitonin düzeyi hafif yüksek bulunurken, erkek olguda adenomatöz hiperplaziye bağlı nodül saptandı. Hastalar MEN 2B'nin gelişebilecek diğer bulguları açısından takibe alındı. (*Turkderm 2007; 41: 63-5*)

Anahtar Kelimeler: Mukozal nörom, multipl endokrin neoplazi tip 2B sendromu

Summary

Multiple endocrine neoplasia type 2B (MEN 2B) is a rare autosomal dominant process characterized by medullary thyroid carcinoma, pheochromocytoma and mucosal neuromas. Multiple mucosal neuromas are considered the pathognomonic feature of MEN 2B and are observed in almost all patients. These benign lesions are usually asymptomatic and often present at birth or in the first few years of life. We describe a 50-year-old woman and a 29-year-old man with mucosal neuromas on the tongue that appeared 5 and 2 years ago, respectively. Screening for MEN 2B showed slight elevation in serum calcitonin levels in one of the patient while a nodule associated with adenomatous hyperplasia was observed in the other. Follow-up visits were established for the appearance of other manifestations of MEN 2B. (*Turkderm 2007; 41: 63-5*)

Key Words: Mucosal neuroma, multiple endocrine neoplasia type 2B syndrome

Multipl mukozal nörom sendromu olarak da bilinen multipl endokrin neoplazi tip 2B nadir görülen kalıtsal bir hastalıktır. Tipik bulguları medüller tiroid kanseri ve feokromositomaya eşlik eden oral, nazal, konjunktival ve gastrointestinal nöromlardır. MEN 2B'nin en belirgin özelliği olguların %100'ünde görülen mukozal nöromlardır. Genellikle asemptomatik olan bu benin lezyonlar doğumda veya ilk birkaç yıl içinde görülür. Mukozal nöromlar genellikle tiroid ve adrenal neoplazilerden önce görüldüğünden internal malinite-nin deri bulgusu olarak kabul edilirler¹⁻⁴.

Olgu 1

Elli yaşında kadın hasta, dilinde 5 yıldan beri süregelen çok sayıda ağrısız kabarıklıklar nedeniyle kliniğimize

başvurdu. Öz ve soygeçmişinde özellik olmayan hastanın fizik muayenesinde tiroid nonpalpabl idi. Tansiyon arteriyel normal sınırlarda olup, kas ve iskelet sisteminde yapısal anomali gözlenmedi.

Dermatolojik muayenede dilin arka kısmında, çok sayıda, ağrısız 2-10 mm çapında, sapsız pembe-kırmızı renkte papüller gözlemlendi (Resim 1). Dudaklar normal görünümde idi.

Papülden alınan biopsinin histopatolojik incelemesinde yüzey mukozanın hemen altında üç küçük odak halinde aksonlar, Schwann hücreleri ve bunlarla ilişkili küçük çaplı periferik sinir kesitlerinden oluşan lezyonlar görüldü. Anti-nörofilament, S-100, CD68 ve epitelyal membran antijen antikoları kullanılarak yapılan immünohistokimya Schwann hücrelerinde S-100 ile, aksonlarda nörofilament ile belirgin pozitiflik saptan-

di. Anti-EMA ile perinöriyal hücrede, CD68 ile seyrek stromal hücrede pozitif reaksiyon gözlemlendi ve bu bulgular mukozal nörom ile uyumlu bulundu (Resim 2).

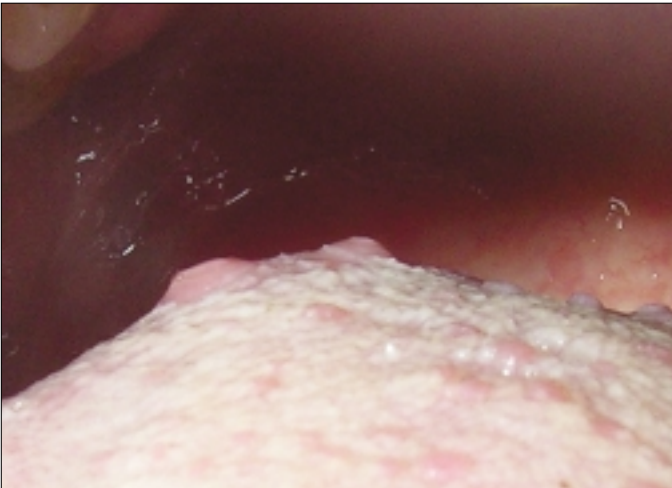
MEN 2B açısından yapılan incelemelerde hemogram, tam idrar tahlili, serum kalsiyum ve fosfor düzeyleri, tiroid fonksiyon testleri, 24 saatlik idrarda 5- hidroksi indolasetik asit, vanilmandelik asit ve katekolamin düzeyleri normal sınırlarda, serum kalsitonin düzeyi ise 66.3 pq/ ml (Normal: 0-30 pq/ml) olarak yüksek bulundu. Medüller tiroid kansinomu açısından yapılan endokrinoloji konsültasyonunda tiroid ultrasonografisi ve sintigrafisinde patoloji saptanmadı. Serum kalsitonin yüksekliği nodül olmadığı için anlamlı bulunmadı ve 6 ay sonra kontrolü önerildi. Hastada korneal sinirlerde hipertrofi gözlenmedi. Bilgisayarlı tomografi ile suprarenal anomali saptanmadı.

Olgu 2

Yirmi dokuz yaşında erkek hasta yutkunma zorluğu ve dilindeki ağrısız kabarıklıklar şikayetiyle başvurdu. Öyküsünden bu şikayetin 2 seneden beri olduğu öğrenildi. Öz ve soygeçmişinde bir özellik olmayan ve tansiyonu normal olan hastada iskelet ve yapısal anomali saptanmadı.

Dermatolojik muayenede; dilin arka ve yan kısımlarında çok sayıda, ağrısız, çapları 3-15 mm arasında değişen, sapsız, koyu kırmızı papül ve nodüller gözlemlendi (Resim 3).

Yapılan biopsinin histopatolojik incelemesinde yüzeysel lamina propriada kalın ve kıvrıntılı sinir liflerinin oluşturduğu lezyon mukozal nörom ile uyumlu bulundu ve hasta MEN 2B sendromu açısından araştırıldı. Laboratuvar incelemelerinde hemogram, tam idrar tahlili, serum kalsiyum ve fosfor düzeyleri, 24 saatlik idrarda 5-hidroksiindolasetik asit, vanilmandelik asit ve katekolamin ve serum kalsitonin düzeyi normal sınırlarda bulundu. T3 ve T4 değerleri normal, TSH 0.141 mU/ml (normal: 0.4-4 mU/ml) olarak saptandı. Tiroid ultrasonografisinde sol lobda yaklaşık 10x6 ve 12x13 mm boyutlu hiperekojen, sınırları net olarak seçilemeyen nodüler lezyonlar, tiroid sintigrafisinde ise bilateral hiperplazi, solda multipl soliter nodüller saptandı. Yapılan ince iğne aspirasyon biopsisi, makromikrofoliküler kolloidal nodül ile uyumlu bulundu ve tiroid bezi rezeksiyonu yapıldı. Rezeksiyon materyalinin histopato-

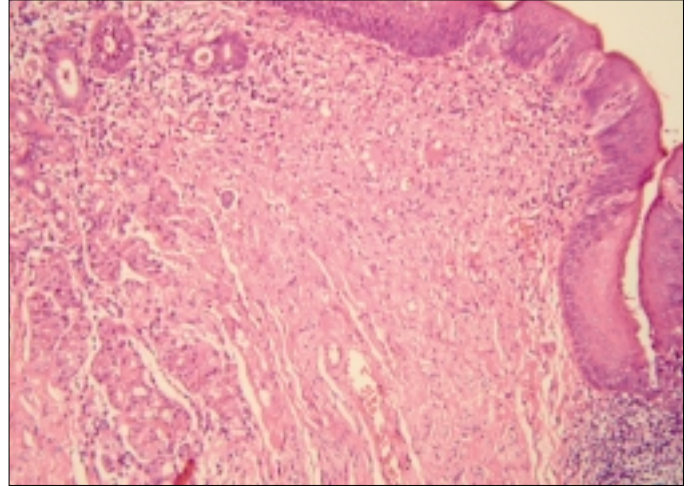


Resim 1. Dilin arka kısmında, çok sayıda, 2-10 mm çapında, sapsız pembe-kırmızı renkte papüller (Olgu 1)

lojik incelemesi adenomatöz hiperplazi ile uyumlu bulundu. Göz muayenesi normal olan hastanın kranial, servikal, toraks ve batin bilgisayarlı tomografik tetkiklerinde patoloji saptanmadı.

Tartışma

Multipl endokrin neoplazi tip 2B (MEN 2B) mukozal nöromlar, medüller tiroid kanseri ve feokromositoma ile karakterize otozomal dominant geçişli nadir bir sendromdur¹. Olguların %50'sinde aile öyküsü olmadan sporadik olarak görülebilir⁵. MEN 2B'nin en belirgin komponenti olan mukozal nöromlar klinik olarak kubbemsi veya saplı papül ve nodüler lezyonlar şeklindedir ve genellikle dilin ön, arka ve yan kısımlarında görülür¹⁻⁴. Dudaklarda yerleşen nöromlar dudakların şiş ve kalın görünümüne yol açar. Nadiren jinja, farenks ve damakta da görülebilir. Göz kapaklarında yerleşen nöromlar sonucu göz kapakları kalın bir görünüm alır. MEN 2B'li hastalar şiş dudaklar, geniş kaşlar, kalın göz kapakları, uzun yüz, düşük kulak



Resim 2. Kalın ve kıvrıntılı sinir fasiküllerinin epitel altında oluşturdukları lezyon (H-E x100) (Olgu 1)



Resim 3. Dilin arka ve yan kısımlarında çok sayıda, çapları 3-15 mm arasında değişen, koyu kırmızı papül ve nodüller (Olgu 2)

çizgisi ve yassı-geniş burun ile karakteristik yüz görünümüne sahiptir^{6,7}. Deri tutulumu seyrek olup, el ve ayaklarda diffüz hiperpigmentasyon, deri nöromları, "cafe au lait" lekeleri ve lentigolar şeklinde görülür⁸. Gastrointestinal sistemde görülen ganglionöromlar ve kornea sinirlerinde kalınlaşma diğer sık görülen bulgulardır^{6,7}. Olguların %75'inde Marfan benzeri astenik yapı görülür. Ayrıca kifoskolyoz veya lordoz, eklemlerde hiperlaksisite, yüksek tavanlı damak gibi iskelet sistemi değişiklikleri görülebilir⁹. Sendromda özellikle 18-25 yaşlar arasında %90 oranında asemptomatik veya palpabl tiroid nodülü şeklinde ortaya çıkan medüller tiroid kanseri ve 2-3. dekatlarda %45-50 oranında feokromositoma görüldüğü bildirilmiştir⁶. Yirmi dokuz yaşındaki erkek olgumuzda histopatolojisi makro-mikrofoliküler kolloidal nodül ile uyumlu bulunan 2 adet tiroid nodülü saptandı. Mukozal nöromların histopatolojisinde myelinli ve myelinsiz sinirlerde proliferasyon görülür. Sinir paketlerinin çoğu kollajen ve perinöral hücre içeren bir kapsülle çevrilidir¹⁰. Mukozal nöromlar histolojik olarak nörofibromatozisin bir komponenti olan pleksiform nörofibromlarla karışabilir ve immunhistokimyasal incelemelerle ayırım yapılır. Epiteyal membran antijeni mukozal nöromlarda pozitif iken, pleksiform nörofibromlarda negatif bulunur¹¹. Olgumuz yapılan immunhistokimyasal boyama ile pleksiform nörofibromlardan ayrılmıştır.

MEN 2B sendromu kromozom 10'un perisentromerik bölgesinde bulunan ve nöral krestten kaynaklanan dokularda tirozin kinaz reseptörünü kodlayan RET protoonkogenindeki defekt sonucu gelişir. Olguların %90'ında RET protoonkogeninin 918 nolu kodonunda nokta mutasyonu saptanmıştır^{5,12}.

Çoğunlukla asemptomatik olan mukozal nöromlar genellikle tiroid ve adrenal neoplazilerden önce görüldüğünden internal malinitelerin deri bulgusu olarak kabul edilirler. Mukozal nörom ve Marfan benzeri vücut yapısının erken saptanması asosiy malinitenin gelişmesini önleyebilir¹. Olgularımızda mukozal nöromların görülmesine karşın karakteristik yüz, Marfan benzeri vücut yapısı, korneal sinirlerde kalınlaşma gibi sendromun diğer klinik bulguları ve asosiy endokrin patoloji saptanmadı.

Literatürde endokrin neoplaziler görülmeden, korneal sinirlerde kalınlaşmalarla birarada olan veya olmayan mukozal nöromlu olgular bildirilmiştir. Valentine ve arkadaşları, tipik yüz, korneal sinirlerde kalınlaşma, oral mukoza ve dudaklarda çok sayıda papülleri olan ve endokrin patoloji saptanmayan 3 olgu bildirmişler ve tablonun MEN 2B'nin minör formu olduğunu ileri sürmüşlerdir¹³. Dennehy ve arkadaşları da bir aileden iki jenerasyonda korneal sinirlerde kalınlaşma ile dilde nöromları olan ve endokrin neoplazi saptanmayan olgular bildirmişlerdir¹⁴. Bir başka çalışmada ise genetik analizinde RET protoonkogeninde nokta mutasyonu saptanmayan, dilde ve dudaklarda erken yaşta ortaya çıkan mukozal nöromlar dışında klinik ve endokrin bulguları olmayan bir olgu bildirilmiştir¹⁵.

Bizim olgularımızda sadece mukozal nöromların görülmesi olgularımızın MEN 2B'nin monoseptomatik formu olabilece-

ğini düşündürdü ancak literatürden farklı olarak lezyonların ileri yaşlarda ortaya çıktığı görüldü. Ayrıca her ne kadar olgularımızda belirgin endokrin patoloji saptayamadık da, her iki olguda tiroidle ilgili anlamlı olmayan değişikliklerin görülmesi ve mukozal nöromların endokrin patolojilerden önce ortaya çıkması göz önüne alındığında, olgularımızda gelişebilecek MEN 2B olasılığı da düşünüldü.

Sistematik araştırma MEN 2B'nin erken tanısına yardımcı olduğundan ve endokrin bulgular göstermeyen hastaların da belli aralıklarla takip edilmesi gerektiğinden biz de olgularımızı uzun süreli izlem altında tutmayı planladık.

Kaynaklar

1. Kirk JF, Flowers FP, Ramos-Caro FA, et al: Multiple endocrine neoplasia type III: case report and review. *Pediatr Dermatol* 1991;8:124-8.
2. Holloway KB, Flowers FP: Multiple endocrine neoplasia 2B (MEN 2B) /MEN 3. *Dermatol Clin* 1995;13:99-103.
3. Khairi MR, Dexter RN, Burzynski NJ, et al: Mucosal neuroma, pheochromocytoma and medullary thyroid carcinoma: multiple endocrine neoplasia type 3. *Medicine* 1975;54:89-112.
4. Carney JA, Sizemore GW, Lovstedt SA: Mucosal gangli-neuromatosis, medullary thyroid carcinoma, and pheochromocytoma: multiple endocrine neoplasia, type 2b. *Oral Surg* 1976;41:739-52.
5. Lairmore TC, Howe JR, Korte JA: Familial medullary thyroid carcinoma and multiple endocrine neoplasia type 2B map to the same region of chromosome 10 as multiple endocrine neoplasia type 2A. *Genomics* 1993;9:181-92.
6. Gorlin RJ, Cohen MM, Levin LS: Hamartoneoplastic syndromes. In *Syndromes of the Head and Neck*. New York, Oxford University Press 1990; 385-392
7. Schenberg ME, Zajac JD, Lim-Tio S, et al: Multiple endocrine neoplasia syndrome-Type 2b. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1992;21:110-4.
8. Nasir MA, Yee RW, Piest KL, et al: Multiple endocrine neoplasia type III. *Cornea* 1991;10:454-9.
9. Bard LA: Genetic counseling of families with Marfan syndrome and other disorders showing a marfanoid habitus. *Ophthalmology* 1979;86:1764-93.
10. Padberg BC, Holl K, Schroder S: Pathology of multiple endocrine neoplasias 2A and 2B: A review. *Horm Res* 1992;38:24-30.
11. Cangiarella J, Jagirdar J, Adelman H, et al: Mucosal neuromas and plexiform neurofibromas: an immunocytochemical study. *Pediatr Pathol* 1993;13:281-8.
12. Takahashi M, Buma Y, Iwamoto T, et al: Cloning and expression of the ret proto-oncogene encoding a tyrosine kinase with two potential transmembrane domains. *Oncogene* 1988;3:571-8.
13. Valentines J, Marigo M, Quintana M, et al: La neuromatose muqueuse familiale: une forme mineure du syndrome M.E.N.-2b. *J Fr Ophtalmol* 1984;7:479-84.
14. Dennehy PJ, Feldman GL, Kambouris M, et al: Relationship of familial prominent corneal nerves and lesions of the tongue resembling neuromas to multiple endocrine neoplasia type 2B. *Am J Ophthalmol* 1995;120:456-61.
15. Pujol RM, Matias-Guiu X, Miralles J, Colomer A, Moragas JM: Multiple idiopathic mucosal neuromas: A minor form of multiple endocrine neoplasia type 2B or a new entity? *J Am Acad Dermatol* 1997;37:349-52.