



ENDOKRİN VAKALAR-4

Adrenal Gonadal Hastalıklar ve
Nöroendokrin Tümör Olguları

Editör: **Doç. Dr. Eren GÜRKAN**





ENDOKRİN VAKALAR-4

*Adrenal Gonadal Hastalıklar ve
Nöroendokrin Tümör Olguları*

Editör: **Doç. Dr. Eren GÜRKAN**



ENDOKRİN VAKALAR - 4

Adrenal Gonadal Hastalıklar ve Nöroendokrin Tümör Olguları

© Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği • 2022

Kitapta yer alan makalelerin bilimsel, etik ve hukuki sorumluluğu bütünüyle yazarlara aittir. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği ve Yayın Hizmetlerini yürüten BAYT Ltd. Şti. kitap için gönderilen yazıların Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygun olarak yapıldığını, kurumsal, etik ve yasal izinlerin alındığını varsaymıştır.

ISBN: 978-605-66410-7-7

1. Baskı: Eylül 2022



TÜRKİYE ENDOKRİNOLOJİ ve METABOLİZMA DERNEĞİ

Meşrutiyet Cad., Ali Bey Apt. 29/12

Kızılay 06420, Ankara

Tel: (0312) 425 2072

Faks: (0312) 425 2098

E_posta: president@temd.org.tr

www.temd.org.tr

Editör: **Doç. Dr. Eren GÜRKAN**



Grafik Tasarım ve Yayın Hizmetleri

BAYT Bilimsel Araştırmalar

Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti.

Ziya Gökalp Cad. 30/31

Kızılay 06420, Ankara

Tel. (0312) 431 3062

Faks (0312) 431 3602

Baskı

Miki Matbaacılık San. ve Tic. Ltd. Şti.

Matbaacılar San. Sitesi

1516 / 1 Sk. No: 27, Yenimahalle / Ankara

Tel. (0312) 395 21 28

Baskı Tarihi: 12 Eylül 2022



**“BÜYÜK İŞLER, MÜHİM TEŞEBBÜSLER; ANCAK,
MÜŞTEREK MESAİ İLE KABİL-İ TEMİNDİR.”**

MUSTAFA KEMAL ATATÜRK, 1925

SUNUM



Değerli Meslektaşlarım,

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMĐ) olarak en önemli amaçlarımızdan biri eğitimde standardizasyonu sağlamaktır. Bu amaca ulaşmak için, değişen ve güncellenen bilimsel veriler ışığında eğitim toplantıları düzenlemekte; kılavuzlar ve temel kaynak kitaplar hazırlayarak hekimlere ulaştırmaktayız.

Ulusal kongre ve kurslarımız dışında her çalışma grubumuz ülkemizin farklı bölgelerinde yılda bir veya iki kez eğitim etkinliği düzenlemektedir. Bu etkinliklerin, özellikle olgu sunumları eşliğinde, interaktif ve klinik pratiğe yönelik olması hedeflenmektedir. Bu etkinliklerde, alanında yetkin hocalarımız bilgi ve deneyimlerini aktarma ve genç meslektaşlarımız olgularını paylaşma fırsatı bulmaktadır.

TEMĐ Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Çalışma Grubu ile Nöroendokrin Tümörler Çalışma Grubu'nun ortak eğitim toplantısı olan 10. Adrenal Gonad ve Nöroendokrin Tümörler Sempozyumu, 11-12 Mart 2022'de Hatay'da, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi ev sahipliğinde başarılı bir şekilde gerçekleşmiştir. Daha önce farklı vakaların derlendiği üç kitaptan sonra "Endokrin Vakalar-4" ismiyle yayımlanan bu kitap, bu toplantıda sunulan ve interaktif bir şekilde tartışılan vakaların derlenmesi sonucu ortaya çıkmıştır.

Başta 10. Adrenal Gonad ve Nöroendokrin Tümörler Sempozyumu'nun Hatay'da gerçekleşmesi ve sempozyumda sunulan vakaların kitap olarak derlenmesini sağlayan Doç. Dr. Eren Gürkan olmak üzere, vakalarıyla katkıda bulunan tüm yazarlara teşekkürlerimi sunuyorum; kitabın tüm meslektaşlarımıza faydalı olmasını diliyorum.

Prof. Dr. Ayşegül ATMACA

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Yönetim Kurulu Başkanı

ÖNSÖZ



Değerli Meslektaşlarım,

Kral Sisifos koca bir kayayı dağın zirvesine kadar çıkartarak tepenin oyduğuna oturtmakla cezalandırılır. Günün sonunda tam kayayı yerleştireceği anda kaya yeniden yuvarlanır. Bu süreç sürekli ve sonuçsuz bir hal alır. Sisifos'un her türlü olumsuzluğa rağmen bu mücadelesi bilgelik yolunda mücadele edenlere örnek teşkil edecek niteliktedir. Bu mitolojik olay bizlerin günlük uğraşını yansıtıyor gibi görünmektedir.

Korona pandemisinde, zorlu maddi koşullara rağmen TEMD'e bağlı Adrenal Gonad ve Nöroendokrin Tümörler çalışma gruplarının 10. sempozyumunu Hatay'da Hatay Mustafa Kemal Üniversitemizin Atatürk Konferans salonunda başarı ile gerçekleştirdik. Bu toplantının programını hazırlarken çok sayıda olgu sunmayı planladık. Sonuçta bir olgu serisi oluştuğunu gözlemledik. Ciddi bir emeğin ürünü olan bu çalışmaların yayımlanmasının endokrinologların günlük pratiğine katkı sunacağını düşündük. Belleğimizde Prof. Dr. Dilek Yavuz Gogas hocamızın editörlüğünde hazırlanan ve TEMD tarafından yayımlanan 'Endokrin Vakalar 1-3' kitapları vardı. Konuyu derneğimiz yönetim kuruluna ilettik. Olumlu cevap gelmesi üzerine, bu kitapların devamı niteliğinde 'Endokrin Vakalar-4' kitabını yayımlamayı kararlaştırdık.

Eğitim ve araştırma hastanelerimizin hazırladığı toplam 12 olgu ile kitabımızı oluşturduk. Okuyucuya farklı kliniklerin tecrübelerinden yararlanma olanağı sunmaya çalıştık. Sempozyumun gerçekleşmesine ve sonuçta bu kitabın yayımlanmasına vesile olan duayen hocalarımıza teşekkürü borç biliyoruz.

Doç. Dr. Eren GÜRKAN

*Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı*

TEŞEKKÜR

10. Adrenal Gonad ve Nöroendokrin Tümörler Sempozyumunun gerçekleşmesindeki emekleri nedeniyle,

Adrenal Gonad grup başkanımız Prof. Dr. Engin Güney, başkan yardımcımız Prof. Dr. Nur Keleşçi ve Nöroendokrin Tümörler grup başkanımız Prof. Dr. Sema Yarman, başkan yardımcımız Prof. Dr. Güzin F. Yaylalı'ya,

Sempozyuma katkı sunan duayen hocalarımıza ve meslektaşlarımıza,

Sempozyumun gerçekleşmesinde konaklama, ulaşım ve sunumlara arka planda destek veren Konsensus Turizm'e ve güler yüzlü ve çalışkan personeline teşekkür ederiz.



İÇİNDEKİLER

SUNUM	iv
ÖNSÖZ	v
TEŞEKKÜR	vi
Olgu Sunumu - 1 Feokromositoma ve Ektopik Cushing Sendromu	1
Mehmet SÜLE, Esen AKBAY, İlkcan ÇERÇİ KOÇAR, Ramazan GEN, Kerem SEZER	
Olgu Sunumu - 2 Bilateral Feokromositoma ve Paraganglioma Birlikteliği: von Hippel Lindau Olgusu	5
Mehmet SÖZEN, Alev SELEK, Berrin ÇETINARSLAN, Zeynep CANTÜRK, İlhan TARKUN, Damla KÖKSALAN	
Olgu Sunumu - 3 Dirençli Hipertansiyon ile Prezente Conn Sendromu	11
Eren GÜRKAN	
Olgu Sunumu - 4 Primer Adrenal Lenfoma	17
Zehra ERDEMİR, Mustafa ÜNÜBOL	
Olgu Sunumu - 5 Konjenital Adrenal Hiperplazi ve İnfertilite	23
Gülşay ŞİMŞEK BAĞIR, Filiz HAYDARDEDEOĞLU, Melek Eda ERTÖRER	
Olgu Sunumu - 6 Nadir Rastlanılan Hipergonadotropik Hipogonadizm; 17 alfa Hidroksilaz Eksikliğine Bağlı Konjenital Adrenal Hiperplazi Olgusu	27
Fulya ODABAŞ, Gamze AKKUŞ	
Olgu Sunumu - 7 Nöroendokrin Tümörü Lokalize Edilemeyen Bir Ektopik ACTH Sendromu Olgusu ve Medikal Tedavi ile Uzun Dönem Takibi	31
Sema ÇİFTÇİ	
Olgu Sunumu - 8 Nadir Bir Pankreas NET Vakası	35
Canan ŞEHİT KARA, Serra ALPÖZEN, Fahri BAYRAM	
Olgu Sunumu - 9 Multipl Endokrin Neoplazi Sendromu -1	41
Özge ÖZER, Göknur YORULMAZ, Medine Nur KEBAPÇI	
Olgu Sunumu - 10 46,XY Cinsiyet Gelişim Bozukluğu: Bir Olgu Sunumu	49
Filiz Mercan SARIDAŞ, Şebnem ÖZEMRİ SAĞ, Soner CANDER, Özen ÖZ GÜL	
Olgu Sunumu - 11 Sekonder Hipogonadizmi Olan Erkek Olguda İnfertilitenin Beklenmeyen Nedeni	55
Eldeniz YUNUSOV, Mehmet Muhittin YALÇIN	
Olgu Sunumu - 12 Nadir Görülen Bir Jinekomasti Sebebi: Testiküler Seminom	59
Sevde Nur FIRAT, Püren GÖKBULUT	

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Yönetim Kurulu Üyeleri



Soldan Sağa; Prof. Dr. Mustafa Kulaksızoğlu (*Sayman*), Prof. Dr. Ayşegül Atmaca (*Başkan*), Prof. Dr. Sibel Güldiken (*Genel Sekreter*), Prof. Dr. İbrahim Şahin (*Üye*), Prof. Dr. Dilek Gogas Yavuz (*Araştırma Sekreteri*), Prof. Dr. Mustafa Cesur (*Başkan Yardımcısı*), Prof. Dr. Melek Eda Ertörer (*Üye*)

Feokromositoma ve Ektopik Cushing Sendromu



**Mehmet SÜLE, Esen AKBAY,
İlkcan ÇERCİ KOÇAR, Ramazan GEN, Kerem SEZER**

*Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı*



56 yaş kadın

Başka bir merkezde kas güçsüzlüğü, cilt renginde koyulaşma, nefes darlığı nedeniyle tetkik edilen diyabetik ve hipertansif hasta. Tedavi ve takiplerinde hipokalemi ve alkaloz saptanması nedeniyle endokrinoloji konsültasyonu yapılmış.

Özgeçmiş: 10 yıldır D. mellitus, 21 yıldır hipertansiyon, 10 yıl önce tiroidektomi (nedeni bilinmiyor, patoloji benign)

Ramipril+hidroklorotiazid 10/12,5 mg, amlodipin 10 mg, insülin aspart, insülin glarjin U-300, metformin 2000 mg, empagliflozin 10 mg, levotiroksin 100 mcg kullanıyor.

Soygeçmiş: Özellik yok

Fizik Muayene: KB: 180/110 mmHg, Nabız: 102/dk, ritmik, Ateş: 37.3°C, Boy: 159 cm, Kilo: 84, VKİ: 33

Akciğer bazallerinde ince raller, kalp hızı ritmik, taşikardik. Diğer muayene bulguları normal. İlk laboratuvar bulguları Tablo 1'de verilmiştir.

Dış merkezde düşük doz deksametazon baskılama testlerinde supresyon olmaması, 24 saatlik idrarda kortizol düzeyinin yüksek olması nedeniyle

Tablo 1. Laboratuvar bulguları

Parametre	Sonuç	Referans aralık
Glukoz (mg/dL)	216	74-106
HbA1c (%)	9,1	<6,5
Kreatinin (mg/dL)	1,1	0,67-1,17
GFH (ml/dk/1.73 m ²)	71	>90
Potasyum (mmol/L)	2,5	3,5-5,1
Kan gazında pH	7,509	7,35-7,45
HCO ₃ mmol/L	35,3	22-26
TSH (mIU/L)	2,45	0,27-4,2
ACTH (ng/L)	298	0-46
Kortizol (nmol/L)	1018	184-623
1 mg DST (nmol/L)	924	<50
2 mg DST (nmol/L)	718	<50
8 mg DST (nmol/L)	670	
24 saatlik idrarda kortizol (nmol/L)	1225	20-292

Cushing Sendromu tanısı alan hastanın ACTH düzeyi oldukça yüksek saptanmış, 8 mg deksametazon ile kortizol baskılanmamış. ACTH bağımlı

Cushing sendromu tanısıyla yapılan hipofiz görüntülemesi normal saptanmış. Cushingoid görünümünün olmaması, belirgin hipokalemisi nedeniyle ektopik odak araştırılması amacıyla toraks ve abdominal BT yapılmış. Tomografide sağ adrenal bez lojunda yerleşim gösteren 40 HU dansitesinde ölçülen, aksiyel planda en geniş yerinde 38x30 mm boyutunda ölçülen nodüler lezyon izlenmiş, sol sürrenal bezde kalınlaşma saptanmış (Şekil 1).

Daha sonraki takiplerine merkezimizde devam edilen hastanın sürrenal kitlesi nedeniyle aldosteron, renin aktivitesi ve 24 saatlik idrarda fraksiyone metanefrinlerin düzeyi istendi (Tablo 2). Ektopik Cushing odağı açısından yapılan Ga-68 DOTATATE görüntülemesinde sağ sürrenal lojunda hipermetabolik santral nekroz alanı içeren kitlesel lezyon saptandı (Şekil 2).

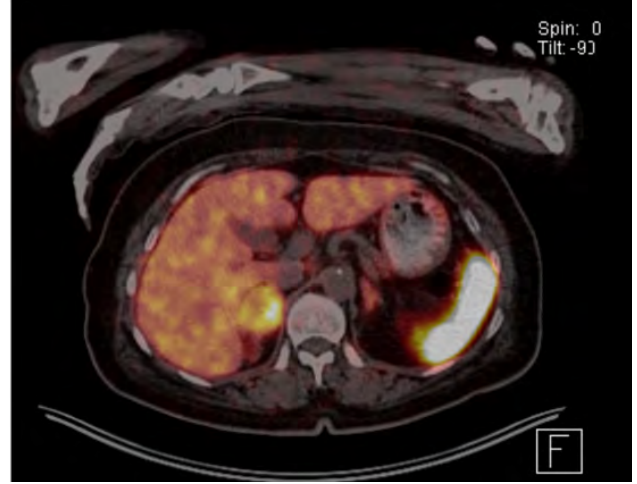
Tablo 2. Hormon paneli

Parametre	Sonuç	Referans aralık
Aldosteron (ng/dL)	<2,5	
Plazma renin aktivitesi (ng/ml/s)	0,51	
24 saatlik idrarda metanefrin (mcg/gün)	2345	(30-180)
Normetanefrin (mcg/gün)	1699	128-484

Görüntüleme



Şekil 1. Kontrastsız BT de sağ sürrenal lojundaki nodüler lezyon ve sol sürrenal bezde kalınlaşma



Şekil 2. Ga-68 DOTATATE görüntülemesinde sağ sürrenal lojunda hipermetabolik santral nekroz alanı içeren kitlesel lezyon

Klinik İzlem

Hastaya feokromositomadan kaynaklanan ektopik Cushing sendromu tanısı kondu. Alfa-1 bloker (doksazosin) ve kalsiyum kanal blokeri tedavisi altında, hipokalemisi düzeltilerek, pre-op hidrasyonu sağlanıp sağ sürrenalektomi yapıldı. Patoloji incelemesinde feokromositoma (PASS skoru düşük) ve kortikal hücreler hiperplastik rapor edildi. Feokromositoma kapsülü dışında Melan A ile boyanan adrenokortikal hücre adacıkları saptandı (Şekil 3). Post operatif dönemde steroid ihtiyacı olmayan hastanın kan basıncı ve diyabet regülasyonu sağlandı, preoperatif testleri düzeldi (Tablo 3).

Tablo 3. Pre-postoperatif hormon değerleri

	Pre-op	Post-op 3.ay
Bazal kortizol (nmol/L)	1018	463
1 mg DST (nmol/L)	924	12,44
24 saatlik idrarda metanefrin (mcg/gün)	2345,78	64,35
24 saatlik idrarda normetanefrin (mcg/gün)	1699,85	355,04



Şekil 3. Patoloji, feokromositoma kapsülü dışında Melan A ile boyanan adrenokortikal hücre

Ektopik ACTH bağlı Cushing Sendromu: Paraneoplastik Cushing Sendromu

Ektopik CRH üretimi oldukça nadirdir. Ektopik ACTH bağlı Cushing sendromu, farklı odaklarda, farklı histolojik diferansiyasyon ve agresiflik özelliği gösteren nöroendokrin tümörlerden düzensiz ACTH salgılanması sonucu ortaya çıkar. Bu tümörler iyi diferansiye bronşiyal tümörlerden (karsinoid) nöroendokrin karsinoma kadar geniş bir aralıkta yer alır. ACTH'a bağlı Cushing Sendromunun %8-19'unu oluştururlar. Genellikle adrenal korteksten masif bir kortizol salınımına neden olurlar. Çoğunlukla sporadik çok nadiren familial görülebilirler.

Ektopik ACTH salgılayan NET odakları

1. **Servikal kaynaklı:** Medüller TK %1 ↓
2. **Toraks kaynaklı:**
Bronşiyal NET (karsinoid) %20-30, tümörlet şeklinde olabilir
Timus NET leri %5-10
Torakomediastinel paraganglioma, oldukça nadir
Küçük hücreli, büyük hücreli bronşiyal NET'ler, masif ACTH
3. **Abdominal, retroperitoneal**
Pankreas %15
Feokromositoma/paraganglioma %5 ↓
4. **Çok nadir lokalizasyonlar:** meme, prostat, over, uterus, paratiroid, sarkom, mezoteliyoma.

Ektopik ACTH ve/veya CRH-üreten feokromositomaların özellikleri

- Feoların %1'i İnterlökinler, kalsitonin, ACTH ve CRH (%50'si ACTH)'ı içeren ektopik hormon salgılayabilir. Bildirilen olguların özellikleri gözden geçirildiğinde;
- Ort yaş 49, K/E: 2/1
- Cushing hastalığına göre daha erken klinik vermektedir.
- %85 hasta tipik Cushing Sendromu kliniği göstermektedir.
- %97 hastada ACTH/kortizol artımının klinik ve lab bulguları vardır.
- %3 hastada sadece histolojide pozitif ACTH boyanması saptanmıştır.
- Hem hiperkortizolizm hem de katekolamin sekresyonunun birlikte olması daha yüksek bir fatalite potansiyeli taşır.
- Hipokalemi %80 olguda görülür.
- Olguların %76'sında hipertansiyon vardır. Bu oran diğer ektopik Cushinglerden (%57) daha yüksektir. Diyabet ektopik Cushingde %56, ektopik ACTH salgılayan feolarda ise %84 oranında görülür.
- ACTH üreten feoların büyük çoğunluğu uniteral (çoğunlukla sol), bilateral feo saptanan MEN2A'lı tek bir olgu bildirilmiştir. ACTH-üreten feoların çoğu benign, malign bildirilen tek bir olgu var (karaciğer, akciğer ve over metastazlı).
- Post operatif steroid ihtiyacı kısa sürebilmektedir.

Bu Olgudan Çıkarılacak Klinik Pratik Bilgiler

ACTH'a bağlı Cushing Sendromu olgularında hastanın cinsiyeti, yaşı, kliniği, hiperkortizolizmin şiddeti, belirgin hipokaleminin olması, ektopik Cushing sendromu şüphesine neden oluyorsa, özellikle hipofiz MR normal olgularda IPSS'den önce boyun-pelvis bölgesini içeren ince kesitli BT yapılması tanısal olabilir.

Ektopik Cushing Sendromu olgularında BT'de saptanan adrenal kitleler, diğer insidental adrenal kitleler gibi hormonal olarak değerlendirilmelidir.

Feokromositomalar nadir de olsa ektopik hormon salgılayabilirler.

Kaynaklar

1. Young J, Haissaguerre M, Viera-Pinto O, Chabre O, Baudin E, Tabarin A. Management of Endocrine Disease: Cushing's syndrome due to ectopic ACTH secretion: an expert operational opinion. Eur J Endocrinol. 2020 Apr;182(4):R29-R58.
2. Elliott PF, Berhane T, Ragnarsson O, Falhammar H. Ectopic ACTH- and/or CRH-Producing Pheochromocytomas. J Clin Endocrinol Metab. 2021 Jan 23;106(2):598-608.
3. Ballav C, Naziat A, Mihai R, Karavitaki N, Ansorge O, Grossman AB. Mini-review: pheochromocytomas causing the ectopic ACTH syndrome. Endocrine. 2012 Aug;42(1):69-73.
4. Grigoryan S, Avram AM, Turcu AF. Functional imaging in ectopic Cushing syndrome. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2020 Jun;27(3):146-154.

Bilateral Feokromositoma ve Paraganglioma Birlikteliği: von Hippel Lindau Olgusu



**Mehmet SÖZEN¹, Alev SELEK¹,
Berrin ÇETINARSLAN¹, Zeynep CANTÜRK¹,
İlhan TARKUN², Damla KÖKSALAN¹**

¹Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

²Anadolu Sağlık Merkezi Endokrinoloji ve
Metabolizma Hastalıkları Kliniği



37 yaş erkek hasta, bekar, fabrika işçisi, Kocaeli doğumlu, Kocaeli'de yaşıyor

Şikâyeti: Kan basıncı yüksekliği

Hikâye: Yaklaşık iki yıldır aralıklı olarak kan basıncı yüksekliği yaşamakta olan hastanın, iki ay önce burun kanaması olmuş. Bu sırada ölçülen kan basıncı 170/110 mmHg saptanmış. Kan basıncı yüksekliğine baş ağrısı, çarpıntı, terleme ve titreme şikayetleri eşlik etmekteymiş. Aile hekimi tarafından ileri tetkik için endokrinoloji kliniğine sevk edilmiş.

Özgeçmiş: Tip 2 diabetes mellitus (2 yıldır), kronik inaktif Hepatit B

İlaçlar: Metformin 1000 mg 2x1

Alışkanlıkları: Sigara 15 paket/yıl, alkol ara ara

Soygeçmiş: Anne: Von-Hippel-Lindau (vHL), spinal kitle, serebrovasküler hastalık; Kuzen: beyinde kitle

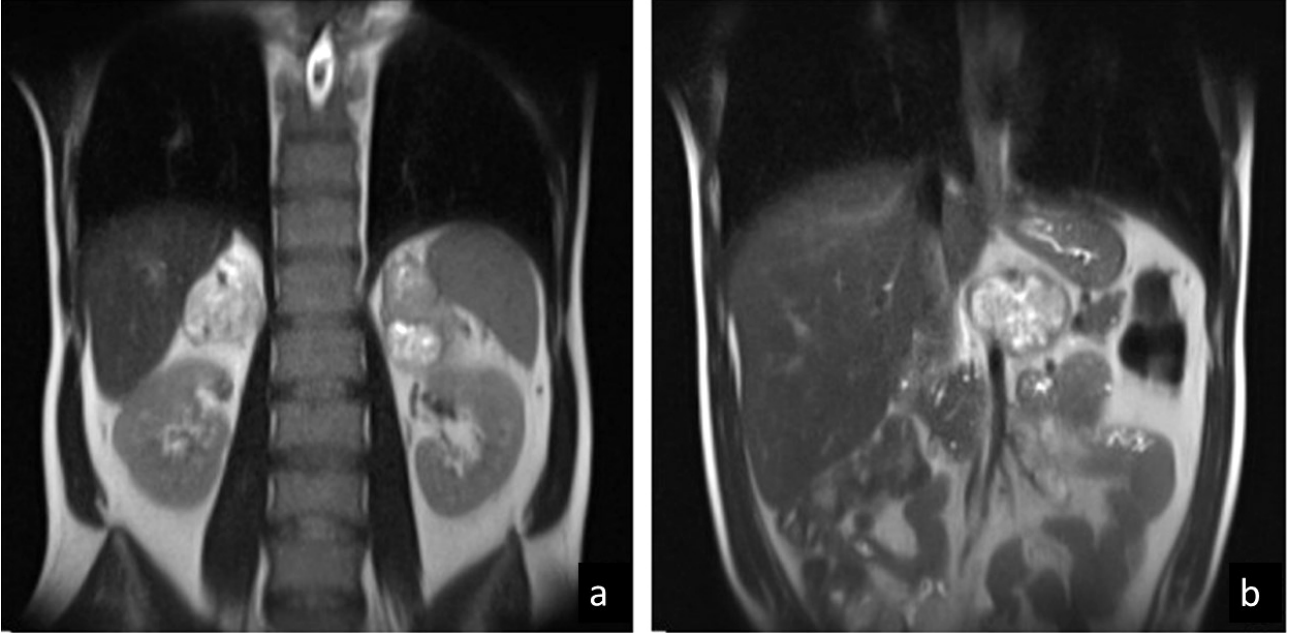
Fizik Muayane: Genel durum iyi, şuur açık, oryante-koopere, ateş: 36,8°C, nabız: 81/dk, kan basıncı: 120/70 mmHg, solunum: 17/dk, diğer fizik muayene bulguları olağandı.

Tablo 1. Hormon ve serum biyokimyası

Parametre	Sonuç	Referans aralık
Glukoz (mg/dL)	213	74-106
HbA1c (%)	9,4	<6,5
Kreatinin (mg/dL)	0,85	0,67-1,17
ALT (U/L)	16	<33
Albumin (g/dL)	3,7	3,5-5,2
Potasyum (mmol/L)	4,73	3,5-5,1
Düzeltilmiş Sodyum (mmol/L)	138	136-145
TSH (mIU/L)	2,2	0,27-4,2
ACTH (pg/mL)	53	0-45
Kortizol (ug/dL)	11,9	>18
DHEAS (mcg/dL)	108	35-560
Aldosteron (ng/dL)	8,7	3,7-43,2
Renin (uUI/mL)	32	5,3-99,1
Plazma Renin Aktivitesi (ng/mL/h)	4,54	0,06-4,69
İdrar metanefrin (µg/24 gün)	127	52-341
İdrar normetanefrin (µg/24 gün)	13160	88-444

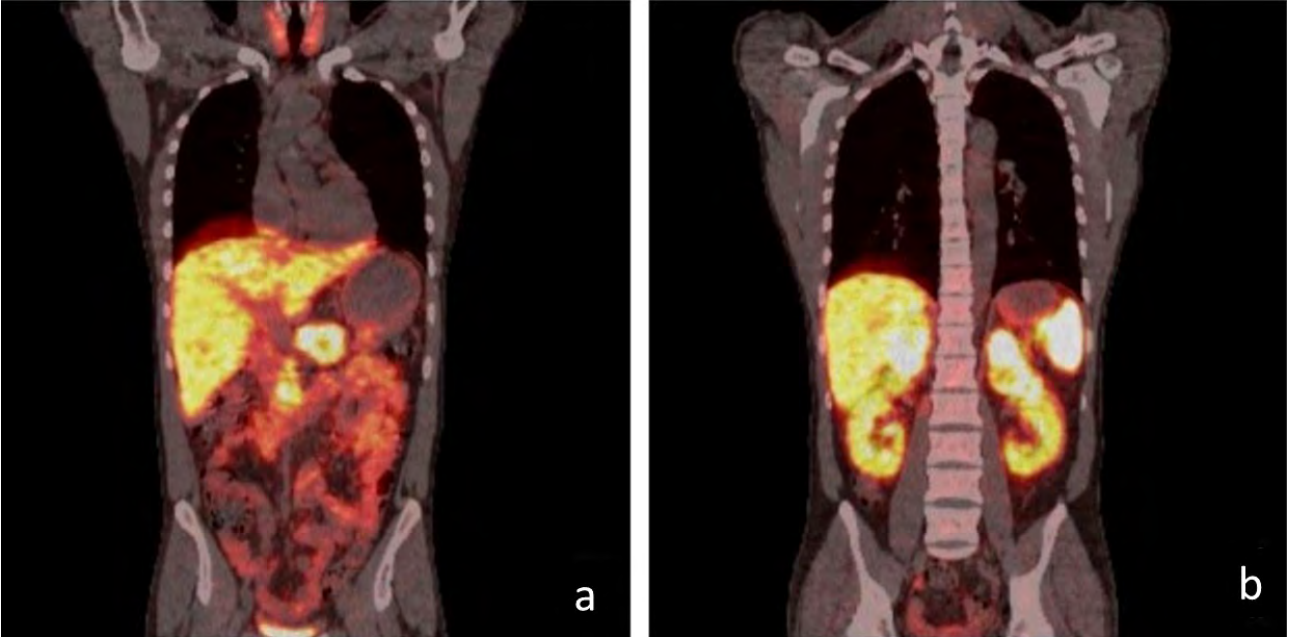
Görüntüleme

- Anatomik görüntüleme**



Şekil 1. Batın MR görüntüleri. **a)** Sağ sürrenal lojda 57x42 mm ve sol sürrenal lojda 58x37 mm, **b)** çölyak arter inferiorunda 53x35 mm multipl heterojen kitle.

- Fonksiyonel görüntüleme**



Şekil 2: Ga-68 DOTA-TATE PET/BT görüntüleri. **a)** L1 vertebra düzeyinde aort anterior komşuluğunda 57x41 mm, **b)** sağ sürrenalde 61x41 mm ve sol sürrenalde 57x42 mm malign düzeyde artmış aktivite tutulumu gösteren kitleler.

Ayırıcı tanı olarak bilateral Feokromositoma + paraganglioma (PGL) ya da bilateral malign feokromositoma + lenf nodu metastazı düşünülen hastanın sonuçları multidisipliner konseyde değerlendirildi. Bilateral sürrenalektomi ve batın içi kitellerin eksizyonu planlandı. Alfa reseptör bloker + oral ve IV sıvı replasmanı + tuzlu diyet ile preoperatif hazırlık sonrası hasta steroid şemsiyesi altında opere edildi.

Patoloji (Şekil 3)

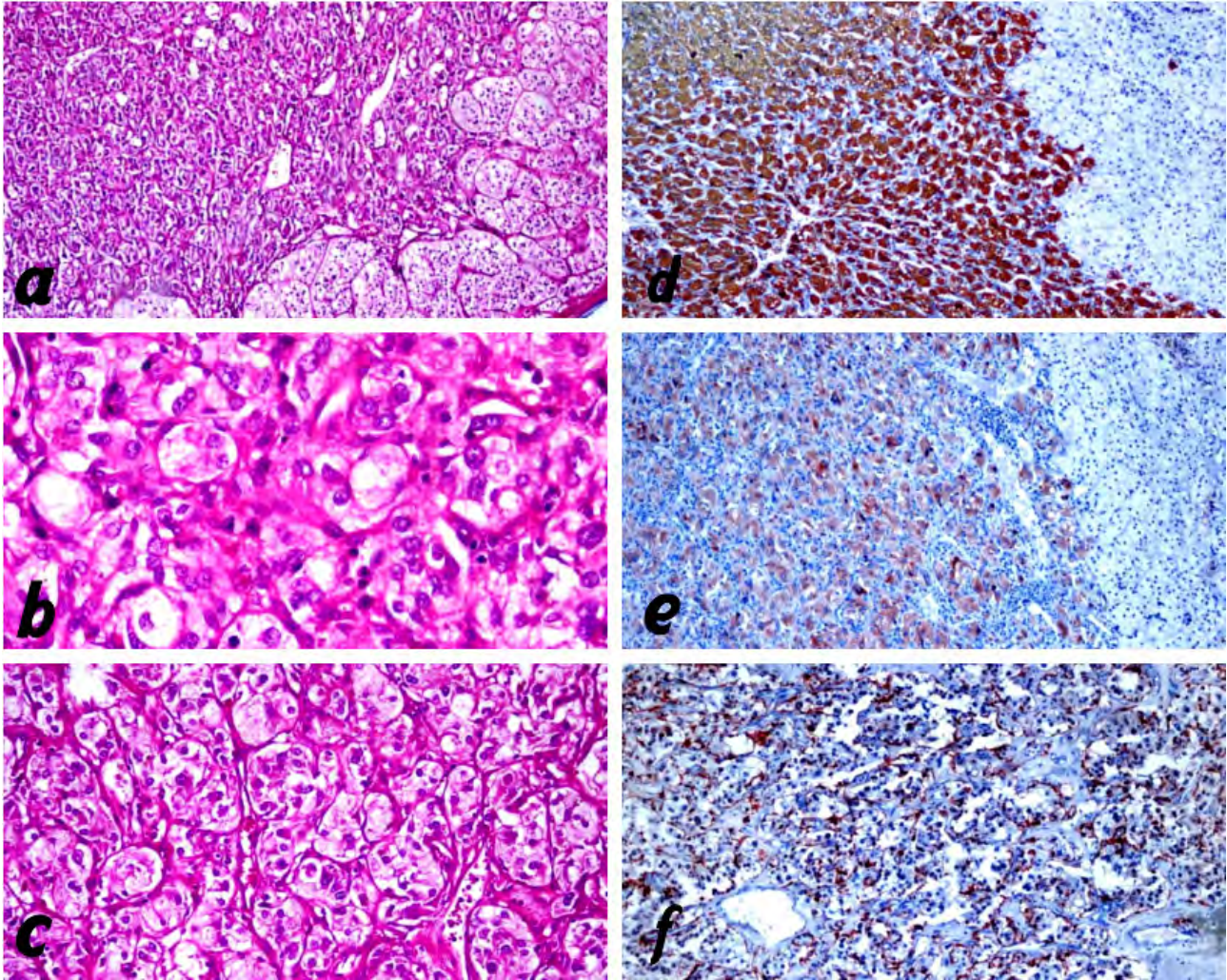
Sağ sürrenal: Feokromasitoma, ganglionörinomatöz komponentli

Sol sürrenal: Feokromasitoma, ganglionörinomatöz komponentli

Batın içi kitleler: Paraganglioma

- Kromogranin-A kuvvetli pozitif
- Sinaptofizin pozitif
- Melan-A negatif
- İnhibin non-spesifik pozitif
- Kalretinin negatif
- GAPP skor: 2

Genetik analiz: vHL gen mutasyonu saptandı



Şekil 3: Patolojik değerlendirme. **a)** Normal adrenal korteks ile çevrelenmiş, küçük yuvalardan oluşan tümöral lezyon (x40). **b)** Yuvaları oluşturan hücreler tuz-biber kromatin yapısına sahip, hafif nükleer atipi gösteren, yuvalar oluşturan hücreler, etraflarında iğsi görünümde destek hücreleri (sustentakular hücreler) ile çevrilmişler (x400). **c)** Batın içinden çıkartılan adrenaldeki feokromasitoma ile aynı morfolojik görünüme sahip tümöral lezyon. **d)** Tümörde pozitif kromogranin boyanma. **e)** Tümörde pozitif sinaptofizin boyanma. **f)** Tümör gruplarını çevreleyen sustentakular hücrelerde S-100 pozitif boyanma

Sendromun Diğer Bulgularının Taramaları

Literatür önerileri doğrultusunda diğer malignite taramaları yapıldı.

- Beyin MR: Patoloji izlenmedi
- Spinal MR: Patoloji izlenmedi
- Skrotal ultrasonografi: Bilateral minimal peritestiküler sıvı
- Baş-boyun muayenesi: İşitme olağan
- Göz muayenesi: Patolojik bulgu izlenmedi
- Batın MR: Ga-68 DOTA-TATE PET/ BT'deki pankreas tutulum karşılığı izlenmedi. Sağ böbrekte 12 mm lobüle kontürlü lezyon.
- Böbrekteki lezyon için hasta ürolojik değerlendirmeyi kabul etmedi.

Takip

- Postoperatif birinci ay kontrolünde bakılan 24 saat idrar metanefrin: 11,32 µg/gün (44-261), 24 saat idrar normetanefrin: 358 µg/gün (111-419) saptandı.
- Altıncı ay kontrolünde batın MR'da sağ böbrek alt polde 13x12 mm lezyon stabil seyretmekte. Ga-68 DOTA-TATE PET/ BT görüntülemeye pankreas gövdede yoğun artmış aktivite tutulumu, eski çalışma ile benzer özelliktedir. Abdomino-pelvik bölgede izlenen diğer kitle lezyonlar, güncel çalışmada izlenmedi.

Von-Hippel-Lindau (vHL) Hastalığı

- vHL hastalığı, merkezi sinir sistemi ve iç organlarda benign ve malign tümörlerin ve/veya kistlerin geliştiği kalıtsal bir kanser sendromudur.
- vHL hastalığının insidansı yaklaşık 36.000 canlı doğumda birdir, kromozom 3 (3p25-26) üzerinde bulunan vHL tümör baskılayıcı gendeki mutasyonlardan kaynaklanır.
- Vakaların yaklaşık %20'si sporadik olabilir.
- Çoklu ve bilateral tümörler sıklıkla görülür (Tablo 2).

Tablo 2. vHL hastalığının belirtileri

Tümör	Sıklık (%)	Başlangıç yaşı (Yıl)
Retinal hemanjiyoblastoma	60	25
Serebellar ve spinal hemanjiyoblastoma	65	33
Endolenfatik kese tümörleri	10	22
Renal berrak hücreli karsinomlar ve kistler	45	39
Feokromositoma	20	30
Pankreas kistleri, nöroendokrin tümörler	35-70	36
Epididim ve broad ligament kistadenomları	50	?

Etkilenen ailelerde spesifik genotip-fenotip korelasyonları, vHL alt tiplerinin tip 1 ve 2 olarak sınıflandırılmasına yol açmıştır (Tablo 3).

Tablo 3. Von Hippel-Lindau Sendromunun Sınıflandırılması

Tip	Klinik bulgular
Tip 1 (Feokromositoma için düşük risk)	Retina ve SSS HB, RCC, pankreas kistleri ve nöroendokrin tümörleri
Tip 2 (Yüksek Feokromositoma riski)	
Tip 2A (Düşük RCC riski)	Retina ve SSS HB,
Tip 2B (Yüksek RCC riski)	Feokromositoma, RCC, retina ve SSS HB, pankreas kist ve nöroendokrin tümörler
Tip 2C	Sadece Feokromositoma

HB, hemanjiyoblastom; RCC, renal hücreli karsinom; SSS, santral sinir sistemi

Hastalığın Takibinde Kullanılabilecek Pratik Bilgiler

- vHL hastalığının teşhisi konulduktan sonra, hastalar ömür boyu yıllık tarama programından geçmelidir. Lezyonlar herhangi bir zamanda sıra gözetmeksizin çıkabilir.
- Feokromositoma ve PGL tanılı tüm hastalarda genetik inceleme yapılmalıdır.
- Ailevi asemptomatik olgularda, Feokromositoma/PGL sürveyansında, plazma fraksiyone metanefrinleri tanımı dışlamada idrar metanefrinlerinden daha hassastır.
- Ailevi olgularda multisentrite ve metastaz nispeten sık görülmektedir bu nedenle fonksiyonel görüntüleme mutlaka yapılmalı ve olanaklar dahilinde ilk tercih 18F-fluorodihydroxy-phenylalanine (DOPA) PET, ikinci tercih ise Ga-68 DOTA-TATE PET/BT olmalıdır.
- Ailevi olgularda genetik danışmanlık ve mevcut mutasyonun sendromik özelliklerine göre yıllık tarama yapılması gereklidir.

Kaynaklar

1. Varshney N, Kebede AA, Owusu-Dapaah H, Lather J, Kaushik M, Bhullar JS. A review of Von Hippel-Lindau syndrome. Journal of Kidney Cancer and VHL. 2017;4(3):20.
2. Gläsker S, Neumann HPH, Koch CA, et al. Von Hippel-Lindau Disease. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. Endotext. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-.
3. Chittiboina P, Lonser RR. von Hippel-Lindau disease. Handbook of clinical neurology. 2015 Jan 1;132:139-56.
4. Lonser RR, Glenn GM, Walther M, Chew EY, Libutti SK, Linehan WM, Oldfield EH. von Hippel-Lindau disease. The Lancet. 2003 Jun 14;361(9374):2059-67.

Dirençli Hipertansiyon ile Prezente Conn Sendromu

Eren GÜRKAN

*Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı*



CK, 55 yaş, erkek, serbest meslek sahibi

Boy:178 cm, **Ağırlık:** 95 Kg, **VKİ:** 30 Kg/m²

Şikayeti: Baş ağrısı, denge bozukluğu, kan basıncı düzensizliği, horlama

Öyküsü: Bilinen 15 yıldır HT hastası. Eskiden ara ara kan basıncı yükselirken son 3 ay içerisinde sürekli yüksek seyrediyor. Valsartan/HCTZ 160/12,5 mg + Lercadipin 20 mg + Bisoprolol 5 mg 1x1 alıyor. Mevcut ilaçlara rağmen kan basıncı yüksek seyrediyor. Kardiyoloji polikliniğinde yapılan biyokimyasal değerlendirmesinde kreatinin: 0,67, Na⁺:145, K⁺:2,63 çıkması üzerine nefroloji polikliniğinde görülen hasta servise yatırılmıştı. Parenteral potasyum desteğine rağmen hipokalemi düzelmeyen hasta servis konsültasyonu sonrası kliniğimize devir alındı.

Fizik Muayene: Genel durum orta, şuur açık, kooperasyon normal. Kan basıncı sağ kol 160/95 mmHg. Kollar arasında basınç farkı yok. Baş boyun muayenesi doğal. KVS: kalp sesleri doğal, ek ses ve üfürüm yok. Solunum sistemi doğal. Batın muayenesinde özellik yok. Periferik nabızlar açık. Ödem yok.

Tablo 1. Laboratuvar verileri

Parametre	Sonuç	Referans aralık
Glukoz (mg/dL)	93	
Kreatinin (mg/dL)	0,67	
Potasyum (mmol/L)	2,63	
Sodyum (mmol/L)	145	
Ürik asit (mg/dL)	8,47	
ALT (U/L)	25	
AST (U/L)	22	
Albumin (g/dL)	4,69	
Kalsiyum (mg/dL)	10,3	
Fosfor (mg/dL)	3,9	
PTH (pg/ml)	35	
25 (OH) D (ng/mL)	13,3	
FT3 (pg/mL)	1,51	
FT4 (ng/dL)	4,07	
TSH (mIU/L)	2,25	
Tam kan sayımı	Normal	
TiT	Normal	
Kortizol (mcg/dL)	20,9	

Özgeçmiş: 15 yıllık HT mevcut. Son 3 aydır kontrolsüz hale gelmiş. Ek hastalık OSAS.

Soy geçmişi: Özellik yok

Başlangıç laboratuvar verileri Tablo 1'de.

Arter kan gazı: pH:7,50 HCO₃:35,6 CO₂:45 PO₂:80,4 (Metabolik Alkaloz)

EKG: Sinüs ritim, sol ventrikül hipertrofisi bulguları mevcut.

Renal Doppler USG: Normal

Ekokardiografi: EF'si normal. Kapak fonksiyonları doğal. Konsantrik sol ventrikül hipertrofisi mevcut.

24 saatlik idrarda K⁺ atılımı: 57 mmol/gün

Mevcut veriler dikkate alındığında, aşağıdaki kriterlerin birçoğunun var olduğu hastamızda primer hiperaldosteronizm araştırıldı.

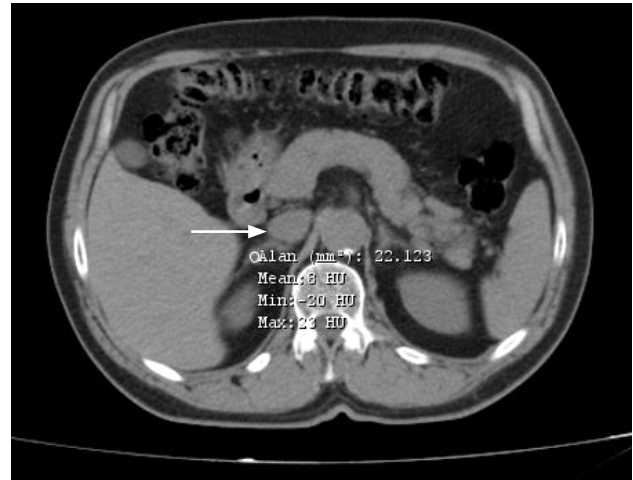
- Bir tanesi diüretik grubu olmak üzere 3 farklı antihipertansif ajanla kan basıncı kontrolü sağlanamayanlar
- Kan basıncı kontrolü için 4 veya daha fazla anti-hipertansif ilaç gereksinimi
- Hipertansiyon ve hipokalemi (spontan veya diüretikle indüklenen)
- Hipertansiyon ve adrenal insidentaloma
- Hipertansiyon ve uyku-apne hastalığı birlikteliği olanlar

4'lü Anti-HT ilaç kullanımına rağmen kan basıncı ve serum K⁺ düzeyi kontrol altına alınamayan hastadan mevcut ilaçlarını kullanırken tetkikleri istendi.

- İdrarda metanefrin: 31,9 mcg/gün, normetanefrin: 47 mcg/gün, 1 mg deksametazon sonrası kortizol: 0,64 mcg/dL, Aldosteron: 23,1 ng/dl, PRA: 0,32 ng/ml/saat. Hipokalemisi olan olgumuzda görüntüleme testine geçildi (Tablo 3).

Görüntüleme

• Üst Batın BT



Üst batın BT: Sağ sürrenalde lateral krus komşuluğunda 12 mm çapında 9 HU dansitede adenomla uyumlu görünüm izlenmektedir.

Yaş >35, adrenal adenom ve primer aldosteronimi düşündürülen klinik ve laboratuvar, sağ adrenal adenom varlığı nedeniyle adrenal venöz örnekleme (AVÖ) önerildi. Dış merkezde yapılan AVÖ sonucu Tablo 2'de görülmektedir.

Tablo 2. Adrenal venöz örnekleme sonuçları

Ven	Aldosteron (A) (40-315 pg/ml)	Kortizol (K)	A/K oranı
Sağ adrenal-1.dk	563	9,4	59,8
Sol adrenal-1.dk	1620	>119,6	13,5
Vena cava-1.dk	401,2	4	100,25
Sağ adrenal-4.dk	472	9,4	50,2
Sol adrenal-4.dk	1274	>119,6	10,6
Vena cava-4.dk	383	8	47,8
Sağ adrenal-8.dk	588	9,8	60
Sol adrenal-8.dk	1651	>119,6	13,8
Vena cava-8.dk	354	8	44,25

Sonuç

Sağ adrenal ven kateterizasyonu yetersiz, sağ adrenal vene en yakın yerden örnek alındı. Sol kateterizasyon yeterli. ACTH kullanılmayan örneklemede, sağ sol A/C oranları 1. dk 4,4; 4. dk 4,7 ; 8. dk 4,3 olarak bulunmuştur. Gerekli oran ≥ 2 olması nedeniyle sağ adrenal beze lateralizasyon mevcut.

- Adrenal venöz örnekleme hangi durumlarda yapılır?
- Sonuçları nasıl yorumlanır?

Endikasyonlar

Primer aldosteronizmlı olgularda cerrahi tedavi (tek taraflı adrenalectomi) kararı verilen hastalar için, BT taraması normale, iki taraflı anormallikler gösteriyorsa veya tek taraflı anormallik gösteriyorsa ancak hasta 35 yaşın üzerindeyse tek taraflı hastalığı doğrulamak için AVÖ'yü öneriliyor.

Tek taraflı adrenal makroadenom (>1 cm ve <2 cm) olan 35 yaşın altındaki hastalarda aldosteron salgılayan adenom ile karışabilecek fonksiyonel bir adrenal adenoma sahip olma ihtimalleri olmadığından AVÖ'ye genellikle ihtiyaç duyulmaz. Adrenokortikal nodüleritenin gelişimi kısmen ileri yaşın bir sonucudur.

AVÖ'yü önermeden önce dikkate alınması gereken diğer faktörler arasında cerrahi riski artırabilecek komorbid durumların varlığıdır. Aldosteron salgılayan adenom spontan hipokalemisi ve plazma aldosteronu belirgin yüksek (örn. >30 ng/dL) veya 24 saatlik idrar aldosteron düzeyi (örn. >30 mcg) olan hastalarda daha olasıdır.

Prosedür

Dikkat: Klinisyen her iki adrenal venin de başarılı bir şekilde örneklendiğinden emin olamıyorsa, AVÖ verileri klinik olarak faydalı değildir.

Uygun kateterizasyon değerlendirme için

Sürekli ACTH infüzyonu kullanılan ve kullanılmayan 2 farklı uygulama vardır. Adrenal venlerden ardışık örneklemeden 30 dakika önce ACTH infüzyonu başlanır ve prosedür boyunca saatte 50 mcg olarak devam edilir. ACTH uyarısı ile adrenal ven ile İVC kortizol oranı tipik olarak 10:1'den fazladır. Adrenal damarların başarıyla kateterize edildiğinden emin olmak için oranın en az 5:1 olması gereklidir.

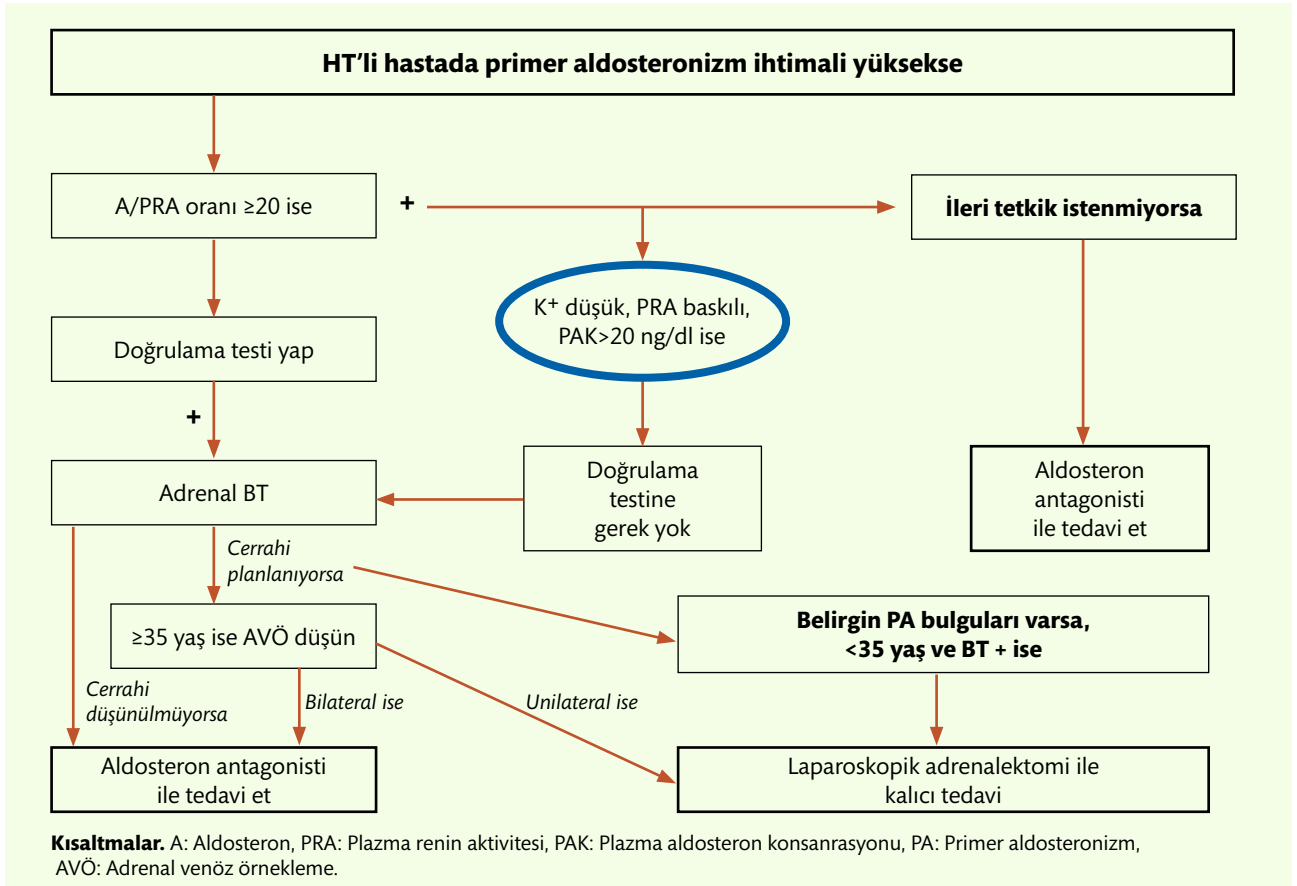
ACTH uyarısı kullanılmayan olgularda uygun kateterizasyon değerlendirme için adrenal ven / v.cava inferiordan alınan kortizol oranı $\geq 3/1$ olmalı.

Lateralizasyon değerlendirme için

ACTH uyarısı olmaksızın, aldosteron hipersekresyonu olan adrenal bezdeki ölçülen aldosteron (A) /kortizol (C) oranının, normal sekresyon olan bezdeki A/C oranının en az 2 katı olması bekleniyor. ACTH uyarısında ise >4 katı olmalı. <3 ise bilateral hiperplazi, 3-4 gri zon.

Sağ lateralizasyon tespit edilen hastaya laparoskopik sağ adrenaektomi op. önerildi.

Tablo 3. Primer hiperaldosteronizm ihtimali yüksek hastada tanı algoritması



Patoloji

Adrenokortikal adenom

Post op 4. gün Kreatinin: 0,9, Na: 141, K: 4,8, Kortizol: 20,7, TİT: N

Önce oral K⁺ desteği azaltılarak kesildi. Anti-HT ilaçlarında önce diüretikleri kesildi. Sonra ARB dozları giderek azaltıldı. Valsartan 80 mg + lercadipin 10 mg düşürüldü. Bu dozlarla devam edildi. Kan basıncı regüle seyretti. Kreatinin: 0,81, Na: 137, K: 4,8, TİT: N.3 ay sonra kan basıncı regüle ve rutinlerinde değişim olmamıştı. Hastamız bu süreçte 11 kg zayıflayarak ağırlığı 84 kg olmuştu.

Teşekkür

Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Girişimsel Radyoloji Ünitesine Adrenal venöz örnekleme için teşekkür ederiz.

Kaynaklar

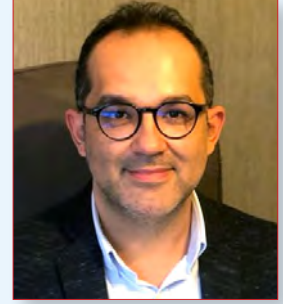
1. Monticone S, D'Ascenzo F, Moretti C, Williams TA, Veglio F, Gaita F, Mulatero P. Cardiovascular events and target organ damage in primary aldosteronism compared with essential hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018 Jan;6(1):41-50.
2. Lim V, Guo Q, Grant CS, Thompson GB, Richards ML, Farley DR, Young WF Jr. Accuracy of adrenal imaging and adrenal venous sampling in predicting surgical cure of primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Aug;99(8):2712-9.
3. Rossi GP, Auchus RJ, Brown M, Lenders JW, Naruse M, Plouin PF, Satoh F, Young WF Jr. An expert consensus statement on use of adrenal vein sampling for the subtyping of primary aldosteronism. *Hypertension.* 2014 Jan;63(1):151-60.
4. Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H, Stowasser M, Young WF Jr. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 May;101(5):1889-916.

Primer Adrenal Lenfoma



Zehra ERDEMİR, Mustafa ÜNÜBOL

*Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma
Hastalıkları Bilim Dalı*



Olgu: 74 yaşında kadın hasta, Kuşadası-Aydın, evli, ev hanımı

Şikayet: Öksürük

Öykü: Yaklaşık 1 aydır kuru öksürük yakınması mevcut. Ateş ve balgam eşlik etmiyor. Bu yakınmalar ile göğüs hastalıkları tarafından istenmiş olan toraks bilgisayarlı tomografi (BT)'sinde sürrenalde nodul saptanması üzerine hasta endokrinolojiye yönlendirilmiş.

Öz geçmişi: Ek hastalık ya da ilaç kullanımı yok. Alkol ve sigara kullanmıyor.

Soygeçmiş: Önemli özellik yok.

Fizik muayene: Patolojik muayene bulgusu saptanmadı.

Laboratuvar

Böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, tam kan sayımı, LDH, sedimantasyon, TSH, serbest T4, açlık glukoz değerleri normal saptandı.

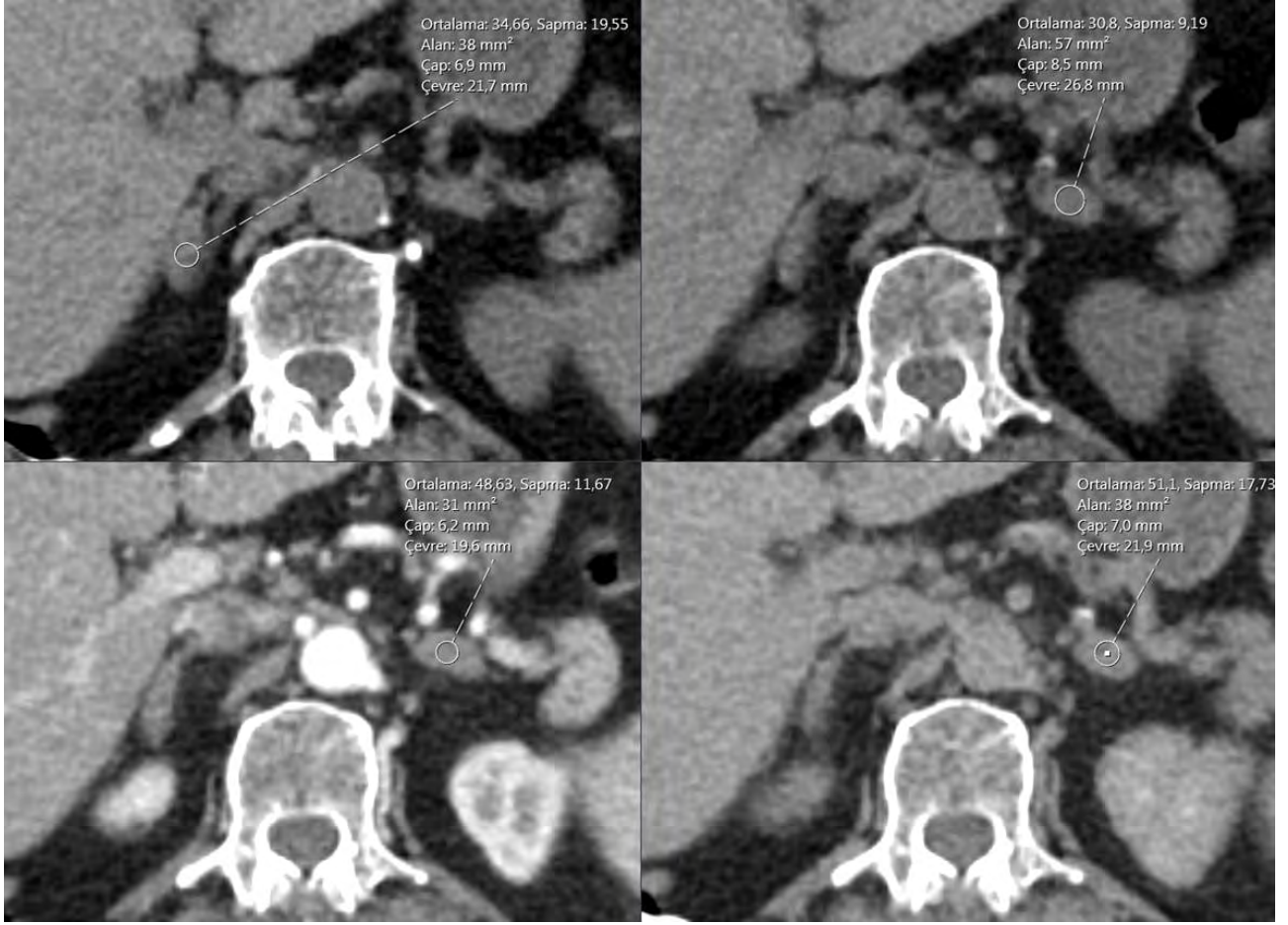
Tablo 1. Laboratuvar

Parametre	Sonuç
Bazal kortizol	12 mcg/dL
1 mg deksametazon supresyon testi	1,8 mcg/dL
Aldosteron	12 ng/dL
Plazma Renin Aktivitesi (PRA)	2 ng/mL/h
Aldosteron/PRA	<20
17 hidroksi progesteron	0,3 ng/mL
24 saat idrarda metanefrin (0-261 mcg/gün)	190 mcg
24 saat idrarda normetanefrin (0-521 mcg/gün)	230 mcg

Görüntüleme

7/9/2020 Sürrenal BT (Şekil 1)

- Sol sürrenal bezde;
 - Gövde kesiminde 10 mm çapında
 - Absolu ve relative washout değeri indeterminal aralıkta
 - Lateral krusunda 8 mm diffüz kalınlaşma



Şekil 1. Kontrastlı Sürrenal BT

- Sağ sürrenal bezde;
 - Lateral krusunda 5 mm diffüz kalınlaşma

Hastadan sürrenal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) istendi. Ancak hastanın, Covid-19 pandemisi nedeni ile istenmiş olan tetkikini hastaneye gelmek istemediği için yaptırmadığı öğrenildi. Yaklaşık 6 ay sonra ateş yüksekliği, bulantı-kusma, halsizlik ve genel durumunda düşüklük şikayetleri ile hasta acil servise başvurdu.

Fizik Muayene

Vücut ısısı: 39 C

Kan Basıncı: 70/40 mmHg

Kalp tepe atımı: 112/dk

Dil kuru

Batın hassas, defans ve rebaund yok

Ense sertliği yok, enfeksiyon odağı yok

Ek patolojik muayene bulgusu yok

Tablo 2. Laboratuvar

Tam kan sayımı (Hb/lökosit/trombosit)	9,9 gr/dl/13 bin/105,10 ³
CRP	120 mg/L
Sedimentasyon	90 mm/h
Üre mg/dl	40 mg/dL
Cr	1.2 mg/dL
ALT	50 U/L
AST	57 U/L
Sodyum	134 mmol/L
Potasyum	4 mEq/L
08:00 kortizol değeri	2,3 µg/dL
ACTH (1 mcg) uyarı testi	Pik kortizol yanıtı: 2,2 µg/dL
ACTH	347 pg/mL



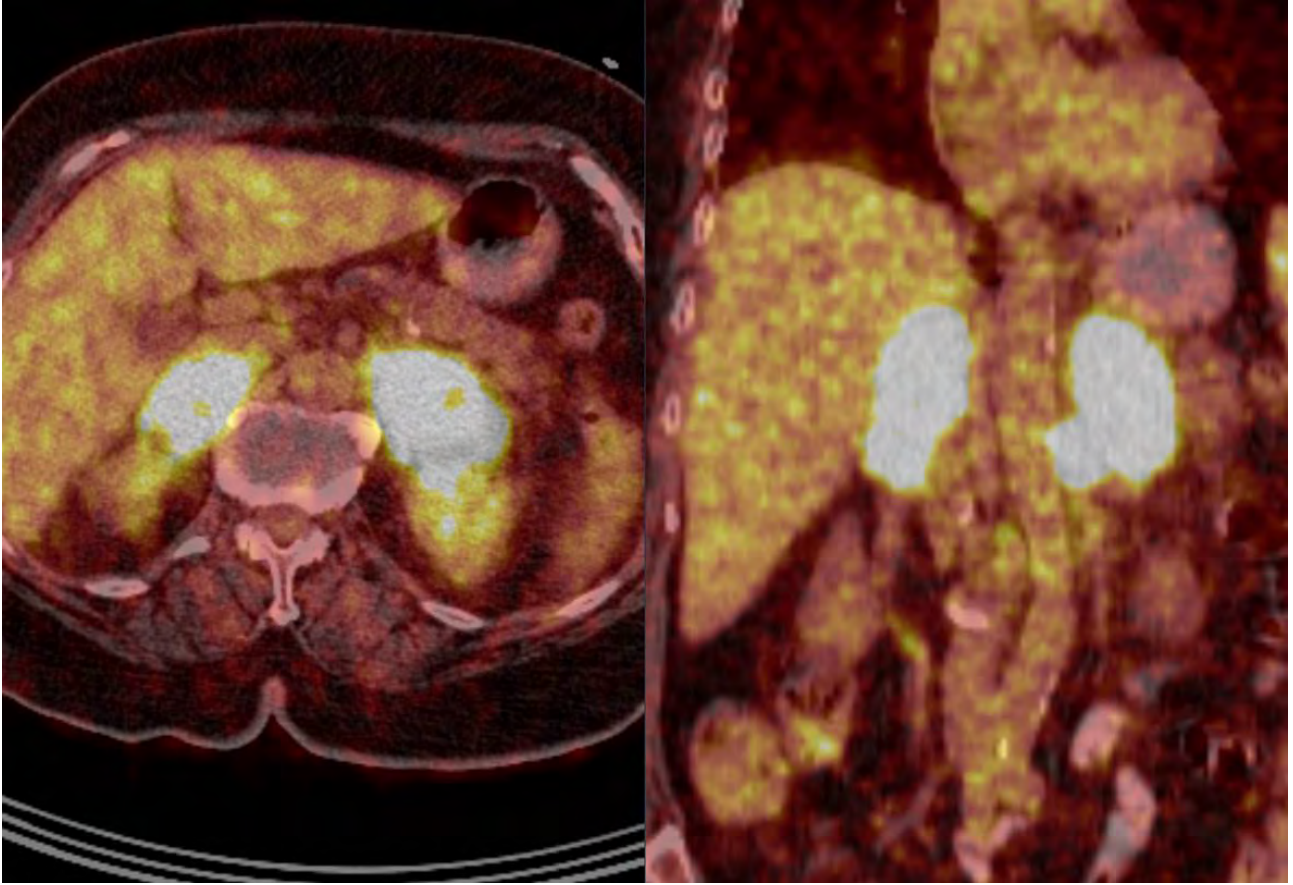
Şekil 2. Kontrastlı Sürenal BT

Abdomen BT (17/3/2021) (Şekil 2)

- Sağ sürenal bezde;
 - 57x34 mm boyutunda hipodens lezyon
- Sol sürenal bezde;
 - 50x39 mm boyutunda hipodens lezyon
- Giderek artan kontrast paterni göstermesi nedeni ile washout hesaplanamadı.

Hastadan F-18 fluoro-2-deoksi-glikoz (FDG) pozitron emisyon tomografi/BT (PET/BT) istendi. (Şekil 3) PET BT'de;

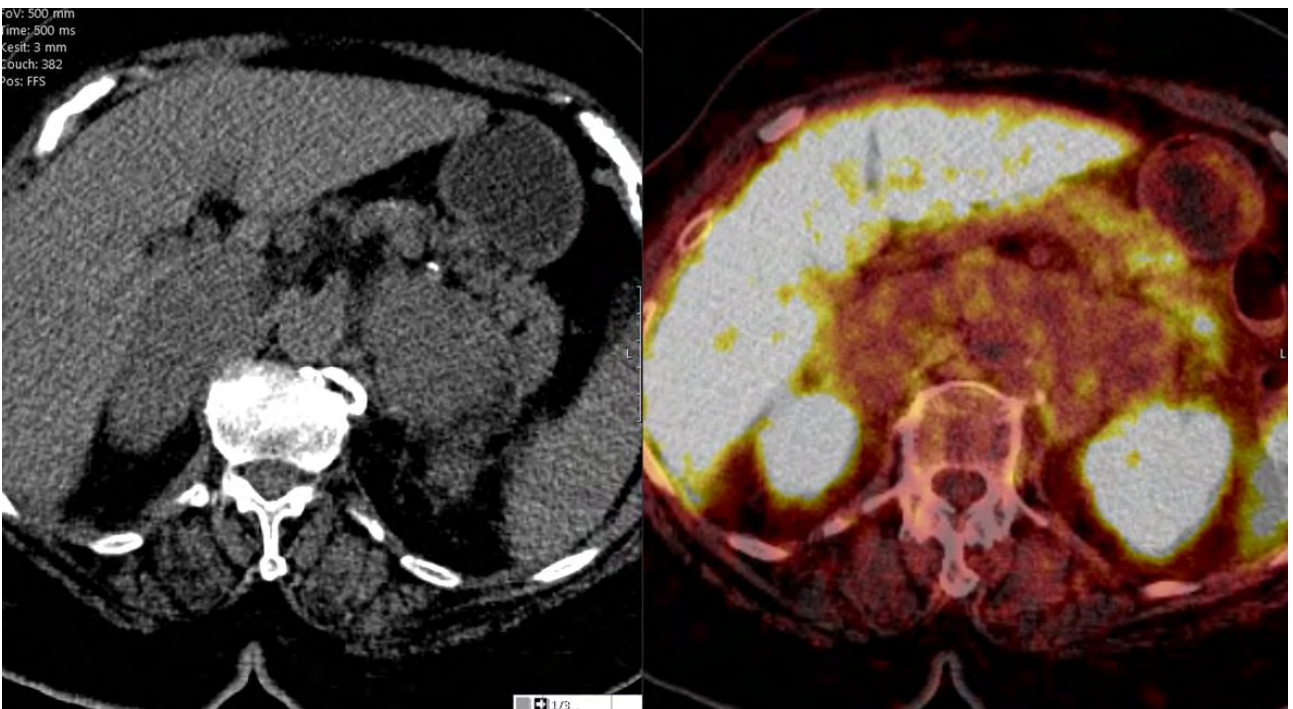
- Sağ akciğer orta lobda 1,2x0,8 cm nodülde artmış FDG tutulumu (SUV max: 5,2)
- Sol aksillerde kısa aksı 0,9 cm lenf nodlarında artmış FDG tutulumu (SUV max: 5,6)
- Sağ sürenalde 7,0x3,0 cm, sol sürenalde 7,3x5,2 cm kitle lezyonlarında patolojik FDG tutulumu (SUV max: 34,2)
- Sol paraaortik 2,4x1,6 cm nodüler yumuşak doku dansitesinde artmış FDG tutulumu (SUV max: 31,2) saptandı.



Şekil 3. Onkolojik PET-BT

Hastanın çekilen Ga-68 işaretli PET BT'sinde sol supra ve infraklavikular, aksiller ve retroperitoneal multipl lenf nodları hafif düzeyde somatostatin

ekspresyonu göstermekteydi. Ayrıca bilateral sürrenal kitle lezyonları mevcut olup bu kitleler somatostatin reseptör eksprese etmiyordu (Şekil 4).



Şekil 4. Ga-68 işaretli PET BT

FDG PET-BT'de sürrenal bezde tutulum olup Ga-68 ile işaretli PET BT'de sürrenal bezde tutulum olmaması nedeni ile hematolojik malignite-lenfoma ön tanıda düşünüldü. Aksiller lenf nodundan biyopsi yapılmasına karar verildi. Aksiller lenf nodu eksizyonel biyopsi patolojisi:” Diffüz büyük B hücreli lenfoma (germinal merkez dışı kökenli)”

olarak raporlandı. Hasta adrenal yetmezlik replasman tedavisine devam edilerek hematolojiye devredildi. İlk kür kemoterapi sonrası nötropenik ateş gelişti. Genel durumu kötüleşen hastada lenfomanın kranial tutulumu nedeni ile beyin ödemi gelişti. Hasta tedavinin 1. ayında kaybedildi.

Tartışma

Adrenal insidentalomalar (Aİ) genellikle başka nedenlerle çekilen görüntüleme yöntemleri sırasında tesadüfen saptanırlar. Sıklıkları gün geçtikçe artmaktadır. Aİ'ler bilateral olarak da saptanabilmektedir. Bilateral adrenal insidentaloma prevalansı %0,3-0,6'dır. Yapılan çalışmalarda adrenal insidentalomaların yaklaşık %15'inin bilateral olduğu bildirilmiştir. Bilateral Aİ saptandığında tek taraflı lezyonlarda olduğu gibi fonksiyonel olup olmamaları ve malignite açısından değerlendirmeleri yapılmalıdır. Bilateral adrenal kitle yapan nedenler tabloda verilmiştir (Tablo 3). Bilateral adrenal kitlelerin olduğu 18 hastayı içeren bir vaka serisinde; 6 hasta feokromositoma, 4 hasta primer adrenal lenfoma, 4 hasta nonfonksiyone kortikal adenom, 2 hasta sürrenale metastaz, 1 hasta primer hiperaldosteronizm, 1 hasta da cushing sendromu tanısı almıştır. 208 adrenal insidentaloma hastasının değerlendirildiği bir çalışmada; 36 hastada (%17,31) bilateral Aİ saptanmıştır. 208 hastanın %9'unda adrenal metastaz saptanırken, metastaz olan 19 hastanın 10'unda Aİ bilateral olarak bildirilmiştir. Bu seride bilateral sürrenal insidentaloma saptanan hastaların %27,8'inde etyolojide adrenal metastaz yer almaktadır.

Primer adrenal lenfomalar, lenfomalar içinde çok nadir görülen bir gruptur. Literatürde yaklaşık 250 vaka bildirimine mevcuttur. En yaygın alt tipi diffüz büyük B hücreli lenfomadır ve prognozu çok kötüdür. 1 yıllık sağkalım oranları yaklaşık %17,5 olarak bildirilmiştir. Fransa'da adrenal lenfomalı 28 hastadan oluşan bir kohortta; bilateral adrenal lenfoma prevalansının %71 olduğu, bilateral lenfomalı 11 hastanın 8'inde (%73) adrenal yetmezlik geliştiği görülmüştür. Adrenal beze metastaz ya da lenfoma dışında primer adrenal kaynaklı malignitelerde addison hastalığı gelişmesi nadir bir durumdur. Ancak lenfomalarda bu durum farklıdır. Primer adrenal lenfomalarda %50'den fazla adrenal yetmezlik geliştiği bildirilmiştir.⁵ Primer adrenal lenfomalarla ilgili literatürde 4-17 cm'e kadar kitle boyutu bildirilmiştir ve bu çalışmalarda adrenal yetmezlik gelişimi ile kitle boyutu arasında korelasyon saptanmamıştır. Bu nedenle primer adrenal lenfomalarda boyuttan bağımsız olarak adrenal yetmezlik açısından tanı anında değerlendirme yapılmalıdır. Lenfomaya bağlı B semptomları ile adrenal yetmezlik kliniği benzer olabileceği için bu hastalarda kilo kaybı, ateş yüksekliği, halsizlik gibi semptomları malignite kaynaklı olarak değerlendirmeden önce adrenal yetmezlik açısından tetkik yapılması hayati önem taşımaktadır. Adrenal lenfoma düşünülen olgularda tanı için biyopsi önerilmektedir. Adrenal kitlelere yapılacak biyopsi işlemi öncesi feokromasitoma ekarte edilmelidir.

Sonuç olarak, bilateral adrenal insidentaloma saptanan olgularda nadir görülse de adrenal lenfoma mutlaka akılda tutulması gereken bir tanı olmalıdır.

Tablo 3. Bilateral adrenal insidentaloma ayırıcı tanısında en sık nedenler

Ekstra adrenal lezyonlar

Pankreas, dalak, böbrek lezyonları
Teknik artefaktlar

Adrenal lezyon

Adrenal tümör ve hiperplazi
Bilateral makronoduler adrenal hiperplazi
Adenom
Feokromasitoma
Adrenal karsinom
Konjenital adrenal hiperplazi
ACTH bağımlı hiperplazi

Adrenal dışı tümör

Lenfoma
Metastaz
Myolipom

Enfeksiyon

Tüberküloz
Histoplazmozis
Blastomikozis

İnfiltratif

Amiloidoz

Adrenal hemoraji

Kaynaklar

1. Young WF Jr. Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass. New England Journal of Medicine 2007 356 601–610.
2. Patrova J, Jarocka I, Wahrenberg H & Falhammar H. Clinical outcomes in adrenal incidentaloma: experience from one center. Endocrine Practice 2015 21 870–877. 7.
3. Zhou J, Ye D, Wu M, Zheng F, Wu F, Wang Z, Li H, et al. Bilateral adrenal tumor: causes and clinical features in eighteen cases. (1573–2584).
4. Kasperlik-Zeluska AA, Rosłonowska E, Słowinska-Srzednicka J, et al. Incidentally discovered adrenal mass (incidentaloma): investigation and management of 208 patients. Clin Endocrinol (Oxf) 1997; 46:29.
5. Majidi F, Martino S, Haase M, Chortis V, Arlt W, Ronchi CL, et al. . Multicenter case series of primary adrenal lymphoma (PAL). Blood 2017;130:1562–2.
6. Laurent C, Casasnovas O, Martin L, Chauchet A, Ghesquieres H, Aussedat G, Fornecker LM, Bologna S, Borot S, K et al. Adrenal lymphoma: presentation, management and prognosis. Queensland Journal of Medicine 2017 110 103–109.
7. Kacem K, Zriba S, Lakhil RB, Bouteraa W, Aissaoui L, Amor RB, Abdennebi YB, Ali ZB, Abid HB, Meddeb B. Primary adrenal lymphoma. Turk J Haematol. 2014;31:188–191.
8. Wang J, Sun NC, Renslo R, Chuang CC, Tabbarah HJ, Barajas L, French SW. Clinically silent primary adrenal lymphoma: A case report and review of the literature. Am J Hematol. 1998;58:13.

Konjenital Adrenal Hiperplazi ve İnfertilite



**Gülay ŞİMŞEK BAĞIR, Filiz HAYDARDEDEOĞLU,
Melek Eda ERTÖRER**

*Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve
Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı,
Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Hastanesi*



Olgu: 36 yaşında, kadın hasta

Şikâyeti: Çocuk sahibi olamama

Özgeçmiş: İlk adet yaşı; 15, o dönemden beri adetler düzensiz (oligomenore)

- 26 yaşında iken labial füzyon operasyonu (perinoplasti / operasyon notunda; kliteromegali ve labia majorlerde klitoris altına kadar füzyon hali)

- Anne ile baba akraba, eşi akrabası değil

İlaçlar: Yok

Alışkanlıkları: Sigara, alkol kullanmıyor

Soygeçmiş: Özellik yok

Fizik Muayane: Kan Basıncı: 120/70 mm Hg, Boy: 151cm, kilo: 63,2 kg

- Baş-boyun: Tiroid nonpalpabl, LAP yok
- Kardiyak mua: Ritmik, normokardik
- Solunum Sistemi: Doğal
- Abdominal mua: Doğal
- Dış genitali bakıda normal ve aşıkâr tüylenme izlenmedi.

Hormon Biyokimyası

FSH: 3,96 mIU/mL (1,37-9,9)

LH: 1,43 mIU/mL (1,68-15)

Estradiol (E2): 110 pg/mL (30-119)

Progesteron: 32,6 ng/mL (0,15-1,4)

17 OH-P: 55,6 ng/mL (0,11-1,08)

Tablo 1. Laboratuvar bulguları

Parametre	Sonuç
Glukoz	87 mg/dL (74-106)
Serum cr	0,71 mg/dL (0,7-1,3)
Na	137 mmol/L (136-145)
K	4,6 mmol/L (3,5-5,1)
Kortizol*	2,7 mcg/dL (4,3-22,4)
PRA	4,1 ng/mL/saat (0,2-1,6)
Total testosteron	2,7 ng/mL (0,14-0,53)
Progesteron	32,6 ng/mL (0,15-0,3)
17 OH-P	55,6 ng/dL (0,11-1,08)
DHEA-S	535 mcg/dL (35-430)
Androstenedion	2,87 mcg/L (0,9-3)
TSH	2,1 uIU/mL (0,4-4,67)
free T4	15,2 pmol/L (11,5-22,7)
Prolaktin	8,5 ng/mL (2,8-29,2)

PRA: Plasma renin aktivitesi, 17-OHP: 17-Hidroksiprogesteron, *Sabah erken saatte (08:00-09:00) kortizol

Görüntüleme

Tüm Batın BT: Bilateral sürrenal noduler hiperplazi izlendi.

Tüm Batın MR: Uterus, her iki over normal lokalizasyonunda izlendi.

Sorunlar: Adet düzensizliği, infertilite, labial füzyon operasyonu, boy kısalığı olan hastada laboratuvar bulguları 21 alfa hidroksilaz eksikliğine bağlı klasik konjenital adrenal hiperplazi (KAH) ile uyumlu idi.

- ↓ Serum kortizol
- ↑ Total testosteron
- ↑ 17-OH progesteron
- ↑ Progesteron
- ↓↓↓
- 21 OH Eksikliği KAH

Yapılan genetik analiz sonucunda hastada CYP21A2 - HOMOZİGOT mutasyonu (c.518T>A (p.I173N) (p.I173Asn) saptandı.

Anne ve babanın ise heterozigot taşıyıcı oldukları saptandı.

Klinik izlem: 21alfa hidroksilaz eksikliği olan klasik KAH'lı fertilitte isteği olan hastamıza; metil prednizolon 4 mg/gün, fludrokortizon 50 mcg/gün başlandı. Üç aylık tedavi ile progesteron düzeyi 9.0 ng/ml (0,15-0,3)'a geriledi sonrasında spontan mensturasyon başladı. Takipte prednol 4 mg+ 4 mg+ 8 mg yapıldı. Progesteron düzeyi 2,7 ng/ml'a geriledi. Bu süreçte eşinin genetik profili de normal olarak raporlanan hastanın takibi kliniğimizde devam etmektedir.

Konjenital adrenal hiperplazili hastalarda glukokortikoidler (GKK); hipokortizolemi tedavisi, CRH-ACTH aks stimülasyonunu düzenleyerek adrenal androjen üretimini azaltılması, fertilitenin sağlanması (**foliküler faz progesteron-0,6 ng/mL = 2 nmol/L, 17OH-P < (değişken) 8,0 ng/ml and andostenodion -N**), erken gebelik kaybını engelleyebilmek ve gebelik devamını sağlayabilmek amacı ile kullanılır. Hastalarda kullanılan GKK'ler hidrokortizon, prednisolon ve deksametazondur. Fertilitte sağlanmasında genellikle hidrokortizon veya prednisolon tercih edilir.

Konjenital Adrenal Hiperplazi

- Adrenal kortekste kortizol biyosentezi için gerekli enzimlerin aktivitesinde tam kayıp veya ciddi azalma ile karakterize, otozomal resesif genetik hastalıklardan birisidir. En sık görülen formu 21 α -hidroksilaz enzim eksikliğidir.
- (21 α -hidroksilaz; progesteron - deoksikortikosteron (DOC), 17-Hidroksiprogesteron (17-OHP) - 11-deoksikortizol dönüşümünü sağlayan enzimdir).
 - ♦ 21 α -hidroksilaz enzim eksikliği: Kortizol ve aldosteron sentezi azalır ve bilateral adrenal hiperplazi (artmış ACTH aktivitesi sonucu) gelişir. Progesteron ve 17 OH-P bloke olan alandan itibaren androjen sentez yolağına akumule olur.
 - ♦ 21 alfa hidroksilaz eksikliğinin 3 tipi vardır.
- Klasik tuz kaybettiren veya ciddi virilizan KAH: Ambiguous genitalya (temel özellik), yenidoğanda ciddi tuz kaybı ile giden form.
- Basit virilizan tip
- Non-klasik tip (NKAH)- ılımlı non-klasik form: Ambiguous genitalyanın bulunmadığı daha hafif bir formdur, genellikle yaşamın ileri evrelerinde ortaya çıkar veya asemptomatik kalırlar. Bozulmuş kortizol sentezi genellikle addison krizine neden olmaz)

- ◆ Hastalarda prematur pubarş, hiperandrojenizm bulguları (orta-ağır), infertilite (menstrual bozukluk, kronik anovulasyon ve anatomik deformiteler nedeni ile), irregüler menstrual sikluslar (oligomenore..) ve kardiyovasküler ve metabolik komorbiditeler (suprafizyolojik dozda GKK kullanımı, uzun dönem artmış adrenal androjen maruziyeti nedeni ile) izlenir.
- ◆ Tedavide amaç eksik hormonların yerine konması ile neonatal tuz kaybı ve adrenal krizin önlenmesi, adrenal androjen sentezinin azaltılmasıdır. Kadın hastada ise düzenli menstrual siklusların sağlanması, hirsutizm ve akne progresyonunun yavaşlatılması ve fertilitenin sağlanması hedeflenir.

Kaynaklar

1. Karlsson L, et al. Novel non-classic CYP21A2 variants, including combined alleles, identified in patients with congenital adrenal hyperplasia. Clin Biochem. 2019
2. Van der Grinter Hlc, et al. Congenital Adrenal Hyperplasia—Current Insights in Pathophysiology, Diagnostics, and Management. Endocrine Reviews, 2022
3. Schröder M, et al. Novel treatments for congenital adrenal hyperplasia. Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders, 2022

Nadir Rastlanılan Hipergonadotropik Hipogonadizm; 17 alfa Hidroksilaz Eksikliğine Bağlı Konjenital Adrenal Hiperplazi Olgusu



Fulya ODABAŞ, Gamze AKKUŞ

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı



Olgu: 22 yaşında, kadın hasta, şehir dışında yaşıyor, çalışmıyor

Şikayet: halsizlik ve tansiyon yüksekliği

Hikaye: 16 yaşında pubertenin başlamaması ile hipergonadotropik hipogonadizm tanısı almış. Karyotip analizi 46,XX olarak saptanmış. Uterus hipoplazik ve overler izlenememiş. E2+progesteron kombine hormon replasman tedavisi başlanmış. Menstruasyon sağlanmış.

20 yaşında yüzde ödem ve tansiyon yüksekliği sebebi ile doktor başvuruları olmuş. Dış merkezde hipokalemi sebebiyle kalınor tedavisi de verilmiş.

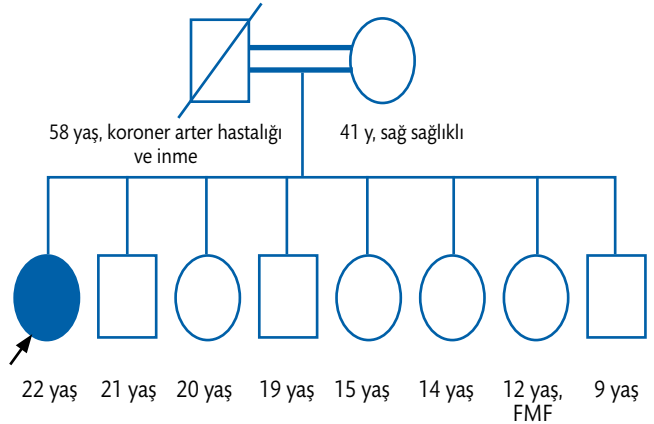
Öz Geçmiş: Normal vajinal yolla termde doğmuş. 14 yaş ovarian yetmezlik, 2017 anevrizmal kemik kist operasyonu.

Kullanmakta Olduğu İlaçlar: Kalınor

Alışkanlıkları: Sigara ve alkol kullanmıyor.

Soygeçmiş: Baba 58 y, kah ve karotis arter stenozuna sekonder inme ile exitus o dönemde gelişen ciddi hipokalemi.

Kardeşler: Üç erkek 4 kız sağ sağlıklı, 12y/k 1 yıldır FMF+ perikardial effüzyon+ takiplerinde hipokalemi mevcut.



Fizik Muayene: Boy: 174 cm, Kilo: 84 kg, BMI: 27,8 kg/m², Kan basıncı: 140/80 mmHg, Nabız: 75/dk ritmik

Dış genital kadın cinsiyet ile uyumlu

Tanner evrelemesi meme:2 pubik ve aksiller kıllanma 1

Önokoid görünümde

Miyopati bulguları izlendi.

Diğer sistemlerin muayenesi doğal

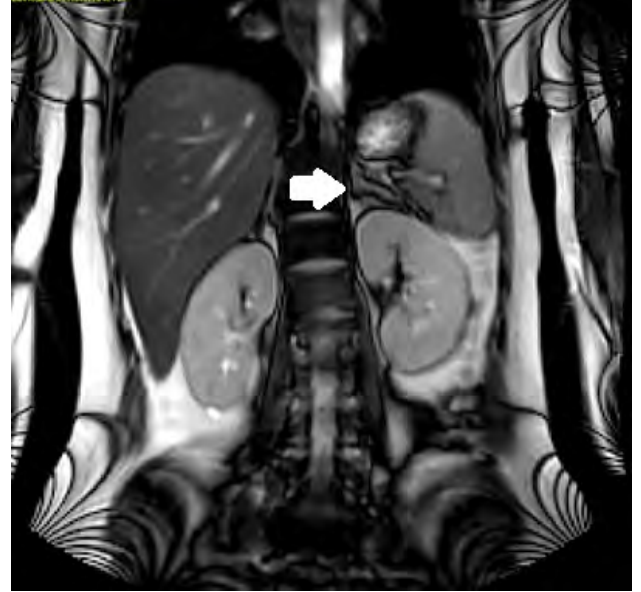
Laboratuvar Bulguları

Tablo 1. Hormon ve serum biyokimyası

Biyokimya değerleri	
Parametre	Sonuç
WBC (10 ³ /mL)	8400
HB (g/dl)	13,4
PLT (10 ³ /mL)	202000
ALT (U/L)	44
CK (U/L)	1296
Glukoz (mg/dL)	87
BUN (mg/dL)	16,5
Kreatinin (mg/dL)	0,69
GFR (mL/dk/1,73 m ²)	124
K (mmol/L)	3,4
Na (mmol/L)	144
Hormon profili	
ACTH (pg/mL)	87
Kortizol (µg/dL)	0,45
DHEAS (µg/dL)	1,4
Total testosteron (ng/mL)	0
Prolaktin (ng/mL)	9,92
FSH (mIU/mL)	81,41
LH (mIU/mL)	29,61
Estradiol (pg/mL)	<15
TSH (mIU/L)	4,19
sT4 (rg/dL)	0,97
Aldosteron (pg/mL)	228,2
Renin plazma aktivitesi (ng/mL/hr)	0,77
17-OH (ng/mL)	1,518
Androstenedion (ng/mL)	2,57
n-Deoksikortizol (ng/mL)	2,55
Metanefrin Normetanefrin	Normal

Görüntüleme

• Batın MR



Şekil 1. Batın MR görüntüleri. Sol surrenal bezde lateral bacadaki nodülerite şeklinde en geniş yerinde 1,5 cm ulaşan kalınlaşma izlendi.

DEXA: Femur total BMD: 0,678 T: -2,2 Z:-2,2 Lomber L1-L4:0,747 T:-2,7 Z:-2 osteoporoz ile uyumlu bulundu.

Klinik Gidiş

Hipogonadizm sebebiyle aldığı hormon replasman tedavisine devam edildi. Osteoporozu olan hastaya Ca ve D vitamin desteği sağlandı.

Tıbbi genetikten hipogonadizm ve konjenital hiperplazi ön tanılarımız için mutasyon analizi istendi (Şekil 2).

Hastamıza 17 alfa hidroksilaz eksikliği tanısıyla deltacortil 5 mg başlandı.

Uterus ve overleri görüntülemeyen hastanın hipogonadizmi MCM9 ve IGSF10 geninde saptanan mutasyon ile ilişkilendirildi. Normotansif seyreden hastanın oral potasyum replasman ihtiyacı kalmadı.

Refere Edilen Hekim/ Kurum:	ÇÜTF Balcalı Hastanesi		
Materyal Türü:	Periferik Kan		
Araştırılan Genler ve Yapılan Çalışmalar:	Yeni nesil dizileme yöntemi (Illumina MiSeq/NextSeq 550) ile <i>CYP21A2</i> , <i>CYP11B1</i> , <i>CYP11B2</i> , <i>HSD3B2</i> , <i>CYP17A1</i> , <i>STAR</i> , <i>POR</i> ve <i>CDKN1A</i> genleri çalışılmıştır (Tüm kodlayan bölgeler ve ekzon intron bağlantı noktaları)		
Sonuç:	Gen	Nükleotid Değişimi	Amino Asit Değişimi
Klinik Anlamı Olan Varyantlar:	<i>CYP17A1</i>	-	-
Yorum: Yapılan çalışmalarda hastada <i>CYP17A1</i> geninde ekzon 1-6'da homozigot delesyon saptanmıştır. Hastaya aile taraması yapılması ve genetik danışmanlık verilmesi önerilir.			

Refere Edilen Hekim/ Kurum:	ÇÜTF Balcalı Hastanesi		
Materyal Türü:	Periferik Kan		
Araştırılan Genler ve Yapılan Çalışmalar:	Yeni nesil dizileme yöntemi (Illumina MiSeq/NextSeq 550) ile <i>SOHLH1</i> , <i>MCM9</i> , <i>SRY</i> , <i>SRA1</i> , <i>FOXL2</i> , <i>DMRT2</i> , <i>SF1</i> , <i>PROK2</i> , <i>KAL1</i> , <i>WT1</i> , <i>HS6ST1</i> , <i>FGFR1</i> , <i>DMRT1</i> , <i>PROKR2</i> , <i>DCAF17</i> , <i>GNRH1</i> , <i>GNRHR</i> , <i>KISS1</i> , <i>TAC3</i> , <i>TACR3</i> , <i>LHCGR</i> , <i>MCM8</i> , <i>RSP01</i> , <i>WNT4</i> , <i>CBX2</i> , <i>FHR</i> , <i>BMP15</i> , <i>IGSF10</i> ve <i>KISS1R</i> genleri çalışılmıştır (Tüm kodlayan bölgeler ve ekzon intron bağlantı noktaları)		
Sonuç:	Gen	Nükleotid Değişimi	Amino Asit Değişimi
Klinik Anlamı Olan Varyantlar:	<i>MCM9</i>	c.911A>G (Heterozigot)	p.N304S
	<i>IGSF10</i>	c.7511 dupA (Heterozigot)	p.Y2504*
Yorum: Yapılan çalışmalarda hastada <i>MCM9</i> geninde c.911A>G (p.N304S) varyantı heterozigot olarak tespit edilmiştir. Tespit edilen bu varyant daha önce tanımlanmış olup literatürde Ovarian Disgenesis 4 ilişkilendirilmiştir. Ancak bu varyant heterozigot olarak tespit edildiğinden hasta bu gen açısından taşıyıcı olarak değerlendirilmiştir.			
Ayrıca hastada <i>IGSF10</i> geninde c.7511dupA (p.Y2504*) varyantı heterozigot olarak tespit edilmiştir. Tespit edilen bu varyant daha önce tanımlanmamış yeni bir varyant olup klinik önemi bilinmemektedir. <i>IGSF10</i> geni literatürde Pubertede Gecikme ile ilişkilendirilmiştir.			
Hastaya aile taraması yapılması ve genetik danışmanlık verilmesi önerilir.			

Şekil 2. Tıbbi genetik konsültasyon sonuçları

Konjenital Adrenal Hiperplazi (KAH)

- Konjenital adrenal hiperplazi (KAH), en sık görülen (klasik tipi; 1:16.000-nonklasik tipi 1:600 doğum) genetik hastalıklardan birisidir ve otozomal resesif kalıtılır. Hastalık, kolesterolde kortizol biyosentezine kadar olan biyokimyasal süreçte gerekli 5 enzimden birinin eksikliği sonucu meydana gelir.
- Kortizol biyosentezindeki eksiklik (hafif-orta veya ciddi) sonucu ACTH sekresyonu artmakta ve adrenal bezlerin hiperplazisi ve biriken ara ürünlerin (ara hormonların) diğer steroid hormon sentez yollarına kayması sonucu farklı klinik tablolar ile karşımıza çıkmaktadır.
- En sık görülen iki enzim eksikliği 21 hidroksilaz (vakaların %90'ı) ve 11 beta hidroksilaz (vakaların %5'i) eksikliğidir.
- CYP17A1 enzimi hem 17 α -hidroksilaz hem de 17-20 liyaz aktivitesi taşımaktadır.
- 17 α Hidroksilaz (OH) eksikliği pediatri yaş grubundan ziyade erişkin dönemde ortaya çıkan konjenital adrenal hiperplazi subtipidir. Tahmini görülme sıklığı 1/50.000'dir.
- 17-OH eksikliğinde hem adrenal hem gonadal fonksiyonlar etkilenir. Erkeklerde seksüel gelişim anomalisi, XX fetuslarda primer amenore ve sekonder sex karakterlerinin gelişmemesi vardır.
- Deoksikortikosteron artışı sodyum tutulumu, hipertansiyon ve hipokalemiye yol açarken kortikosteron (glukokortikoid aktivitesi nedeniyle) kortizol olmasa da hastaları adrenal krizden korumaktadır (1).
- 17 α -hidroksilaz/17,20-liyaz eksikliği tanısı klinik, biyokimyasal ve moleküler özelliklere dayanır. Bununla birlikte, bu bozukluğun klinik ve biyokimyasal sunumları oldukça değişkendir ve hastaların %10-15'i tanı anında normotansiftir. Bu nedenle genetik tanı, doğrulayıcı tanı için kritik öneme sahiptir (2).
- Tedavide deksametazon, spironolakton, fenotipik kızlara östrojen replasmanı, gerekirse vaginoplasti, genotipik erkeklere gonadektomi yapılmalıdır (1).

Kaynaklar

- 1 Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Adrenal ve Gonadal hastalıklar kılavuzu, 2020: 87-97.
2. Geller DH, Auchus RJ, Mendonça BB, Miller WL, The genetic and functional basis of isolated 17,20-lyase deficiency, Nat Genet. 1997 Oct;17(2):201-5.

Nöroendokrin Tümörü Lokalize Edilemeyen Bir Ektopik ACTH Sendromu Olgusu ve Medikal Tedavi ile Uzun Dönem Takibi

Sema ÇİFTÇİ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği



Olgu: 67 yaşında kadın hasta, evli, ev hanımı, İstanbul doğumlu, İstanbul'da yaşıyor

Şikâyeti: Halsizlik, bel-bacak ağrıları, çabuk yorulma, kilo alma, yüzde şişme, nefes darlığı

Hikâye: Yaklaşık 7 yıldır DM, HT, HL tanıları olan hastanın tedavi altında kan şekeri regülasyonu, kan basıncı normal seyredirken son 6-7 aydır regülasyonu bozulmuş ve bu dönemde yaklaşık 10 kg almış. Son dönemde şikayetlerine nefes darlığı da eklenince Kardiyoloji polikliniğine başvurmuş ve yapılan anjiyografide koroner arter hastalığı saptanarak stent takılmış ve medikal tedavisi düzenlenmiş. Bu arada bel ağrısı için gittiği Fizik Tedavi polikliniğinde vertebral fraktür ve osteoporoz saptanmış. Dış merkezde başvurduğu hekim tarafından Cushingoid özellikleri farkedilen hasta hem bu açıdan hem de sekonder osteoporoz açısından ileri tetkik ve tedavi amacıyla tarafımıza yönlendirilmiş.

Özgeçmiş: Tip 2 diabetes mellitus, hipertansiyon, hiperlipidemi

İlaçlar: Sitagliptin 100 mg, insülin glarjin 18Ü/gece, kandesartan+hidroklorotiazid atorvastatin, spiranolakton, nebivolol, furosemid, asetilsalisilik asit

Alışkanlıkları: Sigara ve alkol yok

Soygeçmiş: Özellik yok

Fizik Muayane: Genel durum iyi, şuur açık, oryante-koopere, ateş: 36,8°C. Yüz yuvarlak, hipertrofik, trunkal obezite ve minimal supraklaviküler dolgunluk var, miyopati, ekimozlar, strialar yok. Boy: 155 cm, kilo: 94 kg ve VKİ: 39.1 kg/m². Kan basıncı: 140/90 mmHg, NDS: 88/R. Tiroid non-palpabl ve diğer sistem muayeneleri normal.

Laboratuvar Tetkikleri

AKŞ: 190 mg/dL, HbA1c: %6,9, BUN: 14 mg/dL, Cr: 0.9 mg/dL, Na: 134 mmol/L, K: 3,5 mmol/L, T.kol: 256 mg/dL, TG: 221 mg/dL, LDL-kol: 162 mg/dL, HDL-kol: 36 mg/dL, Ca: 9,8 mg/dL, P: 3,3 mg/dL, ALP: 69 U/L, GGT: 12 U/L, SGOT: 13U/L, SGPT: 25 U/L, LDH: 457 U/L, Alb: 4,3 g/L, Fe: 46 µg/dL, TDBK: 297 µg/dL, B12: 294 pg/mL, 25OHD: 18 ng/mL, PTH: 45 pg/mL, Lökosit: 9,9 10³/µL, Hb: 11,9 g/dL, Hct: %37,1, Trombosit: 269 10³/µL idi.

Hormonal değerlendirilmede, FT4: 0,96 ng/dL, TSH: 0,9 mIU/L, FSH: 10 mIU/mL, LH: 1,9 mIU/mL, E2: 8 pg/mL, PRL: 11 ng/dL, **Bazal**

kortizol: 30 µg/dL, ACTH: 56 ve 85 pg/mL (0-46), DHEAS: 305 µg/dL, 24 h UFC: 132 µg/gün (<45)

2 gün 2 mg DXM sup.: 9,1 µg/dL, tek doz 8 mg DXM sup.: 14,2 µg/dL

Komorbidite Taramaları

Tiroid USG: Normal

Batın USG: Hepatosteatoz

EKO: LVH, Dej. Kalp kapak hast.

KMD: L1-4 T-skor:-4,1, Femur boyun T-skor:-1,9

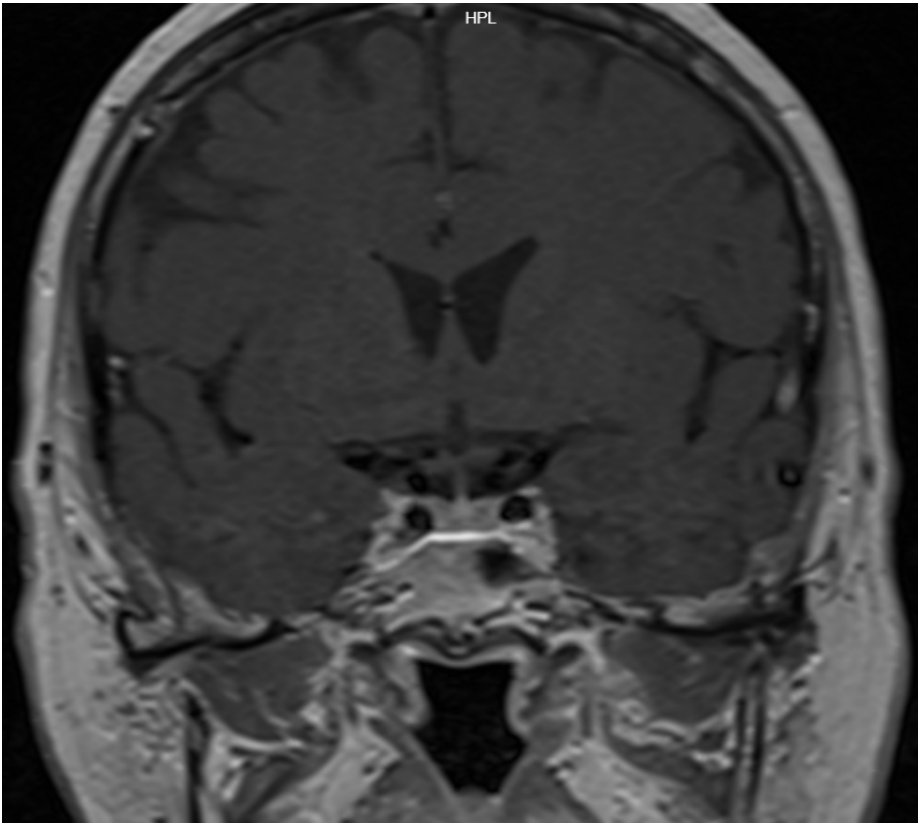
Klinik Seyir: DM tedavisi için sitagliptin devam edilirken insülin glarjin doz titrasyonu yapıldı ve metformin eklendi. Kandesartan+HCTZ dozu arttırıldı, diğer ilaçlarına devam edildi. Kalsiyum ve D vitamini replasmanı sonrası teriparatid başlandı. ACTH bağımlı Cushing sendromu tanısı konan hastaya ilk önce kontrastlı hipofiz MRG (Şekil 1) çekildi ve herhangi bir lezyon görülmedi.

Tablo 1. CRH ile inferior petrosal sinüs örneklemesinde ACTH düzeyleri

	Sağ ACTH (pg/ml)	Sol ACTH (pg/ml)	Perifer ACTH (pg/ml)
-1 dk	72	43	40
0 dk	55	45	44
2 dk	58	46	48
5 dk	61	52	37
10 dk	71	46	47

Bunun üzerine CRH ile inferior petrosal sinüs örnekleme (Tablo 1) yapıldı ve ACTH düzeylerine göre ektopik ACTH sendromu tanısı kondu.

Etyolojide en sık bronşiyal karsinoid olduğu için toraks HRCT (Şekil 2) çekildi. Buna göre *sağ akciğer orta lob medial segmentte 8,5x6 mm boyutlarında parankimal nodül*, komşuluğunda plevroparankimal bantlar saptandı. Ga68 PET-CT (Şekil 3) ise “sağ akciğer orta lob medial segmentte 8 mm parankimal nodülde Ga68 DOTATATE tutulumu yok ve tüm vücut taramada da başka bir tutulum saptanmamıştır” olarak raporlandı.



Şekil 1: Hipofiz MRG; T1-kontrast coronal



Şekil 2: Toraks HRCT sağ akciğer orta lob medial segmentte 8,5x6 mm boyutlarında parankimal nodül



Şekil 3: Ga-68 PET-CT; sağ akciğer orta lob medial segmentte 8 mm parankimal nodülde Ga-68 DOTATATE tutulumu yok

Ayrıca çekilen batın MRG'de de nöroendokrin tümör açısından şüpheli bir lezyon saptanmadı. Radyoloji tarafından akciğerdeki lezyon pulmoner arter dalına oldukça yakın parlak bir lezyon (NET?) olabilir denmesine rağmen Nükleer tıp ile yeniden konsülte edildiğinde lezyonda hiç tutulumun olmadığı söylemesi ve Göğüs cerrahisinin de lokalizasyon nedeniyle lezyon wedge rezeksiyon ile çıkarılmayıp daha büyük bir cerrahi gerekeceği veya biyopsi ile de bulunamayabileceğini söylemesi üzerine bu aşamada akciğerdeki lezyona yönelik bir girişim düşünülmedi. HT, DM, hipokalemi medikal tedavi ile kontrol altına alınabildiği ve osteoporoz için spesifik tedavisi devam ettiği için bu aşamada hastaya bilateral sürrenalektomi de düşünülmedi ve medikal tedavi ile izlem kararı alındı.

Ketokonazol 200 mg 2x1 tb/gün başlanan hastada 2 hafta sonra KCFT normal gelmesi üzerine 600 mg/gün dozuna çıkıldı. 3. ay kontrolünde gerek klinik gerekse laboratuvar parametrelerinde belirgin düzelme gözlemlendi.

- Bazal kortizol: 30 µg/dL → 11 µg/dL
- ACTH: 85 pg/mL → 56 pg/mL
- 24 h UFC: 132 µg/gün (<45) → 19 µg/gün (<45)
- KCFT normal seyretti.
- İnsülin dozları azaltılarak kesildi, A1c: %6,3, normotansif

Medikal tedaviye iyi yanıt alınan hastada ketokonazol ile bir süre daha devam edilmesi ve görüntüleme

tekrarları planlandı. Ancak görüntülemeleri yapılamadan araya Covid-19 pandemisi girmesi nedeniyle hastaya bir dönem ulaşılamadı. O dönemde yaklaşık son 3 aydır ketokonazol almayan hasta kan şekeri ve TA regülasyonunda bozulma ile başvurdu. Servise yatışı yapılan hastanın fizik muayenesinde TA: 160/90 mmHg, NDS: 104/R, çok yaygın ödem (+), dispneik, ortopneik, akciğer bazallerde kreptan raller saptandı. Laboratuvarında hipokalemi, prerenal azotemisi, lökositozu vardı, idrar yolu enfeksiyonu da saptandı ve HbA1c: %9.5 düzeylerinde idi. Kortizol: 45 µg/dl, ACTH: 126 pg/ml, DHEAS: 1000 µg/dL idi. K replasmanı başlanan hastaya bazal-bolus insülin tedavisine geçildi, idrar yolu enfeksiyonu için antibiyoterapisi başlandı, Kardiyoloji konsültasyonu ile antihipertansif tedavi, kontrollü diüretik verildi ve dış merkez kardiyolojide başlanan apixaban 5 mg devam edildi. KCFT normal olan hastaya ketokonazol 2x200 mg başlanarak görüntülemeleri planlandı. Çekilen torax HRCT görüntülemesinde akciğerdeki lezyon benzer boyutta idi ve yine Ga-68 PET-CT görüntülemesinde Ga-68 DOTATATE tutulumu yoktu. Bu aşamada hastanın mevcut durumu nedeniyle görüntülemeler yine hiperkortizolemik iken yapıldığı için ketokonazol ile kortizol düzeyleri düştüğünde görüntüleme tekrarı kararı alındı. Çünkü bazı karsinoid tümörlerde yüksek kortizole bağlı olarak SSR2 down-regülasyonu olabilir ve bu tümörler kortizol düzeyleri düşüncü artan SSR2 sayesinde vizüalize edilebilirler. Ketokonazol 3x200 mg ile ödemleri, şikayetleri gerileyen hastada kan şekeri ve TA regüle oldu. Prerenal azotemisi, elektrolit imbalansı düzeldi ve hasta taburcu edildi.

Ketokonazol başlanmasından 3 ay sonraki kontrolde Cushingoid bulgularında belirgin gerileme görüldü, bolus insülinleri kesildi. Bazal kortizol, ACTH, DHEA-S ve 24h-UFC düzeylerinde de azalma saptanırken karaciğer fonksiyon testleri de normaldi. Hipokortizolemik olduğu bu dönemde Ga68-PET CT çekildi ancak yine akciğerdeki lezyonda ya da vücutta başka bir odakta anlamlı bir tutulum yoktu. Bu aşamada Göğüs cerrahisi ile yeniden konsülte edilen hastada lezyonun biyopsiye uygun olmadığı ve orta lobektomi gibi büyük bir cerrahi gerekeceği belirtildi, bu durum hasta yakınları ile de paylaşıldı ve ardından onların da böyle bir cerrahi istememeleri üzerine medikal tedavi ile takip kararı alındı.

Burada nöroendokrin tümörü net lokalize edilemeyen bir ektopik ACTH sendromu vakamızda medikal tedavi ile toplamda 32 aylık seyrini bildirdik. Son ziyaret itibarıyla;

- **Ketoral 2x200 mg** → bazal kortizol: 9 µg/dL + hipotansiyon, hipoglisemiler (+) → **ketoral 200 mg/gün** ↓
- DM-HT regüle
- Teriparatid (18 ay), ardından 1 defa zoledronik asit 5 mg (+Ca-D vit replasmanı) ile KMD↑
- Takipte apiksaban 5 mg altında herhangi bir tromboembolik olay görülmedi
- Yaklaşık 3 yıllık takipte bir görüntüleme **normokortizolemik iken** yapılmasına rağmen NET odağı bulunamadı
- **Ketoral 200 mg yeterli gelmezse** → *block and replace planlandı.*

Sonuç olarak;

- EAS tanısını koymak kadar, lokalize etmek de zordur.
- Lokalize edilemeyen nöroendokrin tümörlerde erkenden bilateral sürrenalektomiye gitmeden önce, hiperkortizolemi baskılanarak belli aralıklarla sinitigrafik yöntemlerin tekrarlanması denenmelidir.
- Medikal tedavilerle de uzamış remisyonların olabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır
- Multidisipliner yaklaşım tanıdan tedaviye kadar her aşamada çok önemlidir.

Kaynaklar

1. Herrera-Martínez AD, Felders RA, de Herder WW, Castaño JP, Gálvez Moreno MÁ, Dogan F, van Dungen R, van Koetsveld P, Hofland LJ. Effects of Ketoconazole on ACTH-Producing and Non-ACTH-Producing Neuroendocrine Tumor Cells. *Horm Cancer*. 2019 Jun;10(2-3):107-119.
2. Corcuff JB, Young J, Masquefa-Giraud P, Chanson P, Baudin E, Tabarin A. Rapid control of severe neoplastic hypercortisolism with metyrapone and ketoconazole. *Eur J Endocrinol*. 2015 Apr;172(4):473-81.
3. Hayes AR, Grossman AB. The Ectopic Adrenocorticotropic Hormone Syndrome: Rarely Easy, Always Challenging. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2018 Jun;47(2):409-425.
4. Young J, Haissaguerre M, Viera-Pinto O, Chabre O, Baudin E, Tabarin A. Management of Endocrine Disease: Cushing's syndrome due to ectopic ACTH secretion: an expert operational opinion. *Eur J Endocrinol*. 2020 Apr;182(4):R29-R58.

Nadir Bir Pankreas NET Vakası



**Canan ŞEHİT KARA, Serra ALPÖZEN,
Fahri BAYRAM**

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve
Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Kayseri



Olgu: 62 yaşında kadın

Şikâyeti: halsizlik, acıkma hissi, kan şekeri düşüklüğü

Hikâye: 2005 yılında kilo kaybı nedeni ile yapılan tetkiklerde *diabetes mellitus* teşhisi konulan hastada ayrıca *pankreas başında 5 cm ve karaciğerde çok sayıda metastatik lezyonlar* saptanmış. Pankreas ve karaciğerdeki kitlelerden biyopsiler alınan hastaya *karaciğere metastaz yapan düşük dereceli (grade 1) pankreas nöroendokrin tümör (NET)* tanısı konulmuş (**Şekil 1, 2**).

Metastatik pankreas NET tanılı hastanın pankreas-taki kitlesinin süperior mezenterik vene invazyonu olması nedeniyle *inoperabl* kabul edilmiş. Diyabet açısından metformin, linagliptin ve insülin tedavileri başlanmış. Medikal onkoloji bölümünce Ocak 2006 tarihinde **oktreotid 20 mg/ay** başlanmış. 2009 yılında kitle boyutlarında artış olması nedeni ile **oktreotid** dozu **30 mg/ay** olarak artırılmış.

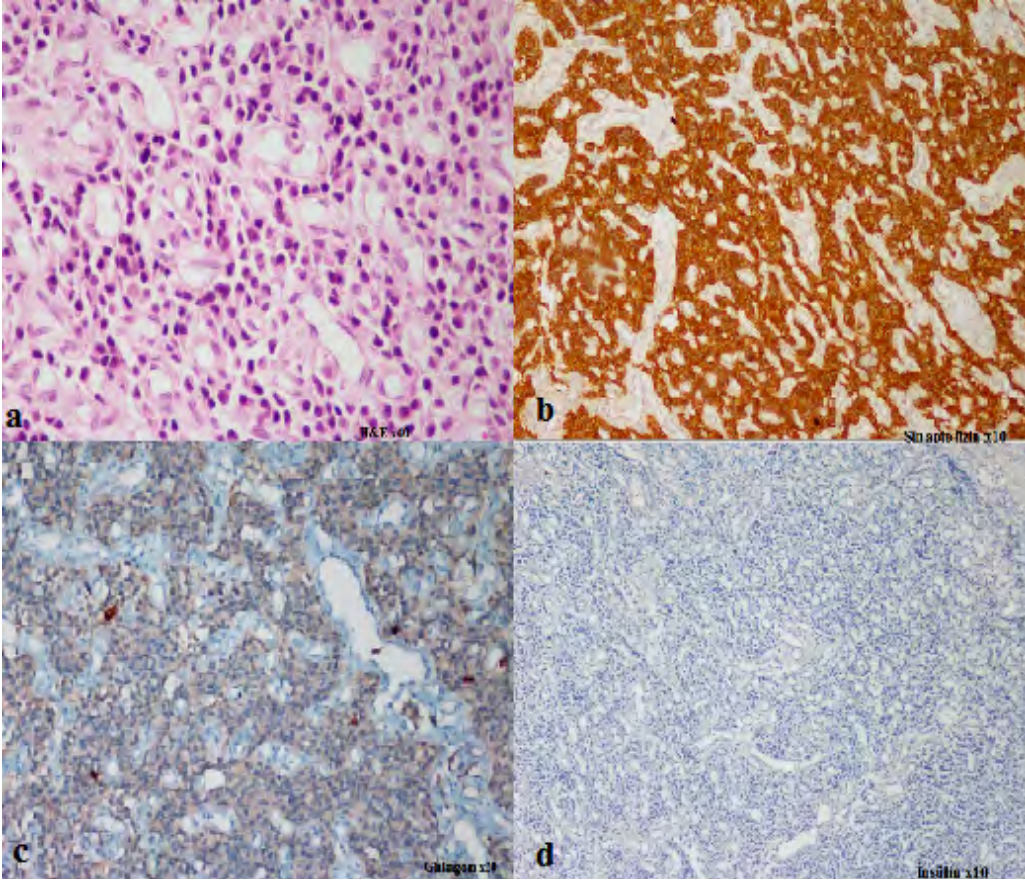
2015 yılında ishal şikayeti başlayan ve kitle boyutlarında artış saptanan hastaya Ga68 DOTATATE görüntülemesi yapılmış.

Ga68 DOTATATE sonucu

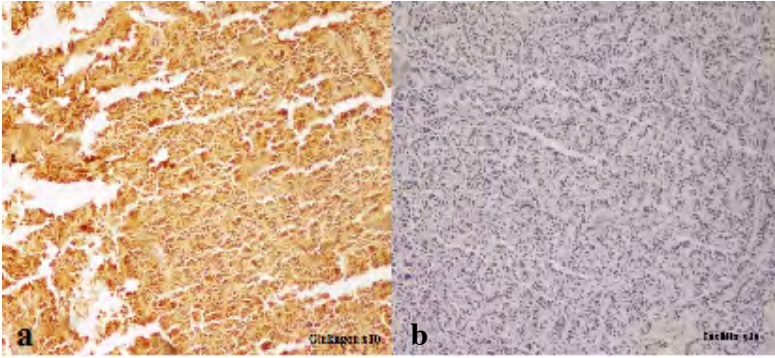
- Pankreas başında 92x82x93 mm boyutunda, yoğun Ga-68 peptid tutulumu gösteren kitle lezyonu (*primer malign süreç*),
- Karaciğerde büyüğü sağ lobun büyük kısmını dolduran, toplam boyutu 100x58x127 mm, yoğun Ga-68 peptid tutulumu gösteren çok sayıda hipodens lezyonlar (*metastaz*),
- Sağ humerus başı posterolateral kesiminde yoğun Ga-68 peptid tutulumu gösteren hiperdens lezyon (*metastaz*) (**Şekil 3**).

Hastaya Aralık 2015-Mart 2018 tarihleri arasında toplam **8 seans PRRT** uygulanmış. 2017 yılında oktreotid 30 mg/ay tedavisi kesilerek **lanreotid 120 mg/ay** başlanmış. Mayıs 2016'da humerustaki metastatik bölgeye toplam **2000cGy radyoterapi** uygulanmış.

Ekim 2020'de her iki bacakta *gezici eritematöz lezyonlar* gelişmesi nedeni ile dermatoloji kliniğine başvuran hastanın yakın dönemde *derin ven trombozu* geçirdiği, *diyabet* tanısı ile takipli



Şekil 1: Pankreas biyopsisi immünohistokimyasal boyama görüntüleri: **a)** Ki-67 $<1\%$, **b)** Sinaptofizin diffüz pozitif, **c)** glukagon seyrek pozitif, **d)** insülin negatif boyalı



Şekil 2: Karaciğer biyopsisi immünohistokimyasal boyama görüntüleri **a)** Glukagon seyrek pozitif, **b)** İnsülin negatif boyalı (ki-67 görüntüsü temin edilemedi)

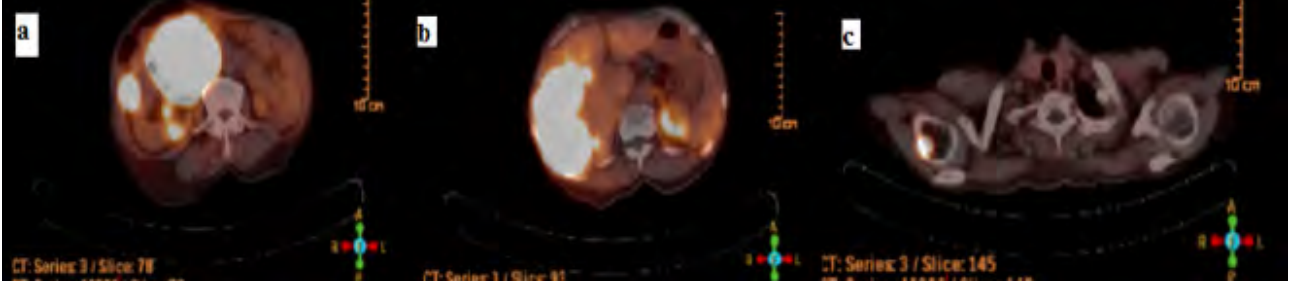
olduğu, **kilo kaybı** ve **kronik ishal** şikâyetleri olduğu görülmesi üzerine **glukagonomadan** şüphelenilerek glukagon düzeyi gönderilmiş. *Plazma glukagon düzeyi* >500 *pg/mL* saptanan hasta medikal onkolojiye yönlendirilmiş. Medikal onkoloji bölümünde yapılan değerlendirmede kitlelerinde progresyon saptanması üzerine **3 seans** daha **PRRT** tedavisi uygulanmış ve lanreotid 120 mg/ay devam edilmiş.

Hasta Kasım 2021 tarihinde tarafımıza son 2-3 ay içinde başlayan, insülin tedavisi kesilmesine rağmen devam eden **hipoglisemi** şikayetiyle başvurdu. Hipoglisemisi dökümanente edilen hasta ileri tetkik ve tedavi amaçlı endokrinoloji servisimize

yatırıldı. Hipoglisemi anında hastadan glukoz, insülin, c peptid ile sabah saatlerinde kortizol ve IGF-1 değerleri gönderildi (**Tablo 1**).

Tablo 1. Hipoglisemi anındaki insülin, c peptid değerleri ile sabah saatindeki kortizol, IG-1 değerleri

Glukoz (mg/dl)	c-peptid (ng/ml)	IGF-1 (ng/ml)	insülin (μ u/ml)	kortizol (μ g/dl)
25	11,7	107	44,5	26,7
24	11,3	106	39,2	
35	12	106	43,3	



Şekil 3: a) Pankreas baş kesiminde yaklaşık 9 cm kitle, b) Karaciğerde toplam boyutu 12 cm'ye ulaşan kitleler, c) Sağ humerus başında metastatik lezyon

Endojen hiperinsülinemik hipoglisemi ayırıcı tanılarından *insülin otoimmün sendrom* açısından gönderilen insülin antikör düzeyi normal sınırlarda saptandı. *Paraneoplastik hipoglisemi* açısından gönderilen IGF-2 düzeyi normaldi.

Hastanın Ocak 2022 tarihli kesitsel görüntülemelerinde karaciğerde çok sayıda en büyüğü 3cm'ye varan metastatik kitleler ve pankreasta ~4x3,5cm kitle saptandı.

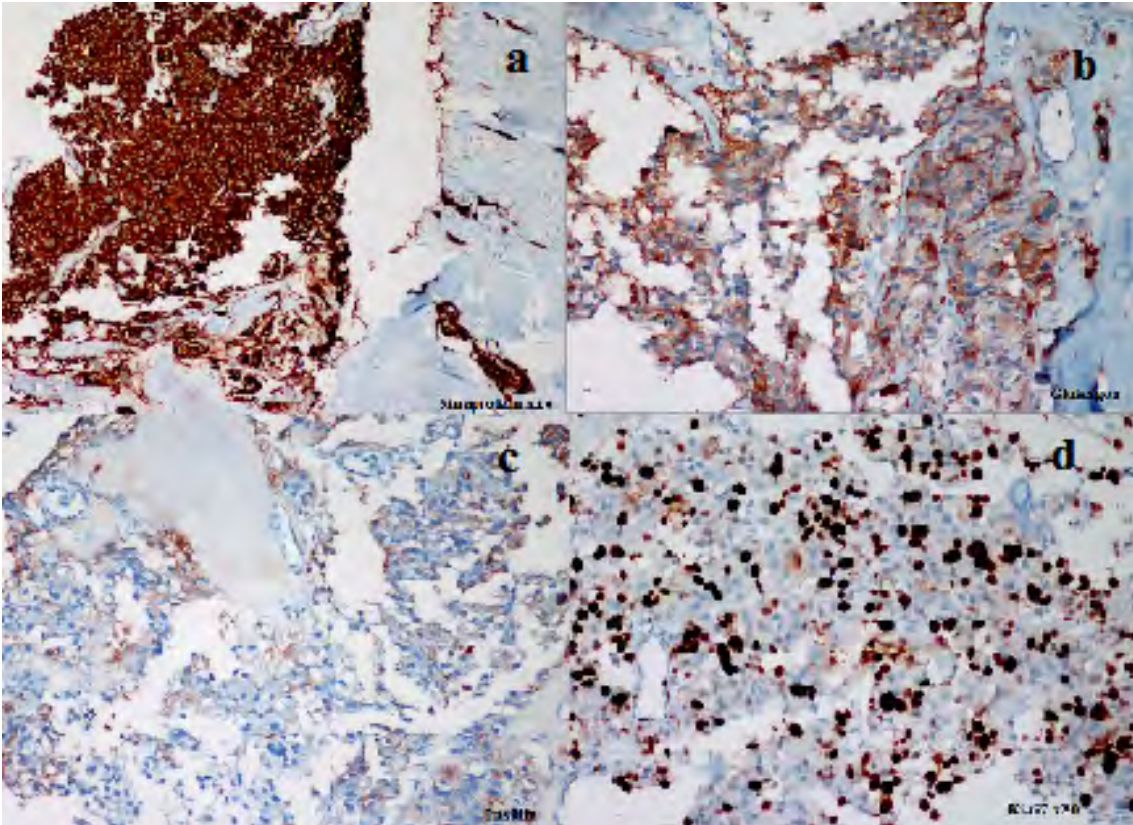
*Erciyes NET Konseyi'*nde yapılan değerlendirmede karaciğer ve pankreastaki kitlelerden yeniden

biyopsi alınması ve güncel Ga68 DOTATE yapılması önerildi.

Pankreas Biyopsisi Patoloji Raporu

Tümöral lezyonda Sinaptofizin ile pozitif; Kromogranin ile pozitif; Tripsin ile soluk pozitif; İnsülin ile seyrek fokal pozitif; Glukagon ile pozitif; Ki-67 ile %35 oranında pozitif boyanma izlendi.

Tanı: Nöroendokrin Karsinom (Şekil 4).



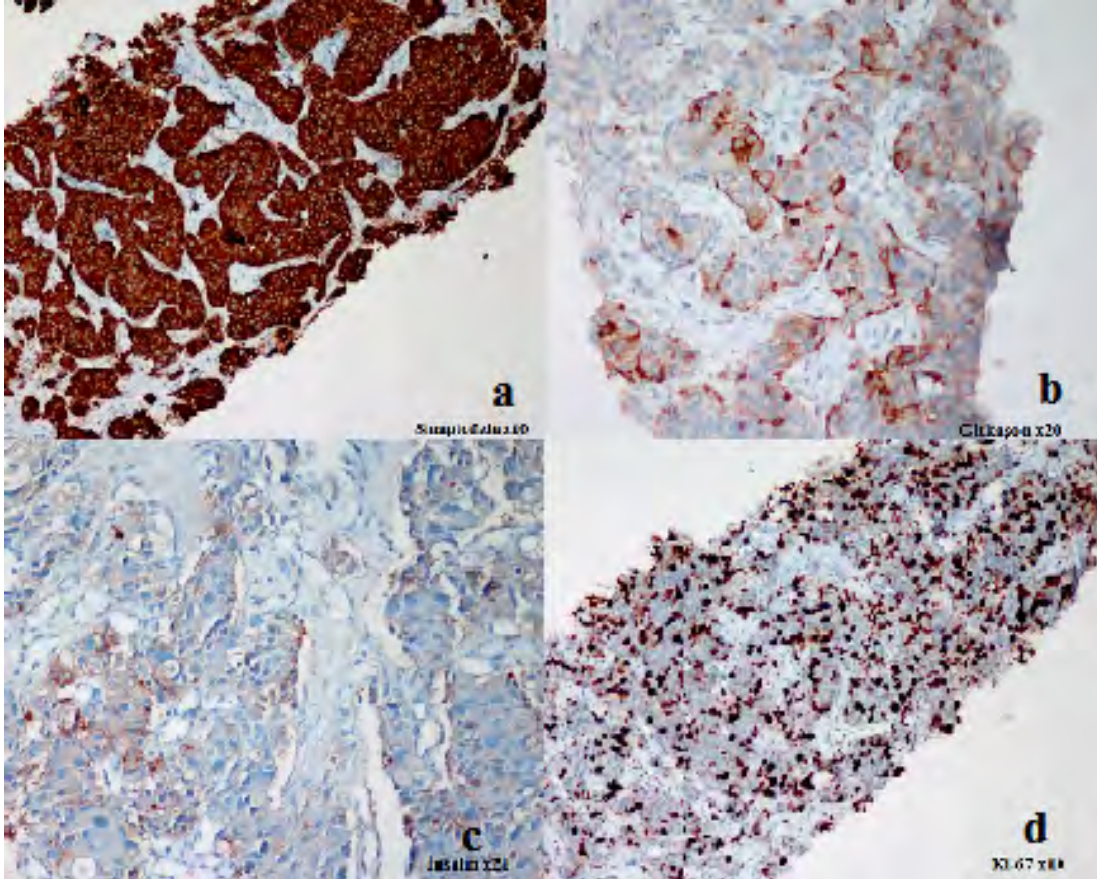
Şekil 4: Pankreas biyopsisi a) sinaptofizin yaygın pozitif, b) Glukagon seyrek soluk pozitif, c) İnsülin seyrek soluk pozitif, d) Ki-67 >%35

Karaciğer Biyopsisi Patoloji Raporu

Tümöral lezyonda Sinaptofizin ile pozitif; Kromogranin ile pozitif; Tripsin ile negatif, İnsülin

ile seyrek soluk pozitif; Glukagon ile seyrek soluk pozitif; Ki-67 ile %35 oranında pozitif sonuç izlendi.

Tanı: Nöroendokrin Karsinom (Şekil 5).



Şekil 5: Karaciğer biyopsisi **a)** sinaptofizin yaygın pozitif, **b)** Glukagon seyrek soluk pozitif, **c)** İnsülin seyrek soluk pozitif, **d)** Ki-67 >%35

Ga68 DOTATATE sonucunda *karaciğerde büyüğü 36x25 mm boyutunda çok yoğun Ga-68 DOTA TATE tutulumu gösteren yaygın kitlesel lezyonlar, pankreas başında 57x44x40 mm boyutunda yoğun Ga-68 DOTA TATE tutulumu gösteren düzensiz sınırlı kitle lezyonu* saptanan hasta genel cerrahi bölümü ile **küçültücü cerrahi** açısından görüşüldü. Hasta operasyona uygun görülmedi. Hastaya

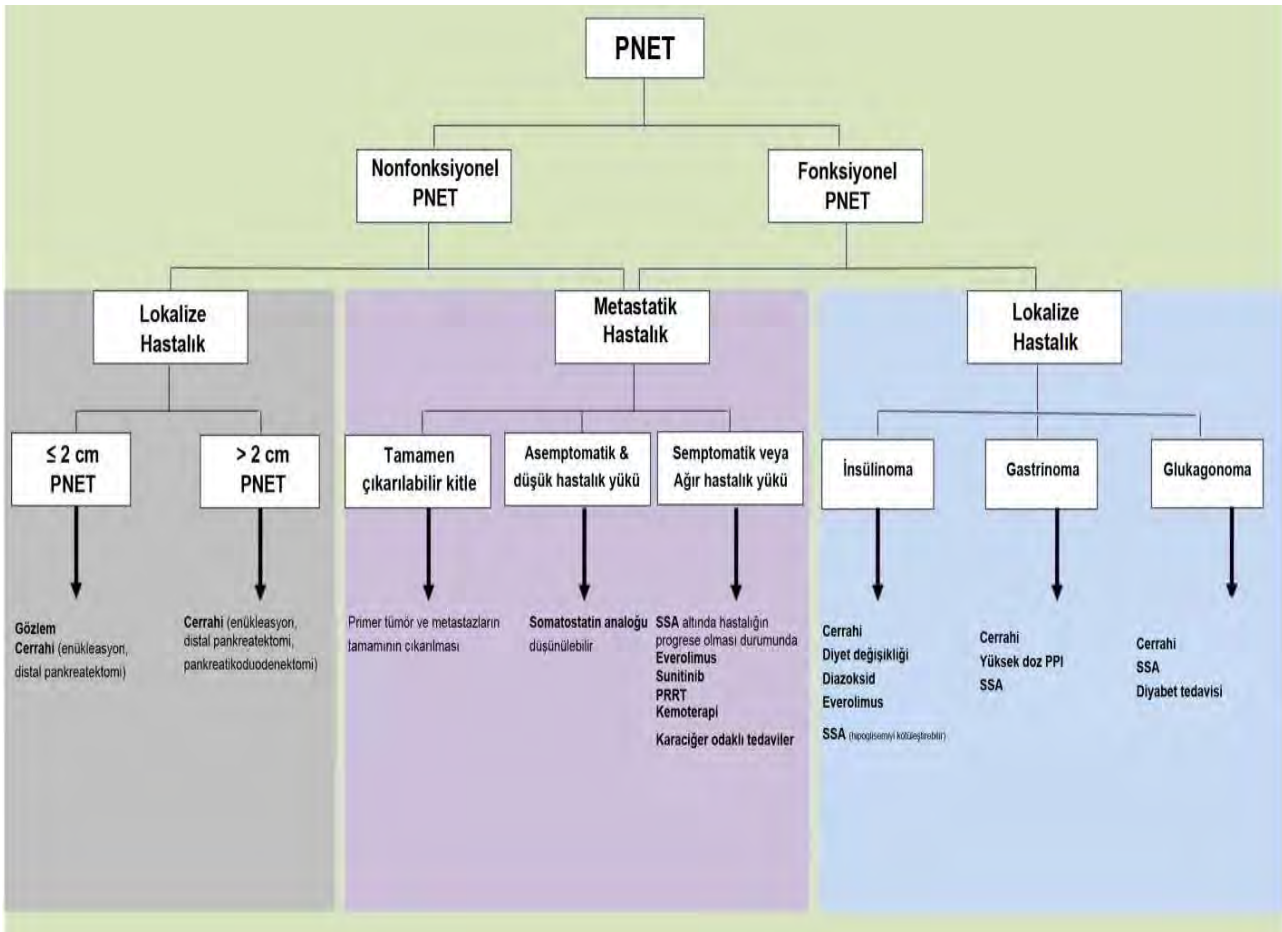
günlük **sandostatin kısa etkili 3x0,1 mg** başlandı. Diazoksid yurt dışından temin edilemedi. Hipoglisemilerinde belirgin bir düzelme gözlenmeyen hasta kemaoterapi verilmesi amacı ile medikal onkoloji bölümüne devir edildi. Hastaya medikal onkoloji bölümünde **Karboplatin+ etoposid** tedavisi uygulandı. Kemoterapi sonrası hastanın hipoglisemileri belirgin şekilde azaldı.

Pankreas Nöroendokrin Tümörler (PNET)

PNET'ler yıllık insidansı 100000'de 1-1,5 olarak bildirilen nadir tümörlerdir. Hormon salgılayıcı özelliklerine göre fonksiyonel veya non-fonksiyonel olarak 2 gruba ayrılırlar. Çoğunluğu (%70-90) non-fonksiyonel tümörler oluşturmaktadır. Non-fonksiyonel pNET'lerin %60-90'ı malign karakterdedir. NET'lerde malign benign ayırımı yapılması sitolojik veya histolojik olarak çok zor olup lokal invazyon veya metastaz varlığına göre malign tanısı konulmaktadır. Fonksiyonel pNET'ler salgıladıkları hormon ve peptidlere bağlı klinik tablolara yol açarken non-fonksiyonel tümörler baskı etkisi oluşturacak boyutlara gelene kadar veya metastaz yapana kadar sessiz kalabilirler. Çoğunluğu sporadik olmakla birlikte pNET'lerin çeşitli ailesel sendromlarla (MEN tip 1 sendromu, VHL, nörofibromatozis tip 1, tüberöz skleroz) ilişkili olabileceği her zaman akılda bulundurulmalıdır.

Bu vaka takdiminde tanı anında nonfonksiyonel özellik gösteren ancak takibinde glukagonoma ve sonrasında insülinoma kliniği gözlenen nadir bir pankreas NET vakası sunulmuştur.

Tablo 2. PNET tedavi algoritması



*PNET tedavi algoritması (1 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır)

Kaynaklar

1. Akirov A, Larouche V, Alshehri S, Asa SL, Ezzat S. Treatment Options for Pancreatic Neuroendocrine Tumors. Cancers 2019; 11(6): 828.
2. Batcher E, Madaj P, Gianoukakis AG. Pancreatic Neuroendocrine Tumors. Endocrine Research 2011; 36(1): 35-43.
3. Zandee WT, de Herder WW. The Evolution of Neuroendocrine Tumor Treatment Reflected by ENETS Guidelines. Neuroendocrinology 2018;106(4):357-365.

Multipl Endokrin Neoplazi Sendromu 1



**Özge ÖZER, Göknur YORULMAZ,
Medine Nur KEBAPÇI**

*Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı*



Olgu: 25 yaşında kadın hasta

Şikâyeti: Galaktore

Hikâye: 2003 yılında ilk çocuğunu dünyaya getirdikten iki yıl sonra galaktore şikâyetinin devam etmesi üzerine dış merkeze başvuruyor. Yapılan tetkikler sonucu prolaktin düzeyinin yüksek (100 üzeri) olduğu söylenerek kabergolin tedavisi başlanıyor. Şikâyeti geçiyor. 2005 yılına kadar kabergolini düzensiz olmak üzere kullanıyor ve bu sene ikinci çocuğu da sağ sağlıklı olarak dünyaya geliyor. Sonrasında 2012 yılında kontrol amaçlı Eskişehir Osmangazi Üniversitesi takibine giriyor.

Özgeçmiş: Bilinen kronik hastalık öyküsü yok.

Soygeçmiş: Erkek kardeş → op. paratiroid adenom, pankreasta kitle lezyonu (operasyon öyküsü yok). Baba → op. paratiroid adenomu, mediastende kitle eksizyonu (NET)+kemik metastazı

Fizik Muayane: Genel durum iyi, şuur açık, oryante-koopere, ateş: 36,6 °C, nabız: 72/dk, kan basıncı: 120/60 mmHg, solunum: 17/dk, Diğer fizik muayene bulguları olağandı.

Klinik Seyir: Başvuruda değerleri; prolaktin 55 ng/mL (kabergolin tedavisi altında) ve diğer ön hipofiz hormonları normaldi.

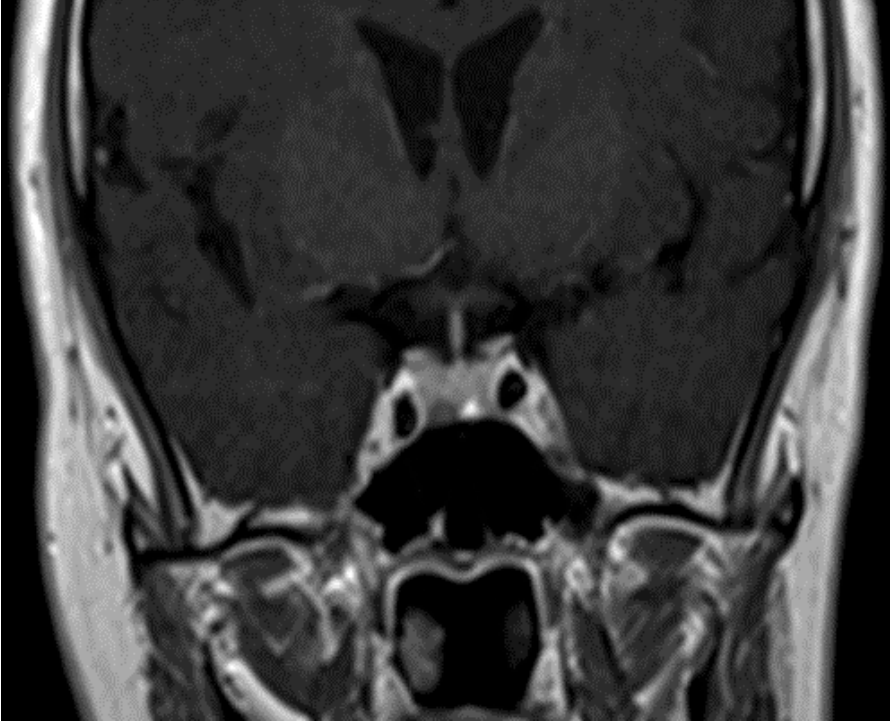
Laboratuvar

Tablo 1. Hormon ve serum biyokimyası

Parametre	Sonuç	Referans aralık
Kalsiyum (mg/dl)	10,5	8,6-10,2
Albümin (g/dl)	3,8	3,5-5,2
Fosfor (mg/dl)	2,52	2,7-4,5
Parathormon (pg/ml)	211	15-65
25-OH vitamin D (nmol/L)	31	25-80
Kreatin (mg/dl)	0,62	0,5-0,9
24 saatlik idrar kalsiyum (mg/gün)	349,5	100-300
Tubuler fosfat reabsorpsiyonu	%69	70> (PHPT için)
Cl/fosfor	40	>35 (PHPT için)

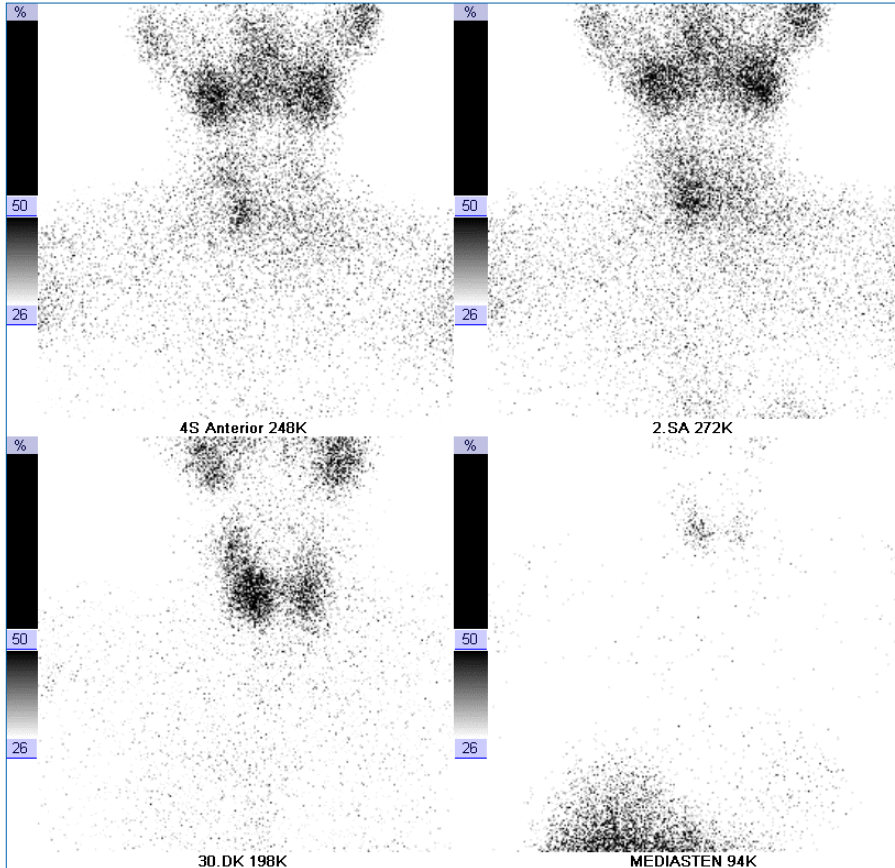
Görüntüleme

- **Hipofiz MR**



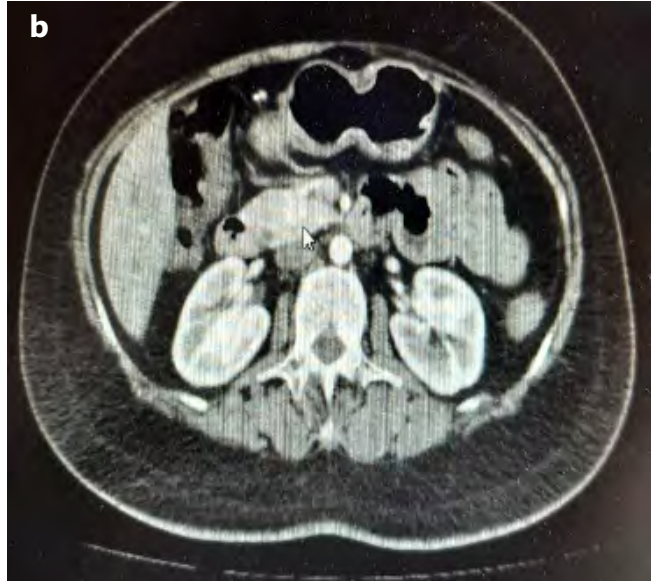
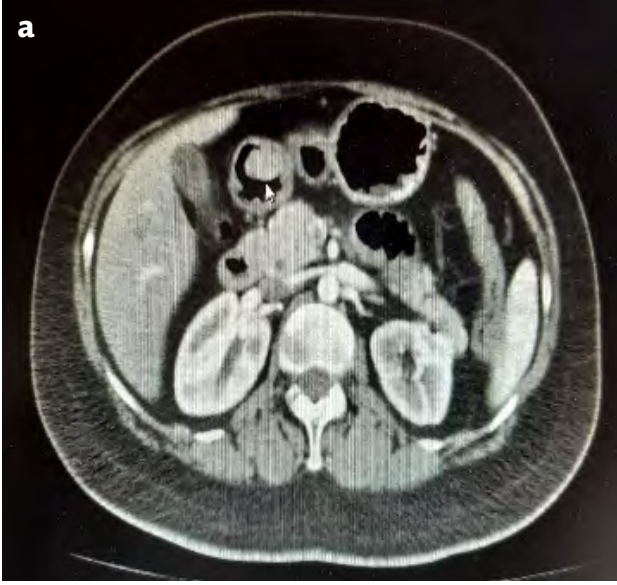
Şekil 1. Hipofiz MR: Hipofiz bezine kıyasla düşük kontrastlanan 3 x 4 mm boyutlarında mikroadenom ile uyumlu alan.

- **Paratiroid Sintigrafisi**



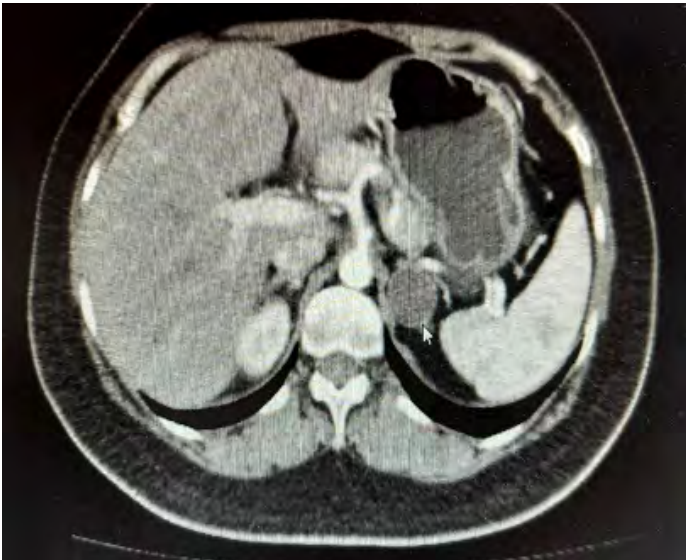
Şekil 2. Sağ tiroid loju inferior kesimde paratiroid adenomu/ hiperplazi? varlığı ile uyumlu bulgular.

- **Abdomen BT**



Şekil 3. **a)** midedeki kitle görünümü. **b)** pankreas baş kesimi düzeyinde yaklaşık 1 cm çapında. **c)** pankreas gövde-kuyruk bileşkesi kesimi yaklaşık 6 mm lezyon görünüm dikkati çekmiştir.

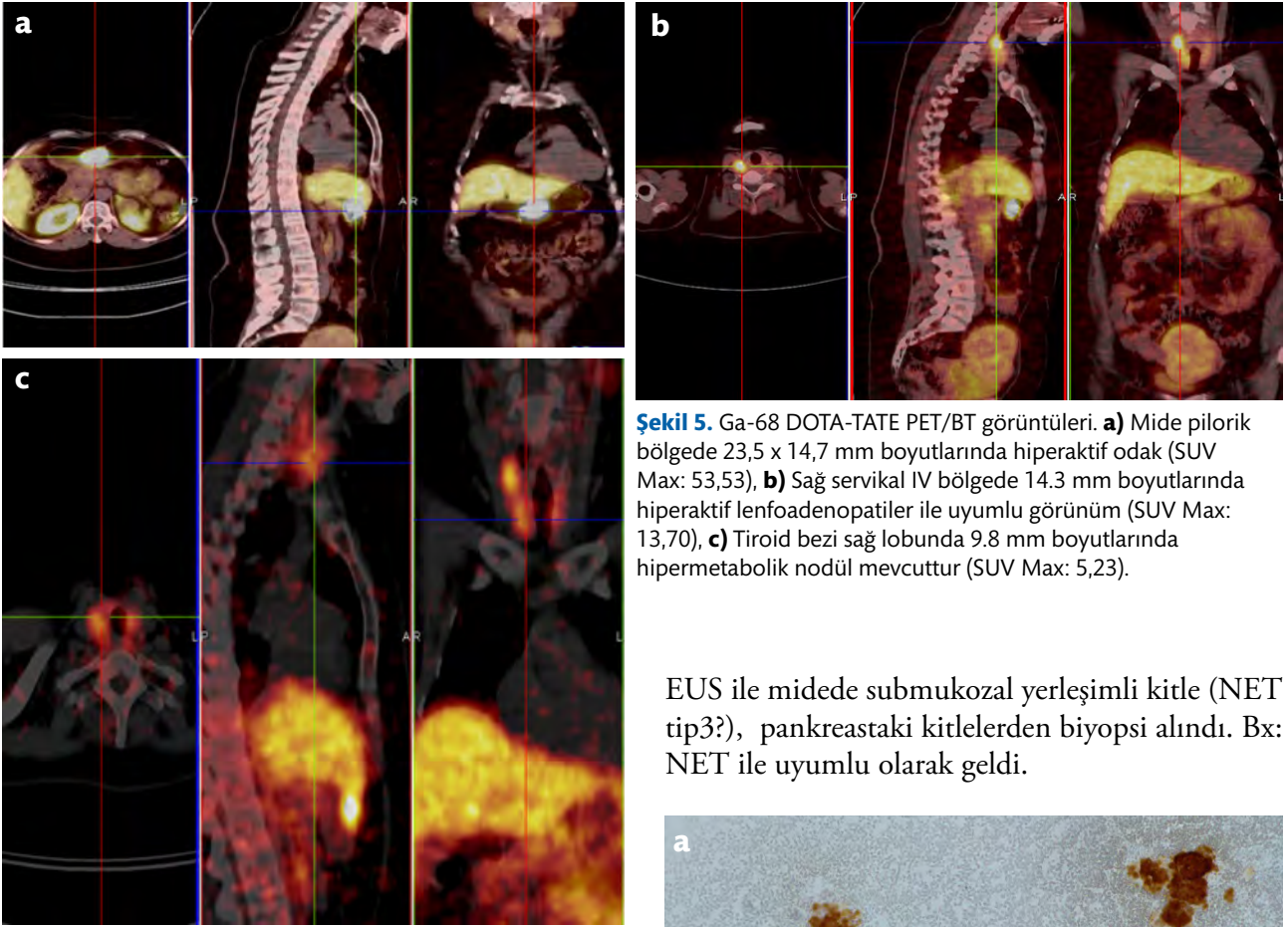
- **Sürrenal BT**



Şekil 4. Sol sürrenal bez gövde kesiminde yaklaşık 26x26 mm kontrastsız incelemede ortalama 8 HU dansitesinde ölçülen adenom lehine görünüm.

Hastanın fonksiyonel değerlendirmesinde nonfonksiyonel sürrenal adenom olarak değerlendirildi.

• Ga-68 DOTA-TATE Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi



Şekil 5. Ga-68 DOTA-TATE PET/BT görüntüleri. **a)** Mide pilorik bölgede 23,5 x 14,7 mm boyutlarında hiperaktif odak (SUV Max: 53,53), **b)** Sağ servikal IV bölgede 14.3 mm boyutlarında hiperaktif lenfadenopatiler ile uyumlu görünüm (SUV Max: 13,70), **c)** Tiroid bezi sağ lobunda 9.8 mm boyutlarında hipermetabolik nodül mevcuttur (SUV Max: 5,23).

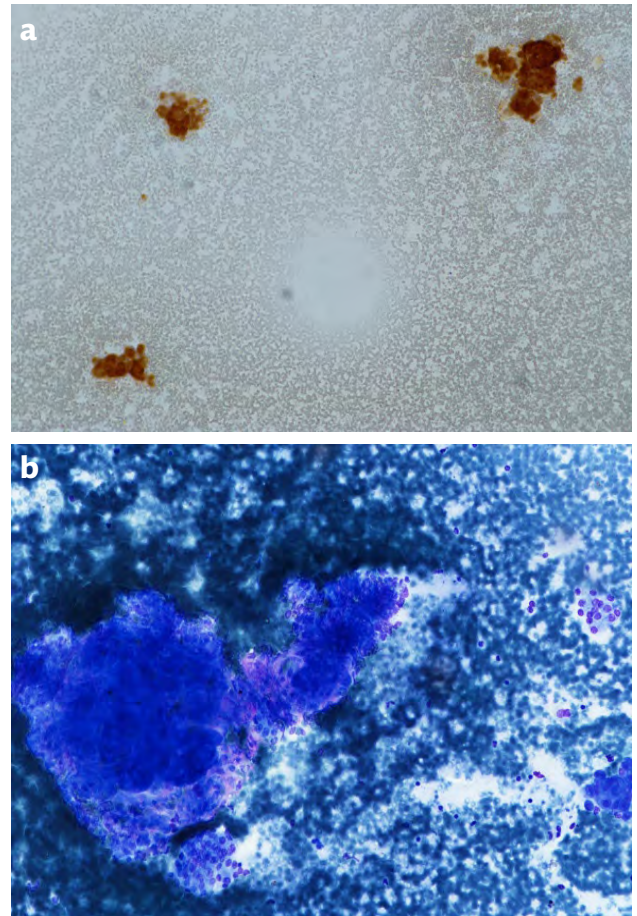
EUS ile midede submukozal yerleşimli kitle (NET tip3?), pankreastaki kitlelerden biyopsi alındı. Bx: NET ile uyumlu olarak geldi.

Tiroid USG: Sağ tiroid lobu üst pol orta kesim ve orta kesim alt pol yerleşimli 24x12mm ve 22x10 mm 2 adet hipoekoik nodül, sol tiroid lobunda 3x3 mm hipoekoik nodül.

Hastadan MEN ön tanısıyla genetik analiz gönderildi. Kandan gastrin, kalsitonin ve kromogranin A düzeylerine bakılıyor. **Kromogranin A: 147,2 ng/mL (0-100), Gastrin düzeyi: 122 (13-115), Kalsitonin: 50,6 pg/mL (0-5)** olarak görüldü. Hastanın mide antrumundanki lezyona yönelik endoskopik biyopsi ve pankreas lezyonlarına yönelik EUS işlemi yapıldı.

Patoloji Sonuçları

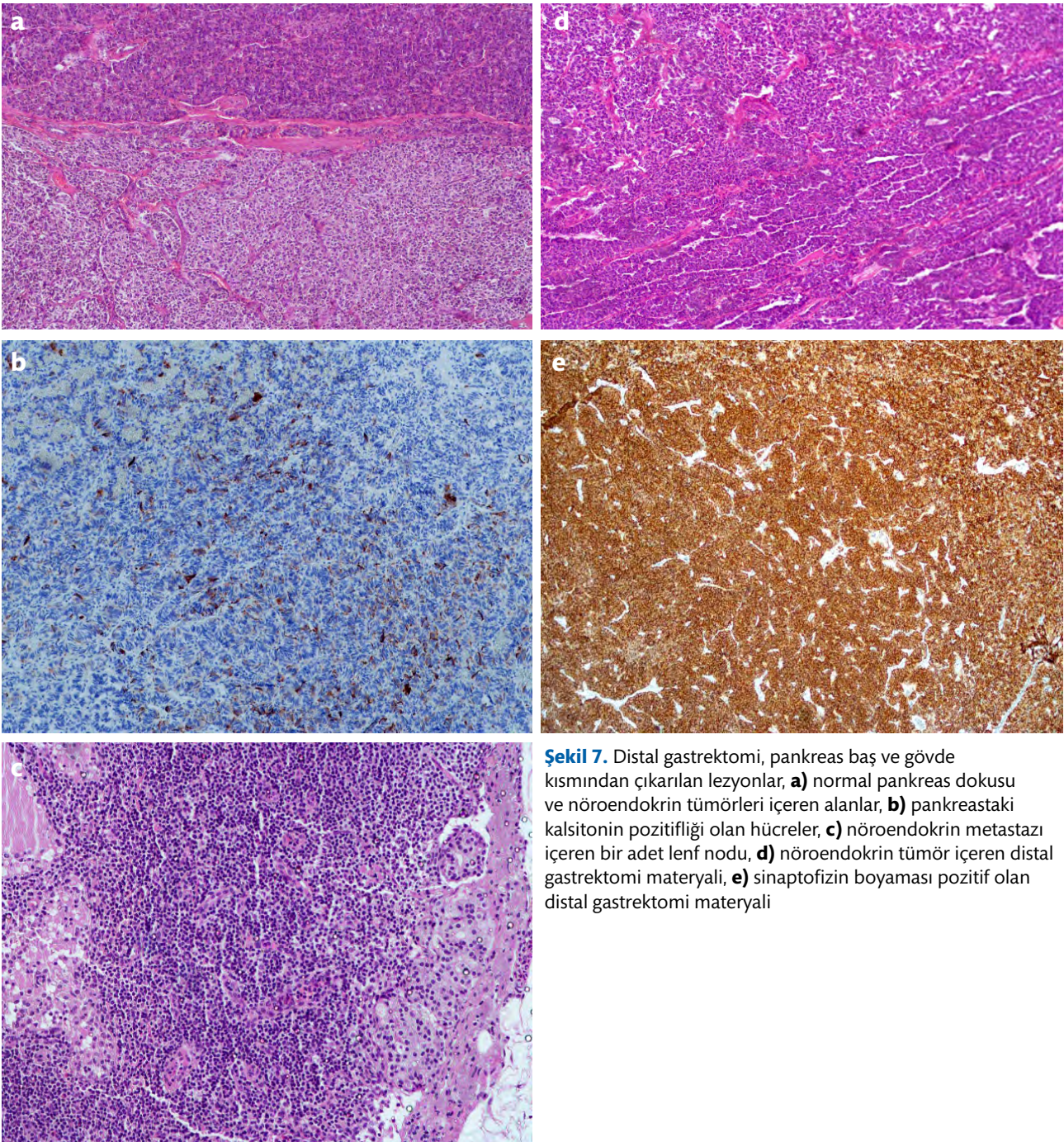
Endoskopik bx: Mikronodüler, lineer ve basit nöroendokrin hücre hiperplazisi, mukozal atrofi, orta-şiddetli kronik aktif gastritis bulguları izlenen fundik ve pilorik tip mide mukozaları, antrum büyük kurvatur ön duvar işaretli gönderilen materyal H.pylori pozitif olarak raporlandı.



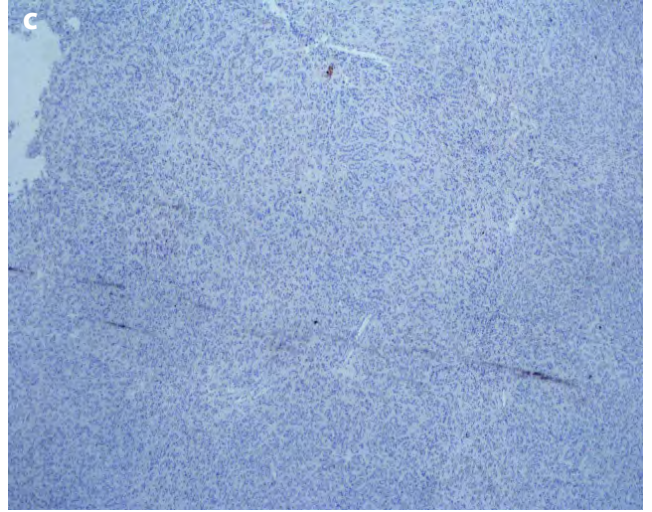
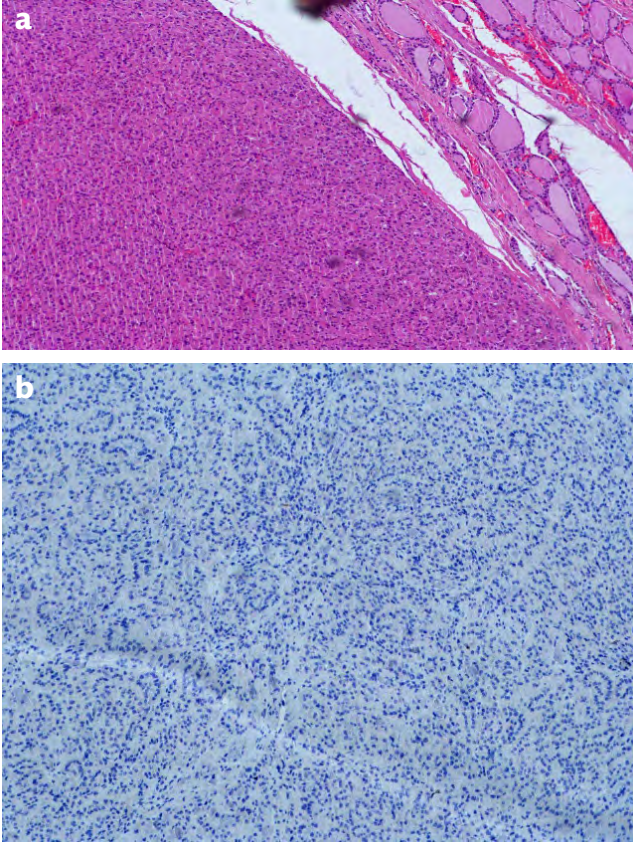
Şekil 6. a) EUS sonucu snaptofizin pozitifliği görülen pankreas sitolojisi, **b)** nöroendokrin tümör açısından şüpheli alan

- Hastanın hiperkalsemisinin devam etmesi nedeniyle paratiroid operasyonu oldu. Çıkarılan dokular paratiroid hiperplazileri olarak raporlandı.
- Daha sonra mideye ve pankreasa yönelik op. Yapıldı. Distal gastrektomi NET grade 2, pankreas gövde ve kuyruk kısmından gönderilen materyaller NET grade 1 geldi.
- Post-op gönderilen kalsitonin <2 olarak görüldü.
- Tiroid sağdaki nodülün TİİAB foliküler neoplazi şüphesi içermesi üzerine de total tiroidektomite yönlendirildi. Patoloji; follüküler adenom olarak geldi.

Patoloji Sonuçları



Şekil 7. Distal gastrektomi, pankreas baş ve gövde kısmından çıkarılan lezyonlar, **a)** normal pankreas dokusu ve nöroendokrin tümörleri içeren alanlar, **b)** pankreastaki kalsitonin pozitifliği olan hücreler, **c)** nöroendokrin metastazı içeren bir adet lenf nodu, **d)** nöroendokrin tümör içeren distal gastrektomi materyali, **e)** sinaptofizin boyaması pozitif olan distal gastrektomi materyali

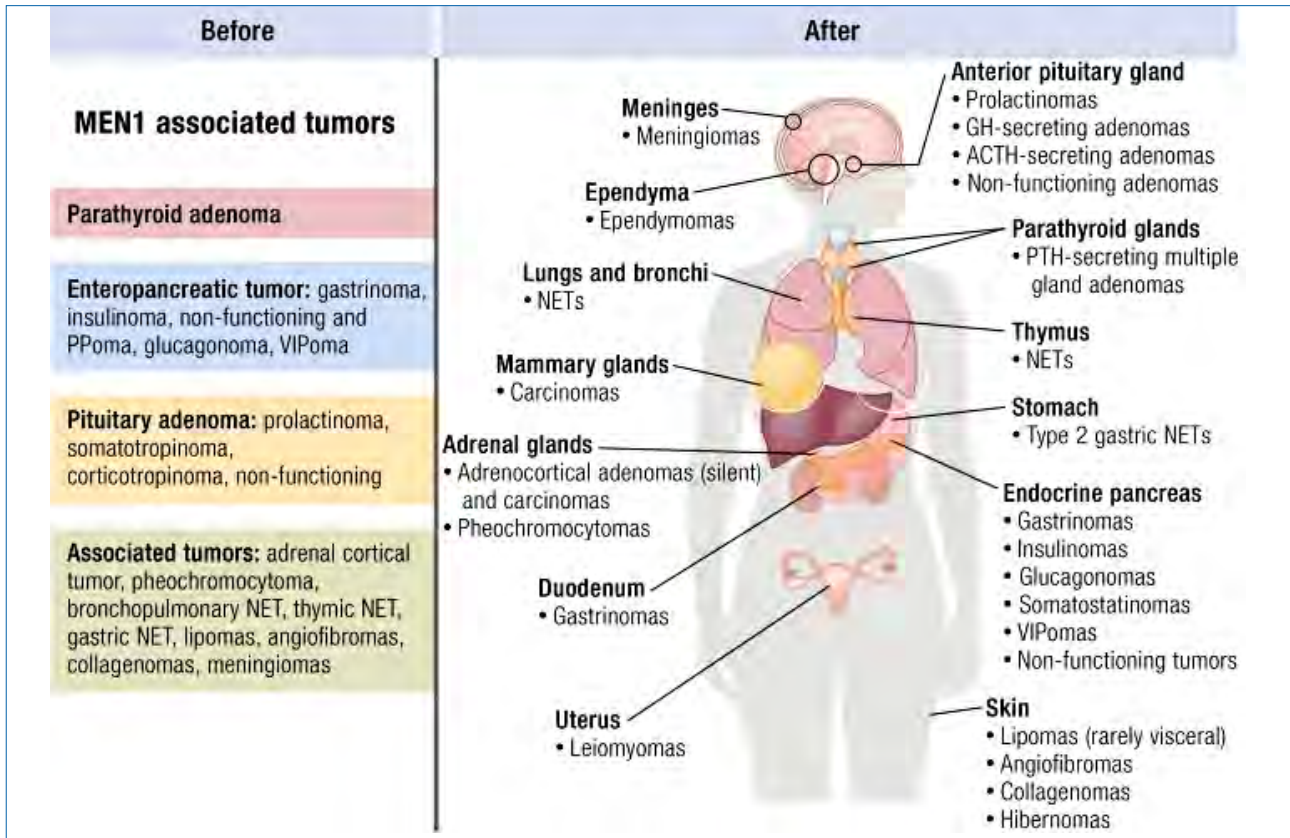


Şekil 8. Total tiroidektomi materyali. **a)** normal trioid alanı ve folliküler adenom olan hücreler, **b)** sinoptofizin negatif boyanması, **c)** kalsitonin negatif boyanması

- **Genetik analiz:** MEN1 gen mutasyonu saptandı
- Postoperatif kontrollerinde hiperkalseminin düzeldiği görüldü.
- Distal gastrektomi ve pankreastaki kitlelerin eksizyonu sonrası ikinci aydaki Ga-68 DOTA-TATE PET/BT görüntülemesinde sağ tiroid lobunda artmış aktivite tutulumu (SUVmax:8) olarak görüldü.
- Tiroidektomi sonrası yapılan Ga-68 DOTA-TATE PET/BT görüntülemesinde; uterus fundus büyük boyutlarda artmış aktivite tutulumu izlenmiştir, myom uteri? Olarak raporlandı.
- **Sonuç** → Medikal tedavi ile izlem
Levotroksin (1x 100 mcg)
Kabergolin (haftada iki gün 1 mg)
Kalsiyum karbonat ve vitamin D3
→Myom açısından kadın doğum hastalıkları bölüm takibinde.

Multiple Endokrin Neoplazi Sendromu 1

- Çoklu endokrin tümörler yani “multipl endokrin neoplaziler” (MEN) iki veya daha fazla endokrin bezde hormon üreten tümörle karakterize, nadir görülen, çoğunluğu otozomal dominant kalıtılan hastalıklar olmakla birlikte sporadik de görülebilmektedir.
- MEN1, paratiroid bezlerinin (hastaların büyük çoğunluğunda 50 yaşına kadar görülür), ön hipofiz bezinin ve enteropankreatik endokrin hücrelerinin tümörlerine yatkınlık vardır.
- Hiperparatiroidizm olguların yaklaşık %95’inde, pankreatik tümörler %41’inde, hipofizer adenomlar ise hastaların %30’unda ortaya çıkmaktadır. Bununla birlikte geniş bir klinik spektrumu vardır (Şekil 9).
- MEN 1 geni 11. kromozomun uzun kolunda (11q13) lokalizedi.
- Hiperparatiroidizm veya hipergastrinemi ile başvuran hastalar dikkatli bir şekilde aile hikâyesi açısından sorgulanmalıdır.
- MEN 1 saptanırsa hastanın ailesine genetik danışmanlık yapılır ve genetik testler uygulanır.
- Ailede MEN1 gen mutasyonu saptanan hastalara çocukluktan itibaren hayat boyunca yılda bir kez biyokimyasal testler uygulanması önerilir.
- MEN 1’li ailelerde yapılan çalışmalarda hiperparatiroidizmin 8 yaşında bile görülebileceğini ortaya koymuştur.
- Pankreas nöroendokrin tümörleri (pNET’ler), tüm pankreas neoplazmalarının yaklaşık %1-2’sini oluşturan nadir bir kanser grubudur. pNET’lerin yaklaşık %10’u, MEN1 gibi endokrin tümör sendromlarında ortaya çıkar.



Şekil 9. MEN1 ile ilişkili tümörler [3]

Kaynaklar

1. Thakker RV, et al., Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). J Clin Endocrinol Metab, 2012. 97(9): p. 2990-3011.
2. Thompson R and Landry CS. Multiple endocrine neoplasia 1: a broad overview. Therapeutic advances in chronic disease, 2021. 12: p. 20406223211035288.
3. Brandi ML, et al. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1: Latest Insights. Endocr Rev, 2021. 42(2): p. 133-170.
4. Marini F, et al. Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms in Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. Int J Mol Sci, 2021. 22(8).

46,XY Cinsiyet Gelişim Bozukluğu: Bir Olgu Sunumu



**Filiz Mercan SARIDAŞ¹, Şebnem ÖZEMRİ SAĞ²
Soner CANDER¹, Özen ÖZ GÜL¹**

¹Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Bursa

²Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Bursa



Olgu: 19 yaş kadın hasta, bekâr, üniversite öğrencisi

Anamnez: Daha öncesine ait bilinen sistemik hastalık öyküsü olmayan hasta 15 yaşında iken primer amenore nedeniyle dış merkez kadın hastalıkları ve doğum polikliniğine başvurmuş. Hastanın burada yapılan pelvik ultrasonografisinde uterus ve overler izlenmeyerek sağ inguinalde 19x13x16 mm, sol inguinalde 14x13x19 mm izoekoik lezyonlar saptanması üzerine endokrinolojiye refere edilmiş. Ancak ailesi sosyal kaygılarla hastaya ileri tetkik yaptırmamış. 4 yıl sonra halen adet göremeyen hasta bulunduğu şehirde endokrinoloji polikliniğine başvurmuş. İleri tetkik amaçlı tarafımıza yönlendirilmiş.

Özgeçmiş: Özellik yok.

Soygeçmiş: Bir kız kardeş, 6 yaşında iken inguinal herni operasyonu geçirmiş (testis yapısı); diğer kız kardeş, sağlıklı.

Anne ve baba arasında akrabalık mevcut (2.derece kuzen)

Fizik Muayene: Boy: 175 cm Kilo: 63 kg BKİ: 20,5 kg/m²

Dış genitalya kadın fenotipinde, labiumlar ve kör vajen mevcut. Kılınma: aksiller bölgede yok, pubik bölge Tanner evre 2. Meme gelişimi yok; Tanner evre1.

Laboratuvar

Hastanın başvuru esnasındaki laboratuvar değerleri Tablo 1'de görülmektedir.

Tablo 1. Başvurudaki laboratuvar değerleri

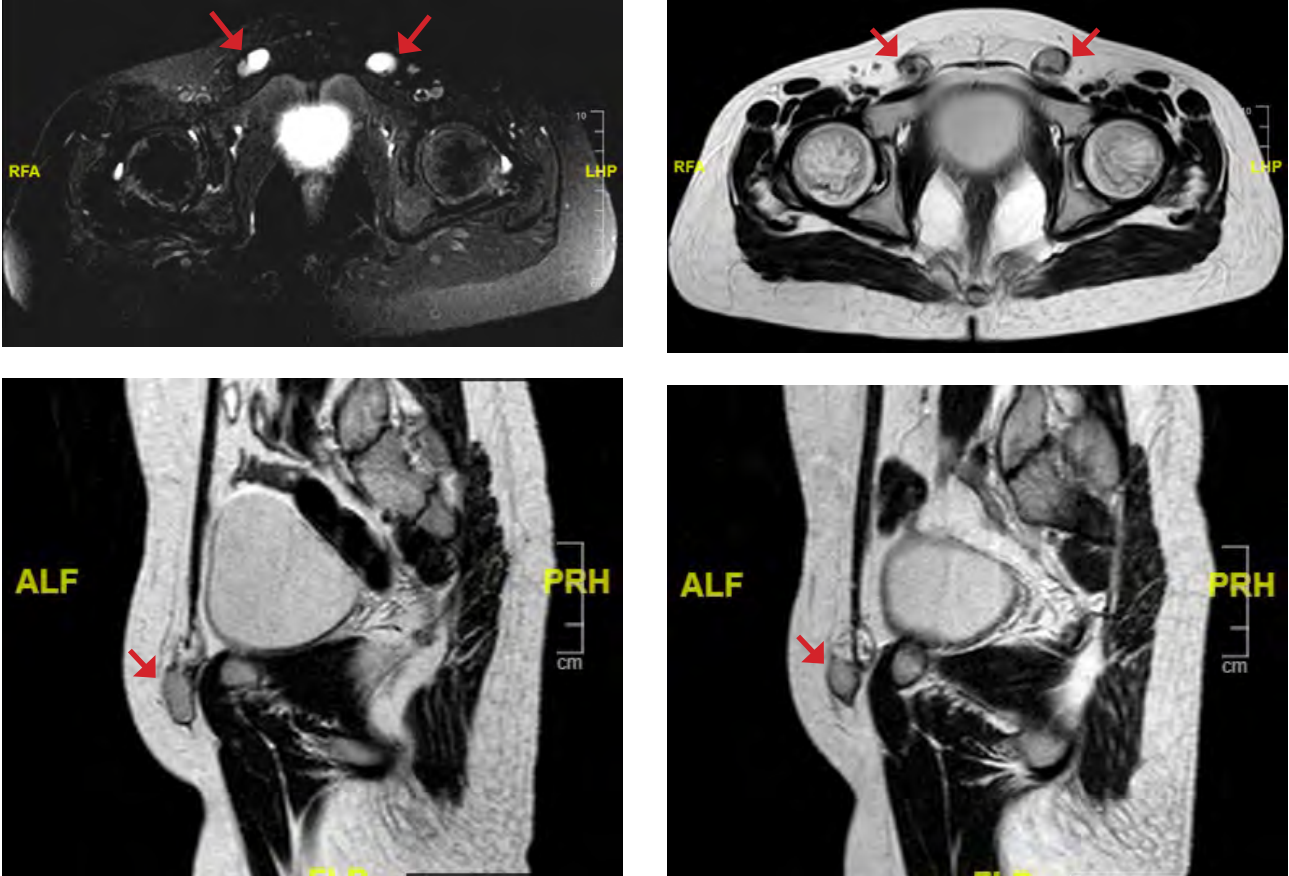
Tetkik (birim)	Sonuç	Normal aralık
FSH (IU/L)	13,96	0,95-11,95
LH (IU/L)	22,03	0,57-12,07
Estradiol (ng/L)	<10	11-44
T (mcg/L)	0,19	2,4-8,7
DHT (pcg/mL)	73,21	250-1000
A (ng/mL)	0,64	0,3-3,3
17 OH P (ng/mL)	1,56	0,2-2,3
DHEAS (mcg/dL)	364,6	134,2-407,4
TSH (mU/L)	1,4	0,35-4,94
sT4 (ng/dL)	1	0,7-1,48
Beta HCG (IU/L)	<1,2	0.1-5
Prolaktin (mcg/L)	5,5	1,2-29,93
ACTH (ng/L)	22,9	5-46
Kortizol (mcg/dL)	10,2	3,7-19,4
AMH (ng/mL)	90,7	1,3-14,8

FSH: Folikül Stimulan Hormon, LH: Luteinize Hormon, T: Total testosteron, DHT: Dihidrotestosteron, A: Androstenodion, 17 OH P: 17 OH progesteron, DHEAS: Dehidroepiandrostenodion sülfat, TSH: Tiroid Stimulan Hormon, sT4: Tiroksin, HCG: Human Corionic Gonadotropin, ACTH: Adrenokortikotropik hormon, AMH: Anti Mülleryan Hormon

Görüntüleme Tetkikleri

Suprapubik Pelvik Ultrasonografi: Sağ inguinal bölgede 24x11x11 mm, sol inguinal bölgede 23x12x12 mm olarak ölçülen cilt altı yağ dokusu içerisinde iki adet testis dokusu ile uyumlu görünüm. Bilateral overler ve uterus demonstre edilemedi.

Kontrastlı Pelvik Manyetik Rezonans (MR): Uterus ve overler izlenmedi. Her iki inguinal kanalda simetrik görünümde büyüğü yaklaşık 2 cm çapında periferinden boyanan alanlar (Şekil 1).



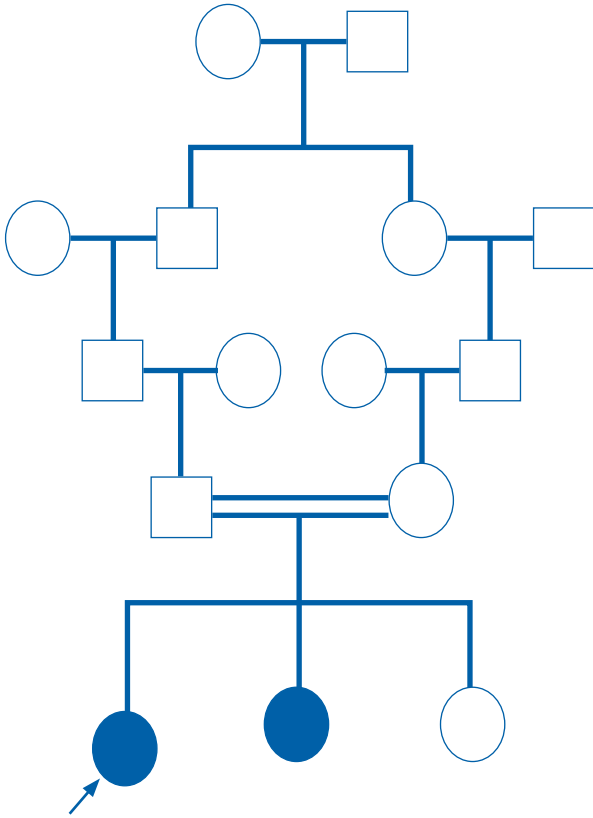
Şekil 1: İnmemiş testisler (Kontrastlı pelvik MR; aksiyal ve sagittal kesitler, kırmızı oklar)

Genetik Analizde

Kromozom analizi 46,XY ve FISH (Fluorescence in situ Hybridisation) yöntemi ile SRY pozitif saptandı. Hastaya yapılan klinik ekzom analizi sonucunda klinik ile ilişkili olarak Luteinizing hormone / choriogonadotropin receptor (LHCGR) geninde p.Phe621Leu (c.1863T>A) heterozigot varyant ve LHCGR geninde p.Tyr623* (c.1869T>A) heterozigot varyant saptanmıştır. Varyantın hastada konfirmasyonu ve ailesinde segregasyonun belirlenmesi için sanger dizileme ile analizi önerilmiştir. LHCGR gen sekans analizinde de LHCGR p.Phe621Leu (c.1863T>A) Heterozigot LHCGR p.Tyr623* (c.1869T>A) Heterozigot mutasyon saptandı.

Anne ve babada akrabalık olan (Şekil 2) ailede, diğer aile fertlerine de genetik analiz yapıldı. Aynı mutasyon baba ve 46,XY karyotipli kız kardeşte de saptandı. Annede bu mutasyonlar saptanmazken 46,XX kardeşte test sonuçlandırılmadı.

Primer amenore ile başvuran hastanın yapılan fizik muayenesinde sekonder seks karakterlerinin gelişmediği görüldü. Laboratuvar tetkiklerinde beta-hCG, prolaktin ve tiroid fonksiyon testleri normal saptandı. FSH sınırda yüksek, LH belirgin yüksek, total testosteron ve dihidrotestosteron düşük, androstenedion normal, AMH yüksek olduğu görüldü.



Şekil 2: Pedigri analizi

Bunun üzerine iç genital organların değerlendirilmesi için yapılan ultrasonografi ve sonrasında yapılan pelvik MR görüntüleme uterus ve overlerin olmadığı ve her iki inguinal kanalda testis yapısı olduğu görüldü. Bu aşamada hastaya karyotip analizi yapıldı. Karyotip analiz sonucu 46,XY ve FISH analizinde SRY pozitif saptandı. Hastamızda 46,XY cinsiyet gelişim bozukluğu (CGB) düşünüldü. 46,XY CGB'den gonadal disgenezi ve testosteron sentez ya da etkisindeki defektler ön tanı listesine alındı. Serum testosteron seviyesi düşük saptanan hastada ayırıcı tanı için hCG stimülasyon testi yapıldı (Tablo 2) ve testosteron ve androstenedion seviyelerinde artış saptanmadı.

Tablo 2. hCG stimülasyon testi

Zaman	T (mcg/L)	A (ng/mL)	B-hCG (IU/L)
Bazal	0,21	0,64	<1,2
72.saat	0,21	0,86	23,02

T: Testosteron, A: Androstenedion

Testosteron seviyesi düşük olması, hCG stimülasyonuna yanıt alınamaması nedeni ile testosteron etki kusurlarından androjen duyarsızlık sendromu ve bu testlere ek olarak T/DHT oranının düşük olması nedeniyle testosteron sentez kusurlarından 5 alfa redüktaz 2 eksikliği tanıları ekarte edildi. Steroid öncüllerinin ve 17OH progesteron seviyelerinin normal olması; hipokortizolemi klinik ve laboratuvar bulgularının olmaması nedeniyle steroid sentez bozuklukları tanılarından uzaklaşıldı. Testosteron sentez kusurlarından olan LHCG reseptör bozuklukları açısından LHCGR genini de içeren klinik ekzom dizi analizi yapıldı. İnmemiş testislere yönelik üroloji konsültasyonu sonrası bilateral orşiektomi yapıldı. Sağ ve sol orşiektomi materyalinden sertoli hücreleri ile döşeli atrofik görünümde seminifer tübül yapılarına sahip testis dokusu saptandı. Leydig hücreleri görülemedi. İmmünohistokimyasal boyamasında PLAP (placental like alkaline phosphatase) negatif saptandı. Histopatoloji ile de doğrulandıktan sonra kadın dış genitelyaya sahip 46,XY karyotipli cinsiyet gelişim bozukluğu olan olgumuzda mevcut klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgularla Leydig hücre hipoplazisi tip 1 tanısı konuldu. Plastik cerrahi konsültasyonu sonrası hastaya kör vajene yönelik vajinoplasti önerildi ancak hasta şu an için bu tedaviyi kabul etmedi.

Sekonder seks karakterlerinin gelişiminin sağlanması için hastaya günlük 100 mcg salınımlı transdermal estradiol replasmanı başlandı. Son tetkiklerinde estradiol düzeyi için hedef seviyeye ulaşıldı (Estradiol: 91 ng/L). Hastanın meme gelişimi ve aksiller ve pubik kıllanması sağlandı. Tanısı, kromozom analizi, gonad ve iç genital organları ile fertilité ile ilgili durumu psikiyatrist eşliğinde hastaya anlatıldı. LHCGR genetik bozukluğuna yönelik yapılan gen analizinin tanı koydurucu olmaması nedeniyle muhtemel tanımlanmamış gen defektlerinin tespiti için analizi devam etmektedir. Ailede klinik olarak etkilenen iki kardeş için duo-WES (tüm ekzom dizi analizi) planlandı.

Leydig Hücre Hipoplazisi

Nadir bir otozomal resesif geçişli 46,XY cinsiyet gelişim bozukluğudur. LHCGR genindeki mutasyonlar sonucu Leydig hücrelerindeki LHCGR'nin dolaşımdaki LH'a yanıt verememesi sonucu gelişir. Başlıca iki tipi bulunmaktadır:

Leydig hücre hipoplazisi tip 1 (aplazisi); ağır formlar

Leydig hücre hipoplazisi tip 2; mikropenis ve hipospadias gibi virilizasyon eksikliği ile seyreden daha hafif formları.

Leydig Hücre Hipoplazisi Tip 1 (aplazisi):

- Fenotip dişi, kız olarak yetişir.
- Yenidoğan ve çocukluk döneminde genellikle tanı alamazlar.
- Puberte döneminde memelerinin büyümemesi ve amenore yakınması ile başvururlar, zayıfta olsa pubik kıllanma vardır.
- Sertoli hücreleri normal olduğu ve AMH sentezleyebildikleri için mülleriye yapıları yoktur.
- Testisler skrotuma inmemiştir ve hacimleri normalden hafif küçüktür.
- Seminifer tübüller korunmuştur ancak olgun Leydig hücreleri yoktur.
- Epididimis ve vas deferens rudimenterdir.

Laboratuvar bulguları:

- FSH normal/yüksek
- LH düzeyi çok yüksek
- Bazal testosteron ve hCG uyarısı sonrası testosteron çok düşük
- Testosteron sentez basamaklarında yer alan öncül maddelerin hiç birinde artış yoktur.

Leydig Hücre Hipoplazisi Tip 2:

- Testosteron kısmende olsa sentezlenebilmekte, bozukluğun derecesine bağlı olarak mikropenis, hipospadias gibi yetersiz virilizasyon bulguları görülür.
- Testisler inmemiş veya yerindedir.
- Testis hacimleri beklenenden daha düşüktür. Ancak testis hacmini oluşturan ana yapılar seminifer tübüller olduğu için bu bulgu belirgin değildir veya gözden kaçabilir.
- Pubertal dönemde testis hacmi artar ancak penis büyümesi ileri derecede yetersizdir.
- Jinekomasti görülmez.

Laboratuvar bulguları:

- LH yüksek.
- Bazal testosteron yaşlarına göre düşüktür.
- Etkilenme derecesine bağlı olarak hCG testine yetersiz testosteron yanıtı alınır.

Tedavi

- Cerrahi tedavi (Gonadektomi)
 - Vajinoplasti / Vajinal dilatasyon
 - Östrojen tedavisi
 - Psikolojik destek
-
- ❖ Disgenetik gonadlarda germ hücrelerinin neoplastik transformasyonu 46,XY CGB hastalarının %20-30'unda meydana gelebildiğinden tanı konulduğunda gonadektomi yapılması önerilmektedir.
 - ❖ Cinsel olarak aktif bir yaşa geldiğinde bu olgulara genital inceleme yapılmalı ve gerekiyorsa vajinal dilatasyon uygulamasına başlanmalıdır. Vajinal dilatörlerin başarısız olduğu veya vajen yapısının iyi gelişmediği durumlarda vajinoplasti yapılmalıdır.
 - ❖ Östrojen tedavisinde ilk tercih transdermal östrojen olmalıdır. Erişkin doz 50-100 mcg/24 saat haftada 2 kez transdermal patch uygulamadır. Hepatik ilk geçiş etkisinin ve trombojenik etkisinin daha az olması, lipid profili üzerinde daha iyi sonuçlarının olması transdermal preparatın avantajlarıdır.
 - ❖ Profesyonel genetik danışmanlık ve psikososyal destek bu hastalarda önem arz etmektedir. Gonad yapıları ve karyotipleri ile bilgilendirmenin ortalama 15 yaş civarında yapılması önerilmektedir. Açıklama dikkatli ve yaşa uygun yapılmalı ve testis varlığı, uterus yokluğu, infertilite ve cinsel işlev konusunda hastaya ve ebeveynlere bilgi verilmelidir.
 - ❖ Cinsiyet gelişim bozuklukları etik ve sosyal yönleri ön planda olan tanı, takip ve tedavi aşamasında multidisipliner bir yaklaşımla ele alınmaları önem arz eden durumlardır.
 - ❖ Primer amenore ile başvuran olgularda ayrıntılı anamnez, sekonder seks karakterlerinin değerlendirilmesi sonrası beta hCG ölçümü, FSH, prolaktin ve tiroid fonksiyon testleri ilk basamak testler olmalıdır.
 - ❖ Kadın dış genitalyaya sahip bir cinsiyet gelişim bozukluğu olgusunda, uterus varlığının değerlendirilmesi ve sonrasında yapılan karyotip analizi tanıya gidişte major basamakları oluşturmaktadır.
 - ❖ Testosteron etki ve sentez defektlerinin değerlendirilmesi ve ayırıcı tanısında bazal ve/veya hCG stimülasyon testi sonrası ölçülen testosteron düzeyi önemini korumaktadır.
 - ❖ Leydig hücre hipoplazisi/aplazisi vakalarında LH düzeylerinde FSH'a göre belirgin yükseklik olması ve hCG stimülasyonuna testosteron yanıtı olmaması dikkat çekilmesi gereken noktalaradır.
 - ❖ Cinsiyet gelişim bozukluklarının %50'ye yakınında halen tanımlanmamış genetik defektlerin olduğu bilinmektedir.

Kaynaklar

1. Massanyi EZ, Dicarolo HN, Migeon CJ, Gearhart JP. Review and management of 46,XY disorders of sex development. *J Pediatr Urol.* 2013 Jun;9(3):368-79. doi: 10.1016/j.jpuro.2012.12.002. Epub 2012 Dec 29. PMID: 23276787.
2. Çömlek FÖ, Yıldız R, Seyrek F, Tütüncüler F. Leydig cell hypoplasia type 1 diagnosed in early childhood with inactivating mutation in LHCGR gene. *Oxf Med Case Reports.* 2021 Apr 28;2021(4):omab015. doi: 10.1093/omcr/omab015. PMID: 33948188; PMCID: PMC8081017.
3. Jahan S, Abul Hasanat M, Alam F, Fariduddin M, Tofail T. Leydig cell hypoplasia: a unique paradox in the diagnosis of 46,xy disorders of sex development. *AACE Clin Case Rep.* 2020 May 11;6(3):e117-e122. doi: 10.4158/ACCR-2019-0152. PMID: 32524024; PMCID: PMC7282282.
4. Wisniewski AB, Batista RL, Costa EMF, Finlayson C, Sircili MHP, Dénes FT, Domenice S, Mendonca BB. Management of 46,XY Differences/Disorders of Sex Development (DSD) Throughout Life. *Endocr Rev.* 2019 Dec 1;40(6):1547-1572. doi: 10.1210/er.2019-00049. PMID: 31365064.
5. Ahmed SF, Achermann J, Alderson J, Crouch NS, Elford S, Hughes IA, Krone N, McGowan R, Mushtaq T, O'Toole S, Perry L, Rodie ME, Skae M, Turner HE. Society for Endocrinology UK Guidance on the initial evaluation of a suspected difference or disorder of sex development (Revised 2021). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2021 Dec;95(6):818-840. doi: 10.1111/cen.14528. Epub 2021 Jun 22. PMID: 34031907.

Sekonder Hipogonadizmi Olan Erkek Olguda İnfertilitenin Beklenmeyen Nedeni



Eldeniz YUNUSOV, Mehmet Muhittin YALÇIN

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara



Olgu: 39 yaş erkek hasta, evli, iş makinesi tamircisi, Ankara doğumlu, Ankara'da yaşıyor

Şikâyeti: Baş ağrısı, Sağ gözde bulanık görme, Libido kaybı, Çocuk sahibi olamama

Hikâye: Sağ gözde görme kaybı, baş ağrısı ve libido azalması nedeniyle 5 yıl önce tetkik edilen hastanın hipofiz bezinde 45x28x40 mm adenom saptanmış. Fonksiyonel olmayan hipofizer makroadenom tanısı ile transsfenoidal hipofiz cerrahisi yapılmış. Cerrahi sonrası şikayetleri azalmış ve hipofizer hormon replasmanı ihtiyacı olmamış. Bu süreçte takiplerine devam etmemiş. Hasta son 3 yıldır tekrar başlayan, şiddeti giderek artan, zonklayıcı karakterde baş ağrısı, sağ gözde ilerleyici görme kaybı, libido azlığı, zaman zaman ereksiyon sorunu ve 12 yıldır evli olmasına rağmen çocuk sahibi olamama şikayetleri ile kliniğimize başvurdu.

Özgeçmiş: Bilinen başka hastalığı yoktu

İlaçlar: Düzenli kullandığı ilaç yoktu

Alışkanlıkları: Sigara, alkol kullanımı yoktu

Soygeçmiş: Anne, Baba sağlıklı, akrabalık yok, 1 erkek kardeş sağlıklı

Fizik Muayane: Genel durum iyi, şuur açık, oryante-koopere, ateş: 36,8°C, nabız: 82/dk, kan

basıncı: 125/80 mmHg, solunum: 16/dk, boy:161 cm, kilo: 71 kg, BMI: 27,4 kg/m², kulaç uzunluğu: 162 cm, üst/alt vücut oranı 0.85, önikoid vücut yapısı yok, sekonder seks karakterleri gelişmiş, sağ görme alanında anopsi, bilateral jinekomasti (sol ~3 cm, sağ ~2 cm), penis uzunluğu: 8 cm, bilateral testisler ~2 ml, ele gelen kitle yoktu. Diğer fiziki muayene bulguları normal saptandı.

Laboratuvar

LH-	1,50 IU/L (0,80-7,60)
FSH-	4,60 IU/L (0,70-11,0)
Total Testosteron-	36 ng/dL (262-1593)
Total Testosteron (kontrol)-	21 ng/dL
Prolaktin-	12,4 ng/mL
Estradiol (E2)-	<5 pg/ml (11-44)
TFT: Ötiroid	
ACTH-	33,3 pg/mL
Kortizol (sabah)-	14,9 µg/dL
1mg DST sonrası kortizol-	1,1 µg/dL
İGF-1-	101,7 ng/mL (53,3-215)

Karaciğer, böbrek ve diğer laboratuvar sonuçları normal sınırlar içerisinde idi.

Görüntüleme

Hipofiz MR: Sellayı dolduran suprasellar sisterni oblitere eden, İnfindibulumu ve Optik kiazmayı inferiordan basılayan, Bilateral ICA kavernözal segmentlerini laterale doğru iten, İV. kontrast madde enjeksiyonu sonrası periferinde heterojen kontrastlanma, santralde operasyona sekonder yağ içerikli materyalin izlendiği, 37x32x28 mm boyutlarında heterojen yapıda rezidü/nüks lezyon

Meme US: Her iki meme dokusunda sağda 25x13 mm, solda 34x12 mm boyutlarında fibroglandüler meme dokusu saptandı.

Skrotal USG: Her iki testis skrotumda izlenmiş olup boyutları normalden küçük izlendi. (sağ testis; 1.6 mL, sol testis; 1.4 mL).

Spermioqram incelemesi 15 gün ara ile iki defa değerlendirildi ancak hücre görülmedi. (azospermi)

Tartışma

Non-fonksiyone hipofiz adenomu düşünülerek hastanemizde transsfenoidal hipofiz cerrahi

yapıldı. İkinci cerrahiden sonra da hala 24x25x20 mm'lik rezidü hipofiz kitlesi vardı.

Hastamızın operasyon sonrası kontrollerinde baş ağrısı ve görmede azalma şikayetleri geriledi, fakat libido kaybı ve azospermi devam etmekte idi. Laboratuvarında gonad aksı dışında, diğer hipofiz akslarında eksiklik görülmedi. Hastamızın şikayetlerinin postpubertal dönemde başlamış olması, diğer sekonder hipogonadizmi düşündürecek fizik muayene ve laboratuvar bulgularının olmaması nedeniyle hipofizer kitle veya geçirilmiş hipofiz cerrahisine sekonder hipogonadizm düşünüldü. Hastanın fertilitate istemi olması nedeniyle, insan koryonik gonadotropin (hCG) (1500 ünite, 3 gün/hafta) başlandı. 3 ay sonra testis hacminin hala çok küçük ve testosteron seviyelerinin düşük olması nedeniyle hCG dozu 3 gün/hafta 3000 üniteye çıkarıldı ve 3 gün/hafta insan menopozal gonadotropin (hMG) 75 µg eklendi. Sperm üretiminde ve testis boyutunda herhangi bir gelişme olmaması nedeniyle 3 ay sonra hMG tedavisi 3 gün/hafta 150 µg'ye çıkarıldı. 9 ay hCG 3 gün/hafta 3000 ünite, hMG 3 gün/hafta 150 µg (toplam tedavi süresi 15 ay) rağmen tedaviye cevap alınamadı (Tablo 1).

Tablo 1.

	İlk hipofiz operasyonundan önce	İkinci hipofiz operasyonundan önce	Gonadotropin tedavisi öncesi	Gonadotropin Tedavisinden 15 ay sonra
T. Testosteron (ng/dL) (262-1593)	23,8	36,0	32,0	76,0
FSH (mIU/mL) (0.70-11.0)	6,5	4,6	4,1	5,5
LH (mIU/mL) (0.80-7.60)	1,97	1,50	1,71	1,64
Prolaktin (mg/mL) (2.50-17.0)	14,0	12,4	7,7	18,7
Testis Hacmi	(-)	(-)	Sağ: 1,6 mL Sol: 1,4 mL	Sağ: 1,4 mL Sol: 1,5 mL
Semen analizi	azospermik	azospermik	azospermik	azospermik

hCG dozu arttırılmasına rağmen yeterli testosteron düzeylerine ulaşamayan hastada eşlik eden primer gonadal patoloji araştırmak amacı ile kromozomal analiz tayini istendi. Sitogenetik çalışmada 550. bant düzeyinde 46,XX karyotipi saptandı. PCR amplifikasyonu kullanılarak yapılan moleküler incelemede X kromozomuna lokalize olan SRY geni tespit edildi, AZFa, AZFb, AZFc gen bölgesinde delesyon saptandı. Bu sonuçla, SRY pozitif 46,XX testiküler bozukluk teşhisi koyuldu.

SRY (+) 46, XX testiküler bozukluğa sahip erkekte hiçbir tedavi spermatogenezi indükleyemediğinden gonadotropin tedavisi yerine testosteron tedavisi başlandı. Hasta ve eşine çocuk sahibi olmanın alternatif yolları (evlat edinme) önerildi. Ayrıca ihtiyaç duymaları halinde psikolojik destek almaları önerildi.

46, XX Testiküler Bozukluk

- 46, XX testiküler bozukluk, 46 XX karyotipine sahip erkeklerde görülen normal genital yapıdan ambigius genitalyaya kadar değişebilen genital yapı ile karakterize hastalıktır.
- İlk olarak de la Chapelle ve arkadaşları tarafından 1964 yılında tanımlanmıştır. 2005 yılında düzenlenen uluslararası multidisipliner uzlaşma toplantısında hastalığın adı “46, XX testiküler bozukluk” olarak belirlenmiştir.
- 46, XX testiküler bozukluğu, yaklaşık 20.000-25.000 erkek doğumunda bir görülmektedir.
- Y kromozomundaki cinsiyet belirleyici genin (SRY; Y kromozomunun kısa kolunun distal parçası üzerinde testis tayin eden faktörü içeren parça) X kromozomuna geçmesiyle (translokasyon), erkek fenotipinde gelişen fakat SRY geni pozitif 46 XX bireyler görülmektedir.
- 46, XX testiküler yetmezlikli hastaların yaklaşık %80’inde FISH ya da PCR amplifikasyonu yöntemleri ile SRY’nin pozitif olduğu gösterilmiştir. Bu hastaların yaklaşık %20’sinde ise SRY negatiftir.
- Y mozaizmi, sertoli hücrelerinin farklılaşmasını sağlayan SOX-3 ya da SOX-9 genlerinin mutasyon/overekspresyonları; SRY negatif 46, XX testiküler bozukluğa yol açabilmektedir.
- 46, XX testiküler bozukluğa sahip bireylerde genelde puberte döneminde serum testosteron seviyeleri normal olmasına rağmen erişkin çağda testosteron sentezi bozulmaktadır. %80’inde (daha çok SRY pozitif olanlarda) ikincil seks karakterleri normal olabilir. Fakat testisleri küçüktür (genellikle 5 ml’den küçük) ve jinekomastileri olabilir. Sperm üretilmediği için, çocuk sahibi olamazlar. Genellikle infertilite taramaları esnasında hipergonadotropik hipogonadizm ayırıcı tanısı esnasında tanı alırlar. Bu hastaların yaklaşık %20’sinde ise (daha çok SRY negatif olanlarda) doğum esnasında ambigius genitalya, inmemiş testis ve/veya anterior hipospadias görülebilir.
- 46, XX testiküler bozukluğa sahip hastalarda tipik androjen eksikliği belirtileri ve bulguları görülür. Bu nedenle yeterli testosteron replasmanı yapılarak hipogonadizmin yaratabileceği sorunlardan korunmak amaçlanır. Ek olarak hastalarda ruhsal durum bozukluğu, erektil disfonksiyon, belirgin jinekomasti gibi bulgular varsa multidisipliner yaklaşımlarla bireylerin sorunları azaltılmalıdır.
- 46, XX testiküler yetmezliği olan hastalara, testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE) operasyonu yapılsa bile sperm bulunamayacağı anlatılmalı ve gereksiz işlemlerden kaçınılmalıdır.

Bu Olgunun Klinik Pratiğe Yansımaları

- Hipogonadotropik hipogonadizmi olan erkeklerde fertilité isteği tedaviyi şekillendirir.
- Yeterli gonadotropin tedavisi ile sperm oluşumu zaman alabilir.
- Yeterli doz ve sürede gonadotropin tedavisi verilmesine rağmen yeterli testosteron seviyesine ulaşılamaması ya da sperm oluşumu gerçekleşmemesi durumunda primer testiküler nedenler araştırılmalıdır.
- Primer testiküler yetmezliği olan hastalarda “46, XX testiküler bozukluk” ayırıcı tanıda akla gelmelidir.

**Bu olgu Northern Clinics of Istanbul dergisinde yayınlanmıştır (DOI:10.14744/nci.2018.57625)*

Kaynaklar

1. Yalcin MM, Ozkan C, Akturk M, Percin FE, Altinova A, Karakoc A, ... & Cakir N. 46 XX male syndrome with hypogonadotropic hypogonadism: A case report. Northern clinics of Istanbul, 2019;6(3), 308.
2. de la Chapelle A, Hortling H, Niemi M, & Wennström J. XX sex chromosomes in a human male: first case. Acta Medica Scandinavica. 1964.
3. Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee PA, & Society LWPE. Consensus statement on management of intersex disorders. Journal of pediatric urology, 2006,
4. Ergun-Longmire B, Vinci G, Alonso L, Matthew S, Tansil S, Lin-Su K, ... & New MI. Clinical, hormonal and cytogenetic evaluation of 46, XX males and review of the literature. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism, 2005.
5. Jäger RJ, Harley VR, Pfeiffer RA, Goodfellow PN, & Scherer G. A familial mutation in the testis-determining gene SRY shared by both sexes. Human genetics, 1992.
6. Cox JJ, Willatt L, Homfray T, & Woods CG. A SOX9 duplication and familial 46, XX developmental testicular disorder. New England Journal of Medicine, 2011.
7. Moalem S, Babul-Hirji R, Stavropolous DJ, Wherrett D, Bağli DJ, Thomas P, & Chitayat D. XX male sex reversal with genital abnormalities associated with a de novo SOX3 gene duplication. American Journal of Medical Genetics, 2012.
8. Vetro A, Ciccone R, Giorda R, Patricelli MG, Della Mina E, Forlino A, & Zuffardi, O. XX males SRY negative: a confirmed cause of infertility. Journal of medical genetics, 2011.
9. Ryan NA, & Akbar S. A case report of an incidental finding of a 46, XX, SRY-negative male with masculine phenotype during standard fertility workup with review of the literature and proposed immediate and long-term management guidance. Fertility and sterility, 2013.
10. Anık A, Çatlı G, Abacı A, & Böber E. 46, XX male disorder of sexual development: a case report. Journal of clinical research in pediatric endocrinology, 2013.
11. Boucekkine C, Toubanc JE, Abbas N, Chaabouni S, Ouahid S, Semrouni M, ... & Fellous M. Clinical and anatomical spectrum in XX sex reversed patients. Relationship to the presence of Y specific DNA-sequences. Clinical endocrinology, 1994.
12. López M, Torres L, Méndez JP, Cervantes A, Pérez-Palacios G, Erickson RP, ... & Kofman-Alfaro S. Clinical traits and molecular findings in 46, XX males. Clinical genetic, 1995.

Nadir Görülen Bir Jinekomasti Sebebi: Testiküler Seminom



Sevede Nur FIRAT, Püren GÖKBULUT

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Endokrinoloji Bilim Dalı, Ankara



Olgu: 31 yaşında erkek hasta

Şikayeti: İki taraflı ağrılı meme büyümesi, yan ağrısı, bulantı-kusma.

Öykü: Üç aydır farkettiği iki taraflı, ağrılı meme büyümesi olan hastanın son bir aydır da künt vasıfta yan ağrısı ve bulantı kusması mevcutmuş. Meme büyümesi nedeniyle genel cerrahiye başvuran hasta Endokrinoloji polikliniğimize yönlendirilmiş.

Özgeçmiş: Özellik yok

Sigara: 5 paket/yıl (3 aydır bırakmış), **Alkol:** Sosyal içici, **Kullandığı ilaç:** -

Soygeçmiş: Özellik yok

Fizik Muayene: Boy: 181, Kg: 85, VKİ: 25,9

Ateş: 36,6 °C , **Nabız:** 92/dk ritmik, **TA:** 120/85 mmHg

Bilateral, simetrik meme ucundan eş merkezli uzanım gösteren yaklaşık 2 cm çapında ağrılı meme dokusu ele geliyordu (Şekil 1). Aksiller pubik kıllanması doğal idi. Skrotal bölgede kitle palpe edilmedi.

Meme USG: Bilateral meme ve aksiller bölge ultrasonografisinde sağ retroareolar bölgede 26x12



Şekil 1. Sağda belirgin olmak üzere bilateral jinekomasti

mm, solda 25x12 mm jinekomasti ile uyumlu doku saptandı.

Laboratuvar

Böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri: Normal

Elektrolitler: Normal

Hemogram: Normal

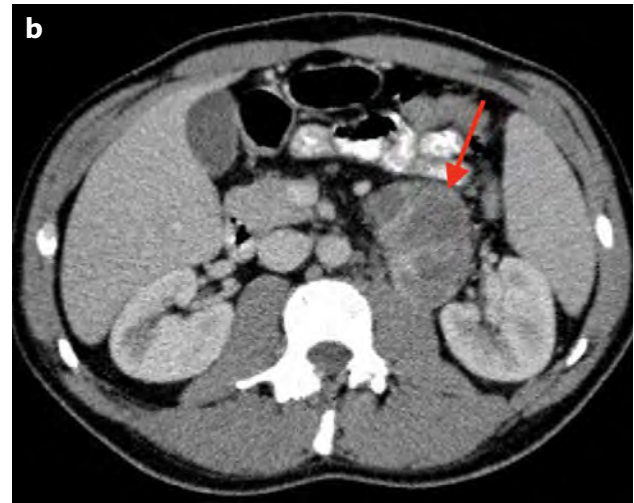
Hormonal değerleri Tablo 1 de gösterilmiştir.

Tablo 1. Tanı anındaki hormonal değerleri

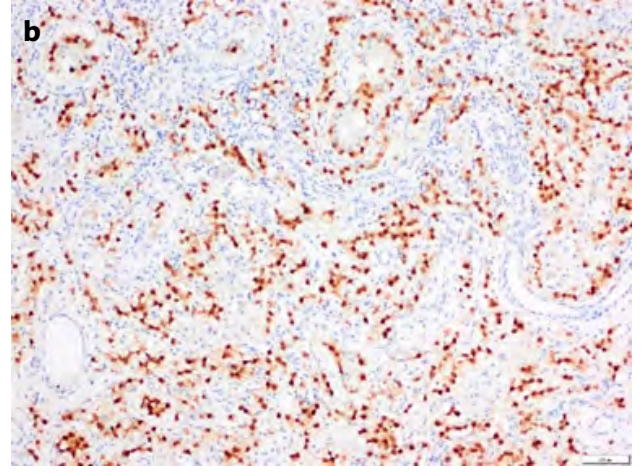
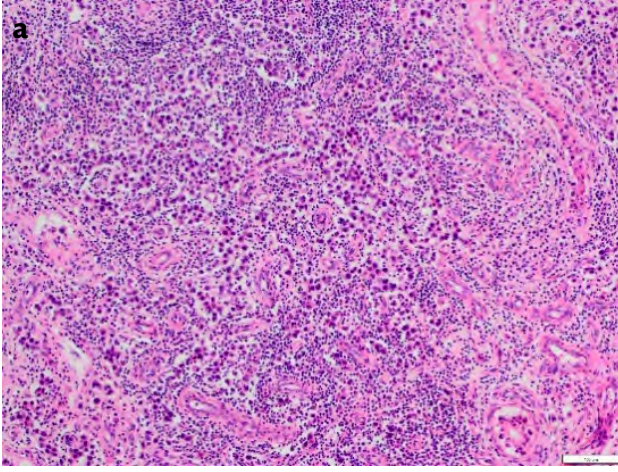
Total testosteron (ng /dL)	1389	(280-800)
Estradiol (ng/L)	388	(7,6-43)
FSH (IU/L)	<0.2	(1,5-12,4)
LH (IU/L)	<0,3	(1,7-8,6)
AFP (ug/l)	3.49	(7<)
β -HCG (mIU/mL)	> 10.000	(0-5)
TSH (mIU/L)	0,02	(0,4-3,77)
T4 (ng /dL)	1,7	(0,9-1,6)
LDH(IU/L)	389	(<248)

Hastanın β -HCG değerinin yüksek olması üzerine skrotal ultrason çekildi; sol testis parankiminde mikrolitiazis ile uyumlu çok sayıda milimetrik ekojeniteler, ayrıca sol testis parankiminde kamsal şekilde sınırları hafif belirsiz hipoeoik alanlar dikkati çekmiştir (orşit sekeli?) şeklinde raporlandı. Mevcut tiroksikozuna yönelik bakılan TSH reseptör antikoru negatifti, tiroid ultrasonu normaldi ve sintigrafide nonhomojen aktivite tutulumu mevcuttu. Bu veriler ışığında hastanın

tiroksikozu β -HCG yüksekliğine bağlı olarak düşünüldü. Çekilen testis ultrasonunda net bir kitle lezyon izlenmemesi üzerine, ekstra testiküller germ hücreli neoplazi olabileceği düşünülerek abdomen bilgisayarlı tomografi (BT) çekildi ve sol sürrenal gland lateral krusu ile ara yağ planı silinen ancak sürrenal dışı olduğu düşünülen, inferior kesiminde sol psoas kasından sınırlanamayan ~ 10 cm lik bir longitudinal düzlemde uzanan en geniş yerinde 68x 55 mm (APxT) ölçülen, periferik ağırlıklı heterojen kontrastlanma gösteren, geniş kistik-nekrotik alan barındıran, lobule konturlu kitle lezyonu izlenmiştir, konglomere nekrotik LAP ile uyumludur şeklinde raporlandı (Şekil 2). Metastaz açısından çekilen toraks BT de ise sağ akciğer alt lob anterobazal segmentte 5 mm çapında metastaz ile uyumlu olabilecek noduler lezyon saptandı. Hastaya tekrar edilen doppler ultrason ve testis MR sonuçları da değerlendirilerek üroloji tarafından sol orşiektomi operasyonu yapıldı. Patolojisi; insitu seminom ve leydig hücre hiperplazisi zemininde 0.6x0.6x0.3 mm çapında, parankimde sınırlı seminom olarak raporlandı (Şekil 3a-b). Hastaya postop 4 kür bleomisin, etoposide, cisplatin kemoterapi protokolü uygulandı. Takipte jinekomastisi düzelen hastanın, β -HCG değerleri normal değerlere geriledi. Operasyonun 1. yılında çekilen BT'sinde sol renal hilus düzeyindeki



Şekil 2. Tanı anındaki retroperitoneal, paraaortik konglomere lenfadenopatilerin a) koronal ve b) aksiyel BT görüntüleri



Şekil 3. Patolojik değerlendirme. **a)** İnvaziv seminom H/Ex100, **b)** İnvaziv Seminom Oct3/4 boyası x100



Şekil 4. Tedaviden 1 yıl sonraki batin BT'de retroperitoneal lenfadenopatilerdeki regresyon

lezyonun 15x12 mm'e regrese olduğu izlendi (Şekil 4). Toraks BT deki nodul tamamen kaybolmuştu. Hasta biyokimyasal ve klinik olarak kür sağlanmış

ve jinekomastisi tamamen gerilemiş olarak takibe devam etmektedir. Başlangıç ve takipteki hormonal parametreleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Olgunun tedavi öncesi ve sonrası hormonal parametreleri

	İlk Başvuru	Operasyon öncesi	1.ay	3.ay	6.ay	12.ay	18.ay	24.ay	Referans aralığı
β-HCG (mIU/mL)	10.000	225.000	2545	234,5	15,9	5,5	<1,2	<0,20	(0-5)
Testosteron (ng/dl)	1389	1219	-	-	580	-	630	725	(280-800)
E2 (ng/L)	277	388	-	-	-	-	-	36,6	(7,6-43)
LDH (U/L)	389	409	243	195	231	-	151	163	(<248)

Jinekomastinin en sık sebepleri; İlaçlar, primer ve sekonder hipogonadizm ve kronik karaciğer hastalığı gibi durumlardır. Açıklanamayan sebepler ise hastaların yarısından fazlasını oluşturmaktadır.

Etiyopatogeneizde Rol Alan Faktörler

- Androjen üretiminde azalma
- Androjen reseptör blokajı/direnci
- SHBP artışına bağlı
- S.Testosteron azalması
- Rölatif s.östrojen/s.testoteran oranı artışı
- Estrojen üretim artışı
- Periferik östrojen dönüşümü artışı
- Östrojen benzeri etki
- Meme dokusunda östrojen duyarlılık artışı

Testiküler Neoplazmlar

- Germ hücreli tümör (GHT) (%95'i)
- Tanı anında %1–6 jinekomasti kötü prognoz göstergesi
- Trofoblastik hücrelerden hCG salınır
- Testiküler veya ektopik hCG üretimine bağlı, T konsantrasyonları genellikle yüksek veya normaldir ve LH ve FSH konsantrasyonları baskılanmıştır.
- Aromataz aktivitesi ↑, E2 ↑
- GHT'lerin yaklaşık %55-60'ı saf seminom, %40-45'i non-seminomdur.
- GHT'lerin yaklaşık %95'i testislerde ortaya çıkar ve %5'i gonadların dışında gelişir, yani ekstragonadal germ hücreli tümör (EGGCT).
- EGGCT'ler genellikle vücudun orta hattında, örneğin retroperiton, mediasten veya beyinde bulunur ve bazen tanısal zorluklara neden olur.

Klinik Tanı

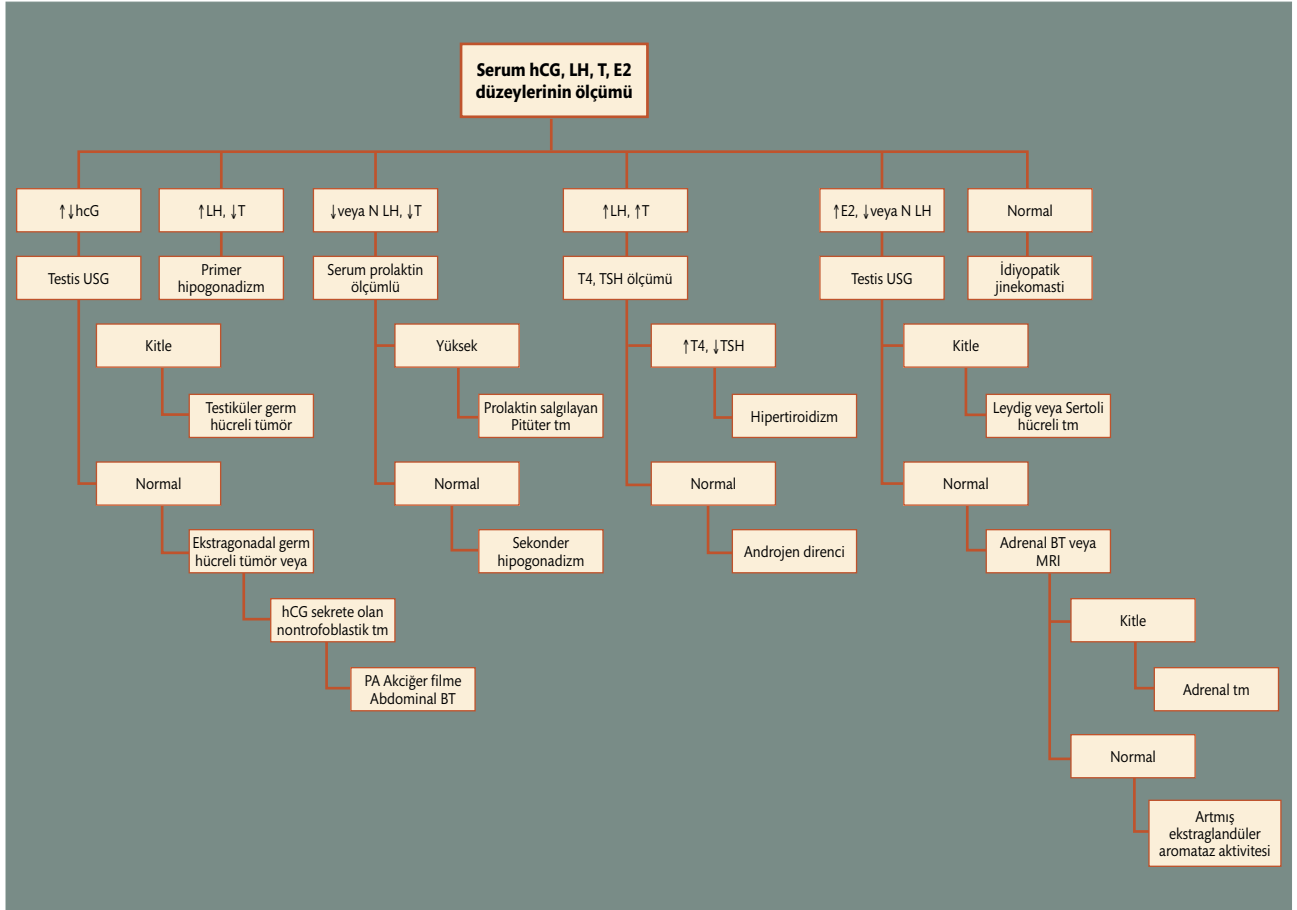
- %85-90 Hidrosel olsun ya da olmasın ağrısız kitle
- %10 Hastada ağrılı kitle
- %10 Metastaz Semptomları
- Yan Ağrısı, Hemoptizi, Bulantı-Kusma, Konvulsiyon, Patolojik Kemik Kırıkları
- Jinekomasti
- %30-40 Sertoli-Leydig Hücreli Tümör
- %5 Germ Hücreli Tümör
- Ülkemizde yapılan bir çalışmada %25 hasta kitleyi kendi kendine yaptığı muayene ile saptamıştır
- Testiste saptanan her kitle aksi ispat edilene kadar malign testis tümörü kabul edilmelidir
- **Tedavi:** Tüm testis tümörlerinde tedavi inguinal orşiektomidir. Histopatolojik ve klinik evreye göre; izlem, radyoterapi ve kemoterapi seçenekleri uygulanabilir.

Testis tümörleri
jinekomastinin nedenleri arasında
 %1-3'lük bir dilimi oluşturmaktadır. Özellikle ağırlı ve hızlı gelişen jinekomastisi olan genç erkek hastalarda mutlaka akla gelmelidir. Tümöre spesifik hormonlar her zaman yüksek saptanamayabileceğinden tüm hastalarda testisin muayenesi veya ultrason ile görüntülenmesi önem arzeder.

Testis kanserinde tedavideki gelişmeler ile 5 yıllık sağkalım >%95 olup kirable solid neoplazmalar arasında yer almaktadır. Özellikle hızlı ortaya çıkmış ve ağırlı jinekomasti ile gelen hastalarda prognozu oldukça iyi olan bu tümör grubu gözden kaçırılmamalıdır.

Jinekomasti Değerlendirme Algoritması

Tablo 3. Jinekomasti değerlendirme algoritması



Kaynaklar

1. Kanakis GA, Nordkap L, Bang AK, et al. EAA clinical practice guidelines-gynecomastia evaluation and management. *Andrology*. 2019 Nov;7(6):778-793.
2. Oldenburg J, Berney DM, Bokemeyer C, et al; ESMO Guidelines Committee. Testicular seminoma and non-seminoma: ESMO-EU-RACAN Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022; 19:0923-7534(22)00007-2.
3. Üroloji-Onkoloji Bülteni. Testis Kanseri 2018; 2(2):99-101.

ENDOKRİN VAKALAR - 4

Adrenal Gonadal Hastalıklar ve Nöroendokrin Tümör Olguları

© Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği • 2022

Kitapta yer alan makalelerin bilimsel, etik ve hukuki sorumluluğu bütünüyle yazarlara aittir. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği ve Yayın Hizmetlerini yürüten BAYT Ltd. Şti. kitap için gönderilen yazıların Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygun olarak yapıldığını, kurumsal, etik ve yasal izinlerin alındığını varsaymıştır.

ISBN: 978-605-66410-7-7

1. Baskı: Eylül 2022



TÜRKİYE ENDOKRİNOLOJİ ve METABOLİZMA DERNEĞİ

Meşrutiyet Cad., Ali Bey Apt. 29/12

Kızılay 06420, Ankara

Tel: (0312) 425 2072

Faks: (0312) 425 2098

E_posta: president@temd.org.tr

www.temd.org.tr

Editör: **Doç. Dr. Eren GÜRKAN**



Grafik Tasarım ve Yayın Hizmetleri

BAYT Bilimsel Araştırmalar

Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti.

Ziya Gökalp Cad. 30/31

Kızılay 06420, Ankara

Tel. (0312) 431 3062

Faks (0312) 431 3602

Baskı

Miki Matbaacılık San. ve Tic. Ltd. Şti.

Matbaacılar San. Sitesi

1516 / 1 Sk. No: 27, Yenimahalle / Ankara

Tel. (0312) 395 21 28

Baskı Tarihi: 12 Eylül 2022



**“BÜYÜK İŞLER, MÜHİM TEŞEBBÜSLER; ANCAK,
MÜŞTEREK MESAİ İLE KABİL-İ TEMİNDİR.”**

MUSTAFA KEMAL ATATÜRK, 1925

SUNUM



Değerli Meslektaşlarım,

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMĐ) olarak en önemli amaçlarımızdan biri eğitimde standardizasyonu sağlamaktır. Bu amaca ulaşmak için, değişen ve güncellenen bilimsel veriler ışığında eğitim toplantıları düzenlemekte; kılavuzlar ve temel kaynak kitaplar hazırlayarak hekimlere ulaştırmaktayız.

Ulusal kongre ve kurslarımız dışında her çalışma grubumuz ülkemizin farklı bölgelerinde yılda bir veya iki kez eğitim etkinliği düzenlemektedir. Bu etkinliklerin, özellikle olgu sunumları eşliğinde, interaktif ve klinik pratiğe yönelik olması hedeflenmektedir. Bu etkinliklerde, alanında yetkin hocalarımız bilgi ve deneyimlerini aktarma ve genç meslektaşlarımız olgularını paylaşma fırsatı bulmaktadır.

TEMĐ Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Çalışma Grubu ile Nöroendokrin Tümörler Çalışma Grubu'nun ortak eğitim toplantısı olan 10. Adrenal Gonad ve Nöroendokrin Tümörler Sempozyumu, 11-12 Mart 2022'de Hatay'da, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi ev sahipliğinde başarılı bir şekilde gerçekleşmiştir. Daha önce farklı vakaların derlendiği üç kitaptan sonra "Endokrin Vakalar-4" ismiyle yayımlanan bu kitap, bu toplantıda sunulan ve interaktif bir şekilde tartışılan vakaların derlenmesi sonucu ortaya çıkmıştır.

Başta 10. Adrenal Gonad ve Nöroendokrin Tümörler Sempozyumu'nun Hatay'da gerçekleşmesi ve sempozyumda sunulan vakaların kitap olarak derlenmesini sağlayan Doç. Dr. Eren Gürkan olmak üzere, vakalarıyla katkıda bulunan tüm yazarlara teşekkürlerimi sunuyorum; kitabın tüm meslektaşlarımıza faydalı olmasını diliyorum.

Prof. Dr. Ayşegül ATMACA

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Yönetim Kurulu Başkanı

ÖNSÖZ



Değerli Meslektaşlarım,

Kral Sisifos koca bir kayayı dağın zirvesine kadar çıkartarak tepenin oyduğuna oturtmakla cezalandırılır. Günün sonunda tam kayayı yerleştireceği anda kaya yeniden yuvarlanır. Bu süreç sürekli ve sonuçsuz bir hal alır. Sisifos'un her türlü olumsuzluğa rağmen bu mücadelesi bilgelik yolunda mücadele edenlere örnek teşkil edecek niteliktedir. Bu mitolojik olay bizlerin günlük uğraşını yansıtıyor gibi görünmektedir.

Korona pandemisinde, zorlu maddi koşullara rağmen TEMD'e bağlı Adrenal Gonad ve Nöroendokrin Tümörler çalışma gruplarının 10. sempozyumunu Hatay'da Hatay Mustafa Kemal Üniversitemizin Atatürk Konferans salonunda başarı ile gerçekleştirdik. Bu toplantının programını hazırlarken çok sayıda olgu sunmayı planladık. Sonuçta bir olgu serisi oluştuğunu gözlemledik. Ciddi bir emeğin ürünü olan bu çalışmaların yayımlanmasının endokrinologların günlük pratiğine katkı sunacağını düşündük. Belleğimizde Prof. Dr. Dilek Yavuz Gogas hocamızın editörlüğünde hazırlanan ve TEMD tarafından yayımlanan 'Endokrin Vakalar 1-3' kitapları vardı. Konuyu derneğimiz yönetim kuruluna ilettik. Olumlu cevap gelmesi üzerine, bu kitapların devamı niteliğinde 'Endokrin Vakalar-4' kitabını yayımlamayı kararlaştırdık.

Eğitim ve araştırma hastanelerimizin hazırladığı toplam 12 olgu ile kitabımızı oluşturduk. Okuyucuya farklı kliniklerin tecrübelerinden yararlanma olanağı sunmaya çalıştık. Sempozyumun gerçekleşmesine ve sonuçta bu kitabın yayımlanmasına vesile olan duayen hocalarımıza teşekkürü borç biliyoruz.

Doç. Dr. Eren GÜRKAN

*Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı*

TEŞEKKÜR

10. Adrenal Gonad ve Nöroendokrin Tümörler Sempozyumunun gerçekleşmesindeki emekleri nedeniyle,

Adrenal Gonad grup başkanımız Prof. Dr. Engin Güney, başkan yardımcımız Prof. Dr. Nur Keleşçi ve Nöroendokrin Tümörler grup başkanımız Prof. Dr. Sema Yarman, başkan yardımcımız Prof. Dr. Güzin F. Yaylalı'ya,

Sempozyuma katkı sunan duayen hocalarımıza ve meslektaşlarımıza,

Sempozyumun gerçekleşmesinde konaklama, ulaşım ve sunumlara arka planda destek veren Konsensus Turizm'e ve güler yüzlü ve çalışkan personeline teşekkür ederiz.



İÇİNDEKİLER

SUNUM	iv
ÖNSÖZ	v
TEŞEKKÜR	vi
Olgu Sunumu - 1	Feokromositoma ve Ektopik Cushing Sendromu Mehmet SÜLE, Esen AKBAY, İlkcan ÇERÇİ KOÇAR, Ramazan GEN, Kerem SEZER	1
Olgu Sunumu - 2	Bilateral Feokromositoma ve Paraganglioma Birlikteliği: von Hippel Lindau Olgusu Mehmet SÖZEN, Alev SELEK, Berrin ÇETINARSLAN, Zeynep CANTÜRK, İlhan TARKUN, Damla KÖKSALAN	5
Olgu Sunumu - 3	Dirençli Hipertansiyon ile Prezente Conn Sendromu Eren GÜRKAN	11
Olgu Sunumu - 4	Primer Adrenal Lenfoma Zehra ERDEMİR, Mustafa ÜNÜBOL	17
Olgu Sunumu - 5	Konjenital Adrenal Hiperplazi ve İnfertilite Gülşay ŞİMŞEK BAĞIR, Filiz HAYDARDEDEOĞLU, Melek Eda ERTÖRER	23
Olgu Sunumu - 6	Nadir Rastlanılan Hipergonadotropik Hipogonadizm; 17 alfa Hidroksilaz Eksikliğine Bağlı Konjenital Adrenal Hiperplazi Olgusu Fulya ODABAŞ, Gamze AKKUŞ	27
Olgu Sunumu - 7	Nöroendokrin Tümörü Lokalize Edilemeyen Bir Ektopik ACTH Sendromu Olgusu ve Medikal Tedavi ile Uzun Dönem Takibi Sema ÇİFTÇİ	31
Olgu Sunumu - 8	Nadir Bir Pankreas NET Vakası Canan ŞEHİT KARA, Serra ALPÖZEN, Fahri BAYRAM	35
Olgu Sunumu - 9	Multipl Endokrin Neoplazi Sendromu -1 Özge ÖZER, Göknur YORULMAZ, Medine Nur KEBAPÇI	41
Olgu Sunumu - 10	46,XY Cinsiyet Gelişim Bozukluğu: Bir Olgu Sunumu Filiz Mercan SARIDAŞ, Şebnem ÖZEMRİ SAĞ, Soner CANDER, Özen ÖZ GÜL	49
Olgu Sunumu - 11	Sekonder Hipogonadizmi Olan Erkek Olguda İnfertilitenin Beklenmeyen Nedeni Eldeniz YUNUSOV, Mehmet Muhittin YALÇIN	55
Olgu Sunumu - 12	Nadir Görülen Bir Jinekomasti Sebebi: Testiküler Seminom Sevde Nur FIRAT, Püren GÖKBULUT	59

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Yönetim Kurulu Üyeleri



Soldan Sağa; Prof. Dr. Mustafa Kulaksızoğlu (*Sayman*), Prof. Dr. Ayşegül Atmaca (*Başkan*), Prof. Dr. Sibel Güldiken (*Genel Sekreter*), Prof. Dr. İbrahim Şahin (*Üye*), Prof. Dr. Dilek Gogas Yavuz (*Araştırma Sekreteri*), Prof. Dr. Mustafa Cesur (*Başkan Yardımcısı*), Prof. Dr. Melek Eda Ertörer (*Üye*)

Feokromositoma ve Ektopik Cushing Sendromu



**Mehmet SÜLE, Esen AKBAY,
İlkcan ÇERCİ KOÇAR, Ramazan GEN, Kerem SEZER**

*Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı*



56 yaş kadın

Başka bir merkezde kas güçsüzlüğü, cilt renginde koyulaşma, nefes darlığı nedeniyle tetkik edilen diyabetik ve hipertansif hasta. Tedavi ve takiplerinde hipokalemi ve alkaloz saptanması nedeniyle endokrinoloji konsültasyonu yapılmış.

Özgeçmiş: 10 yıldır D. mellitus, 21 yıldır hipertansiyon, 10 yıl önce tiroidektomi (nedeni bilinmiyor, patoloji benign)

Ramipril+hidroklorotiazid 10/12,5 mg, amlodipin 10 mg, insülin aspart, insülin glarjin U-300, metformin 2000 mg, empagliflozin 10 mg, levotiroksin 100 mcg kullanıyor.

Soygeçmiş: Özellik yok

Fizik Muayene: KB: 180/110 mmHg, Nabız: 102/dk, ritmik, Ateş: 37.3°C, Boy: 159 cm, Kilo: 84, VKİ: 33

Akciğer bazallerinde ince raller, kalp hızı ritmik, taşikardik. Diğer muayene bulguları normal. İlk laboratuvar bulguları Tablo 1'de verilmiştir.

Dış merkezde düşük doz deksametazon baskılama testlerinde supresyon olmaması, 24 saatlik idrarda kortizol düzeyinin yüksek olması nedeniyle

Tablo 1. Laboratuvar bulguları

Parametre	Sonuç	Referans aralık
Glukoz (mg/dL)	216	74-106
HbA1c (%)	9,1	<6,5
Kreatinin (mg/dL)	1,1	0,67-1,17
GFH (ml/dk/1.73 m ²)	71	>90
Potasyum (mmol/L)	2,5	3,5-5,1
Kan gazında pH	7,509	7,35-7,45
HCO ₃ mmol/L	35,3	22-26
TSH (mIU/L)	2,45	0,27-4,2
ACTH (ng/L)	298	0-46
Kortizol (nmol/L)	1018	184-623
1 mg DST (nmol/L)	924	<50
2 mg DST (nmol/L)	718	<50
8 mg DST (nmol/L)	670	
24 saatlik idrarda kortizol (nmol/L)	1225	20-292

Cushing Sendromu tanısı alan hastanın ACTH düzeyi oldukça yüksek saptanmış, 8 mg deksametazon ile kortizol baskılanmamış. ACTH bağımlı

Cushing sendromu tanısıyla yapılan hipofiz görüntülemesi normal saptanmış. Cushingoid görünümünün olmaması, belirgin hipokalemisi nedeniyle ektopik odak araştırılması amacıyla toraks ve abdominal BT yapılmış. Tomografide sağ adrenal bez lojunda yerleşim gösteren 40 HU dansitesinde ölçülen, aksiyel planda en geniş yerinde 38x30 mm boyutunda ölçülen nodüler lezyon izlenmiş, sol sürrenal bezde kalınlaşma saptanmış (Şekil 1).

Daha sonraki takiplerine merkezimizde devam edilen hastanın sürrenal kitlesi nedeniyle aldosteron, renin aktivitesi ve 24 saatlik idrarda fraksiyone metanefrinlerin düzeyi istendi (Tablo 2). Ektopik Cushing odağı açısından yapılan Ga-68 DOTATATE görüntülemesinde sağ sürrenal lojunda hipermetabolik santral nekroz alanı içeren kitlesel lezyon saptandı (Şekil 2).

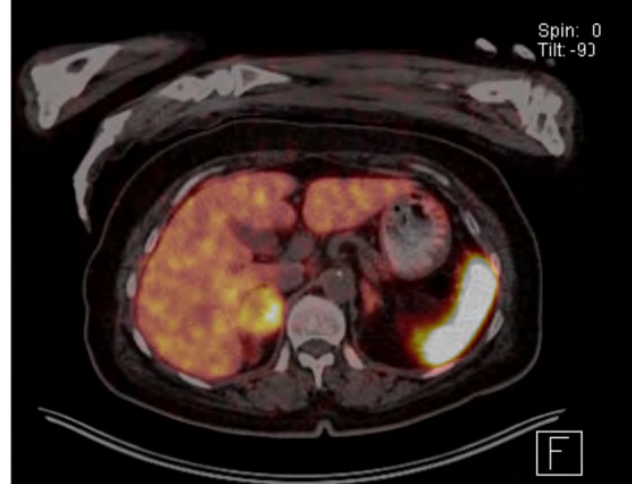
Tablo 2. Hormon paneli

Parametre	Sonuç	Referans aralık
Aldosteron (ng/dL)	<2,5	
Plazma renin aktivitesi (ng/ml/s)	0,51	
24 saatlik idrarda metanefrin (mcg/gün)	2345	(30-180)
Normetanefrin (mcg/gün)	1699	128-484

Görüntüleme



Şekil 1. Kontrastsız BT de sağ sürrenal lojundaki nodüler lezyon ve sol sürrenal bezde kalınlaşma



Şekil 2. Ga-68 DOTATATE görüntülemesinde sağ sürrenal lojunda hipermetabolik santral nekroz alanı içeren kitlesel lezyon

Klinik İzlem

Hastaya feokromositomadan kaynaklanan ektopik Cushing sendromu tanısı kondu. Alfa-1 bloker (doksazosin) ve kalsiyum kanal blokeri tedavisi altında, hipokalemisi düzeltilerek, pre-op hidrasyonu sağlanıp sağ sürrenalektomi yapıldı. Patoloji incelemesinde feokromositoma (PASS skoru düşük) ve kortikal hücreler hiperplastik rapor edildi. Feokromositoma kapsülü dışında Melan A ile boyanan adrenokortikal hücre adacıkları saptandı (Şekil 3). Post operatif dönemde steroid ihtiyacı olmayan hastanın kan basıncı ve diyabet regülasyonu sağlandı, preoperatif testleri düzeldi (Tablo 3).

Tablo 3. Pre-postoperatif hormon değerleri

	Pre-op	Post-op 3.ay
Bazal kortizol (nmol/L)	1018	463
1 mg DST (nmol/L)	924	12,44
24 saatlik idrarda metanefrin (mcg/gün)	2345,78	64,35
24 saatlik idrarda normetanefrin (mcg/gün)	1699,85	355,04



Şekil 3. Patoloji, feokromositoma kapsülü dışında Melan A ile boyanan adrenokortikal hücre

Ektopik ACTH bağlı Cushing Sendromu: Paraneoplastik Cushing Sendromu

Ektopik CRH üretimi oldukça nadirdir. Ektopik ACTH bağlı Cushing sendromu, farklı odaklarda, farklı histolojik diferansiyasyon ve agresiflik özelliği gösteren nöroendokrin tümörlerden düzensiz ACTH salgılanması sonucu ortaya çıkar. Bu tümörler iyi diferansiye bronşiyal tümörlerden (karsinoid) nöroendokrin karsinoma kadar geniş bir aralıkta yer alır. ACTH'a bağlı Cushing Sendromunun %8-19'unu oluştururlar. Genellikle adrenal korteksten masif bir kortizol salınımına neden olurlar. Çoğunlukla sporadik çok nadiren familial görülebilirler.

Ektopik ACTH salgılayan NET odakları

1. **Servikal kaynaklı:** Medüller TK %1 ↓
2. **Toraks kaynaklı:**
Bronşiyal NET (karsinoid) %20-30, tümörlet şeklinde olabilir
Timus NET leri %5-10
Torakomediastinel paraganglioma, oldukça nadir
Küçük hücreli, büyük hücreli bronşiyal NET'ler, masif ACTH
3. **Abdominal, retroperitoneal**
Pankreas %15
Feokromositoma/paraganglioma %5 ↓
4. **Çok nadir lokalizasyonlar:** meme, prostat, over, uterus, paratiroid, sarkom, mezoteliyoma.

Ektopik ACTH ve/veya CRH-üreten feokromositomaların özellikleri

- Feoların %1'i İnterlökinler, kalsitonin, ACTH ve CRH (%50'si ACTH)'ı içeren ektopik hormon salgılayabilir. Bildirilen olguların özellikleri gözden geçirildiğinde;
- Ort yaş 49, K/E: 2/1
- Cushing hastalığına göre daha erken klinik vermektedir.
- %85 hasta tipik Cushing Sendromu kliniği göstermektedir.
- %97 hastada ACTH/kortizol artımının klinik ve lab bulguları vardır.
- %3 hastada sadece histolojide pozitif ACTH boyanması saptanmıştır.
- Hem hiperkortizolizm hem de katekolamin sekresyonunun birlikte olması daha yüksek bir fatalite potansiyeli taşır.
- Hipokalemi %80 olguda görülür.
- Olguların %76'sında hipertansiyon vardır. Bu oran diğer ektopik Cushinglerden (%57) daha yüksektir. Diyabet ektopik Cushingde %56, ektopik ACTH salgılayan feolarda ise %84 oranında görülür.
- ACTH üreten feoların büyük çoğunluğu uniteral (çoğunlukla sol), bilateral feo saptanan MEN2A'lı tek bir olgu bildirilmiştir. ACTH-üreten feoların çoğu benign, malign bildirilen tek bir olgu var (karaciğer, akciğer ve over metastazlı).
- Post operatif steroid ihtiyacı kısa sürebilmektedir.

Bu Olgudan Çıkarılacak Klinik Pratik Bilgiler

ACTH'a bağlı Cushing Sendromu olgularında hastanın cinsiyeti, yaşı, kliniği, hiperkortizolizmin şiddeti, belirgin hipokaleminin olması, ektopik Cushing sendromu şüphesine neden oluyorsa, özellikle hipofiz MR normal olgularda IPSS'den önce boyun-pelvis bölgesini içeren ince kesitli BT yapılması tanısal olabilir.

Ektopik Cushing Sendromu olgularında BT'de saptanan adrenal kitleler, diğer insidental adrenal kitleler gibi hormonal olarak değerlendirilmelidir.

Feokromositomalar nadir de olsa ektopik hormon salgılayabilirler.

Kaynaklar

1. Young J, Haissaguerre M, Viera-Pinto O, Chabre O, Baudin E, Tabarin A. Management of Endocrine Disease: Cushing's syndrome due to ectopic ACTH secretion: an expert operational opinion. Eur J Endocrinol. 2020 Apr;182(4):R29-R58.
2. Elliott PF, Berhane T, Ragnarsson O, Falhammar H. Ectopic ACTH- and/or CRH-Producing Pheochromocytomas. J Clin Endocrinol Metab. 2021 Jan 23;106(2):598-608.
3. Ballav C, Naziat A, Mihai R, Karavitaki N, Ansorge O, Grossman AB. Mini-review: pheochromocytomas causing the ectopic ACTH syndrome. Endocrine. 2012 Aug;42(1):69-73.
4. Grigoryan S, Avram AM, Turcu AF. Functional imaging in ectopic Cushing syndrome. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2020 Jun;27(3):146-154.

Bilateral Feokromositoma ve Paraganglioma Birlikteliği: von Hippel Lindau Olgusu



**Mehmet SÖZEN¹, Alev SELEK¹,
Berrin ÇETINARSLAN¹, Zeynep CANTÜRK¹,
İlhan TARKUN², Damla KÖKSALAN¹**

¹Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

²Anadolu Sağlık Merkezi Endokrinoloji ve
Metabolizma Hastalıkları Kliniği



37 yaş erkek hasta, bekar, fabrika işçisi, Kocaeli doğumlu, Kocaeli'de yaşıyor

Şikâyeti: Kan basıncı yüksekliği

Hikâye: Yaklaşık iki yıldır aralıklı olarak kan basıncı yüksekliği yaşamakta olan hastanın, iki ay önce burun kanaması olmuş. Bu sırada ölçülen kan basıncı 170/110 mmHg saptanmış. Kan basıncı yüksekliğine baş ağrısı, çarpıntı, terleme ve titreme şikayetleri eşlik etmekteymiş. Aile hekimi tarafından ileri tetkik için endokrinoloji kliniğine sevk edilmiş.

Özgeçmiş: Tip 2 diabetes mellitus (2 yıldır), kronik inaktif Hepatit B

İlaçlar: Metformin 1000 mg 2x1

Alışkanlıkları: Sigara 15 paket/yıl, alkol ara ara

Soygeçmiş: Anne: Von-Hippel-Lindau (vHL), spinal kitle, serebrovasküler hastalık; Kuzen: beyinde kitle

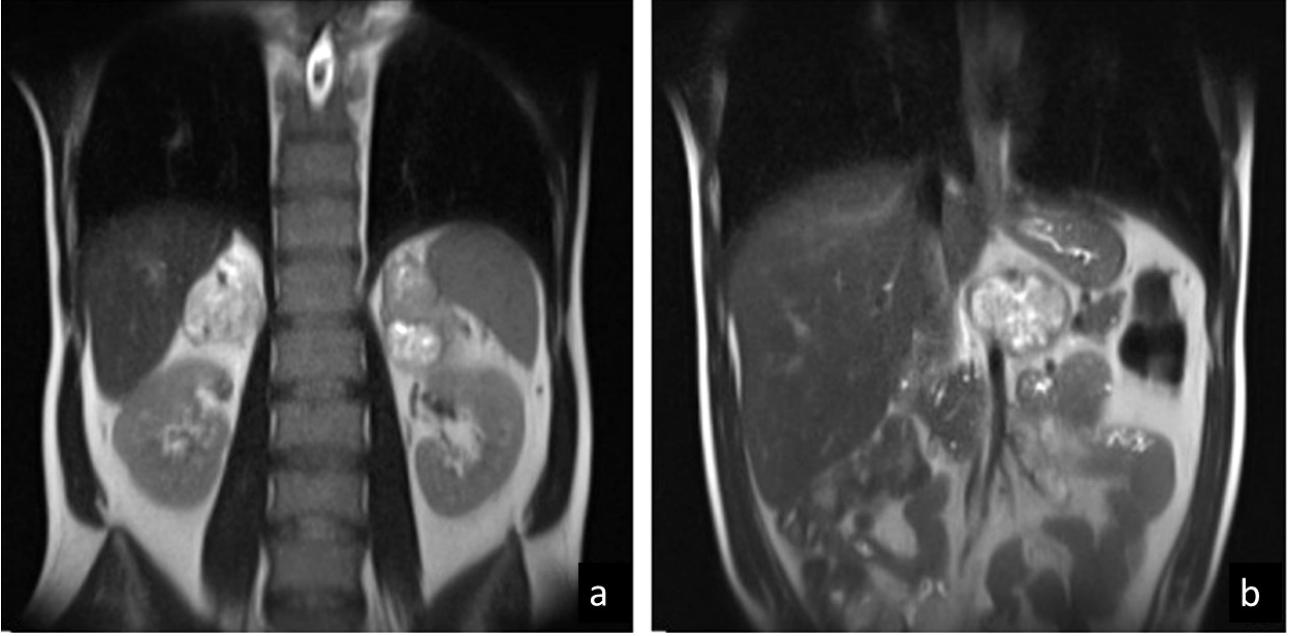
Fizik Muayane: Genel durum iyi, şuur açık, oryante-koopere, ateş: 36,8°C, nabız: 81/dk, kan basıncı: 120/70 mmHg, solunum: 17/dk, diğer fizik muayene bulguları olağandı.

Tablo 1. Hormon ve serum biyokimyası

Parametre	Sonuç	Referans aralık
Glukoz (mg/dL)	213	74-106
HbA1c (%)	9,4	<6,5
Kreatinin (mg/dL)	0,85	0,67-1,17
ALT (U/L)	16	<33
Albumin (g/dL)	3,7	3,5-5,2
Potasyum (mmol/L)	4,73	3,5-5,1
Düzeltilmiş Sodyum (mmol/L)	138	136-145
TSH (mIU/L)	2,2	0,27-4,2
ACTH (pg/mL)	53	0-45
Kortizol (ug/dL)	11,9	>18
DHEAS (mcg/dL)	108	35-560
Aldosteron (ng/dL)	8,7	3,7-43,2
Renin (uUI/mL)	32	5,3-99,1
Plazma Renin Aktivitesi (ng/mL/h)	4,54	0,06-4,69
İdrar metanefrin (µg/24 gün)	127	52-341
İdrar normetanefrin (µg/24 gün)	13160	88-444

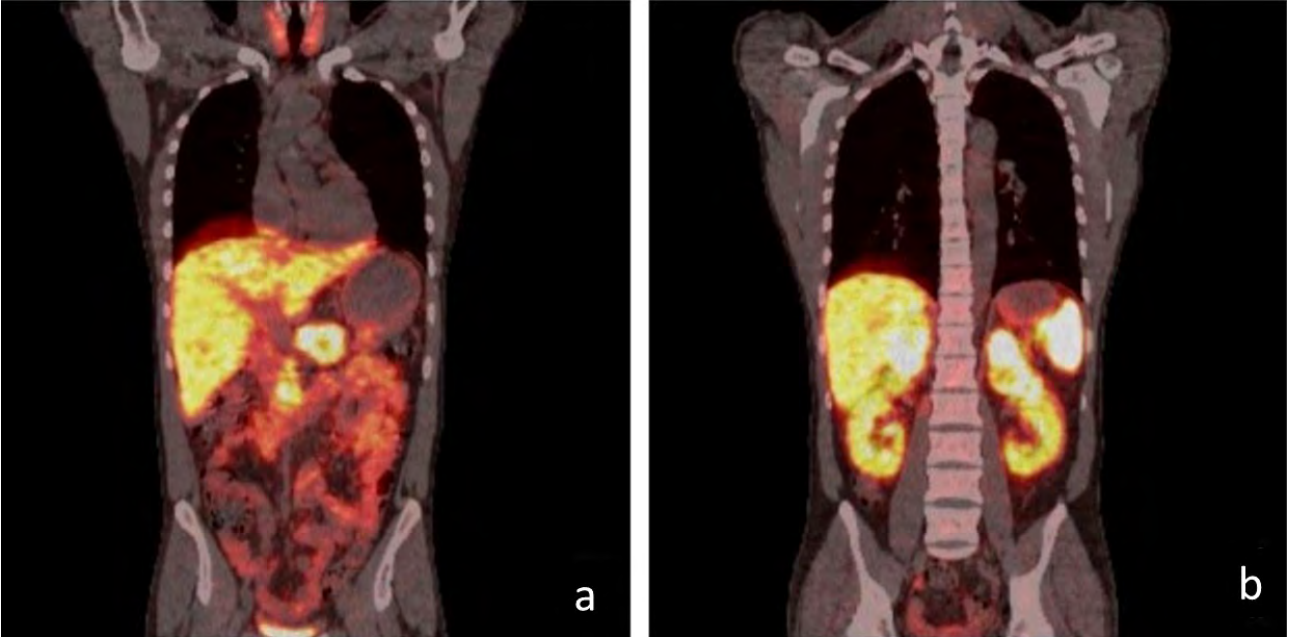
Görüntüleme

- Anatomik görüntüleme**



Şekil 1. Batın MR görüntüleri. **a)** Sağ sürrenal lojda 57x42 mm ve sol sürrenal lojda 58x37 mm, **b)** çölyak arter inferiorunda 53x35 mm multipl heterojen kitle.

- Fonksiyonel görüntüleme**



Şekil 2: Ga-68 DOTA-TATE PET/BT görüntüleri. **a)** L1 vertebra düzeyinde aort anterior komşuluğunda 57x41 mm, **b)** sağ sürrenalde 61x41 mm ve sol sürrenalde 57x42 mm malign düzeyde artmış aktivite tutulumu gösteren kitleler.

Ayırıcı tanı olarak bilateral Feokromositoma + paraganglioma (PGL) ya da bilateral malign feokromositoma + lenf nodu metastazı düşünülen hastanın sonuçları multidisipliner konseyde değerlendirildi. Bilateral sürrenalektomi ve batın içi kitellerin eksizyonu planlandı. Alfa reseptör bloker + oral ve IV sıvı replasmanı + tuzlu diyet ile preoperatif hazırlık sonrası hasta steroid şemsiyesi altında opere edildi.

Patoloji (Şekil 3)

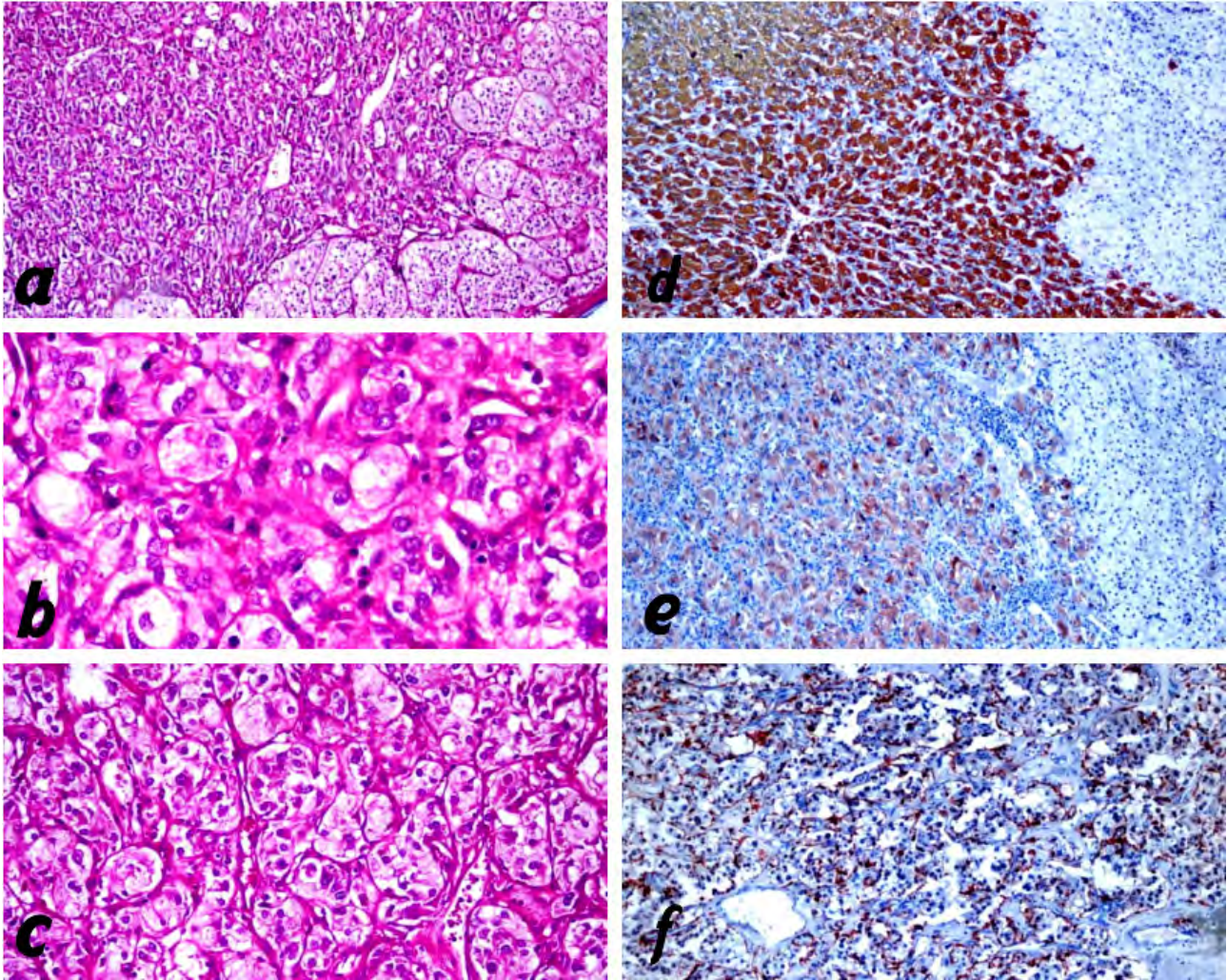
Sağ sürrenal: Feokromasitoma, ganglionörinomatöz komponentli

Sol sürrenal: Feokromasitoma, ganglionörinomatöz komponentli

Batın içi kitleler: Paraganglioma

- Kromogranin-A kuvvetli pozitif
- Sinaptofizin pozitif
- Melan-A negatif
- İnhibin non-spesifik pozitif
- Kalretinin negatif
- GAPP skor: 2

Genetik analiz: vHL gen mutasyonu saptandı



Şekil 3: Patolojik değerlendirme. **a)** Normal adrenal korteks ile çevrelenmiş, küçük yuvalardan oluşan tümöral lezyon (x40). **b)** Yuvaları oluşturan hücreler tuz-biber kromatin yapısına sahip, hafif nükleer atipi gösteren, yuvalar oluşturan hücreler, etraflarında iğsi görünümde destek hücreleri (sustentakular hücreler) ile çevrilmişler (x400). **c)** Batın içinden çıkartılan adrenaldeki feokromasitoma ile aynı morfolojik görünüme sahip tümöral lezyon. **d)** Tümörde pozitif kromogranin boyanma. **e)** Tümörde pozitif sinaptofizin boyanma. **f)** Tümör gruplarını çevreleyen sustentakular hücrelerde S-100 pozitif boyanma

Sendromun Diğer Bulgularının Taramaları

Literatür önerileri doğrultusunda diğer malignite taramaları yapıldı.

- Beyin MR: Patoloji izlenmedi
- Spinal MR: Patoloji izlenmedi
- Skrotal ultrasonografi: Bilateral minimal peritestiküler sıvı
- Baş-boyun muayenesi: İşitme olağan
- Göz muayenesi: Patolojik bulgu izlenmedi
- Batın MR: Ga-68 DOTA-TATE PET/ BT'deki pankreas tutulum karşılığı izlenmedi. Sağ böbrekte 12 mm lobüle kontürlü lezyon.
- Böbrekteki lezyon için hasta ürolojik değerlendirmeyi kabul etmedi.

Takip

- Postoperatif birinci ay kontrolünde bakılan 24 saat idrar metanefrin: 11,32 µg/gün (44-261), 24 saat idrar normetanefrin: 358 µg/gün (111-419) saptandı.
- Altıncı ay kontrolünde batın MR'da sağ böbrek alt polde 13x12 mm lezyon stabil seyretmekte. Ga-68 DOTA-TATE PET/ BT görüntülemeye pankreas gövdede yoğun artmış aktivite tutulumu, eski çalışma ile benzer özelliktedir. Abdomino-pelvik bölgede izlenen diğer kitle lezyonlar, güncel çalışmada izlenmedi.

Von-Hippel-Lindau (vHL) Hastalığı

- vHL hastalığı, merkezi sinir sistemi ve iç organlarda benign ve malign tümörlerin ve/veya kistlerin geliştiği kalıtsal bir kanser sendromudur.
- vHL hastalığının insidansı yaklaşık 36.000 canlı doğumda birdir, kromozom 3 (3p25-26) üzerinde bulunan vHL tümör baskılayıcı gendeki mutasyonlardan kaynaklanır.
- Vakaların yaklaşık %20'si sporadik olabilir.
- Çoklu ve bilateral tümörler sıklıkla görülür (Tablo 2).

Tablo 2. vHL hastalığının belirtileri

Tümör	Sıklık (%)	Başlangıç yaşı (Yıl)
Retinal hemanjiyoblastoma	60	25
Serebellar ve spinal hemanjiyoblastoma	65	33
Endolenfatik kese tümörleri	10	22
Renal berrak hücreli karsinomlar ve kistler	45	39
Feokromositoma	20	30
Pankreas kistleri, nöroendokrin tümörler	35-70	36
Epididim ve broad ligament kistadenomları	50	?

Etkilenen ailelerde spesifik genotip-fenotip korelasyonları, vHL alt tiplerinin tip 1 ve 2 olarak sınıflandırılmasına yol açmıştır (Tablo 3).

Tablo 3. Von Hippel-Lindau Sendromunun Sınıflandırılması

Tip	Klinik bulgular
Tip 1 (Feokromositoma için düşük risk)	Retina ve SSS HB, RCC, pankreas kistleri ve nöroendokrin tümörleri
Tip 2 (Yüksek Feokromositoma riski)	
Tip 2A (Düşük RCC riski)	Retina ve SSS HB,
Tip 2B (Yüksek RCC riski)	Feokromositoma, RCC, retina ve SSS HB, pankreas kist ve nöroendokrin tümörler
Tip 2C	Sadece Feokromositoma

HB, hemanjiyoblastom; RCC, renal hücreli karsinom; SSS, santral sinir sistemi

Hastalığın Takibinde Kullanılabilecek Pratik Bilgiler

- vHL hastalığının teşhisi konulduktan sonra, hastalar ömür boyu yıllık tarama programından geçmelidir. Lezyonlar herhangi bir zamanda sıra gözetmeksizin çıkabilir.
- Feokromositoma ve PGL tanılı tüm hastalarda genetik inceleme yapılmalıdır.
- Ailevi asemptomatik olgularda, Feokromositoma/PGL sürveyansında, plazma fraksiyone metanefrinleri tanımı dışlamada idrar metanefrinlerinden daha hassastır.
- Ailevi olgularda multisentrite ve metastaz nispeten sık görülmektedir bu nedenle fonksiyonel görüntüleme mutlaka yapılmalı ve olanaklar dahilinde ilk tercih 18F-fluorodihydroxy-phenylalanine (DOPA) PET, ikinci tercih ise Ga-68 DOTA-TATE PET/BT olmalıdır.
- Ailevi olgularda genetik danışmanlık ve mevcut mutasyonun sendromik özelliklerine göre yıllık tarama yapılması gereklidir.

Kaynaklar

- Varshney N, Kebede AA, Owusu-Dapaah H, Lather J, Kaushik M, Bhullar JS. A review of Von Hippel-Lindau syndrome. Journal of Kidney Cancer and VHL. 2017;4(3):20.
- Gläsker S, Neumann HPH, Koch CA, et al. Von Hippel-Lindau Disease. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. Endotext. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-.
- Chittiboina P, Lonser RR. von Hippel-Lindau disease. Handbook of clinical neurology. 2015 Jan 1;132:139-56.
- Lonser RR, Glenn GM, Walther M, Chew EY, Libutti SK, Linehan WM, Oldfield EH. von Hippel-Lindau disease. The Lancet. 2003 Jun 14;361(9374):2059-67.

Dirençli Hipertansiyon ile Prezente Conn Sendromu

Eren GÜRKAN

*Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı*



CK, 55 yaş, erkek, serbest meslek sahibi

Boy: 178 cm, **Ağırlık:** 95 Kg, **VKİ:** 30 Kg/m²

Şikayeti: Baş ağrısı, denge bozukluğu, kan basıncı düzensizliği, horlama

Öyküsü: Bilinen 15 yıldır HT hastası. Eskiden ara ara kan basıncı yükselirken son 3 ay içerisinde sürekli yüksek seyrediyor. Valsartan/HCTZ 160/12,5 mg + Lercadipin 20 mg + Bisoprolol 5 mg 1x1 alıyor. Mevcut ilaçlara rağmen kan basıncı yüksek seyrediyor. Kardiyoloji polikliniğinde yapılan biyokimyasal değerlendirmesinde kreatinin: 0,67, Na⁺:145, K⁺:2,63 çıkması üzerine nefroloji polikliniğinde görülen hasta servise yatırılmıştı. Parenteral potasyum desteğine rağmen hipokalemi düzelmeyen hasta servis konsültasyonu sonrası kliniğimize devir alındı.

Fizik Muayene: Genel durum orta, şuur açık, kooperasyon normal. Kan basıncı sağ kol 160/95 mmHg. Kollar arasında basınç farkı yok. Baş boyun muayenesi doğal. KVS: kalp sesleri doğal, ek ses ve üfürüm yok. Solunum sistemi doğal. Batın muayenesinde özellik yok. Periferik nabızlar açık. Ödem yok.

Tablo 1. Laboratuvar verileri

Parametre	Sonuç	Referans aralık
Glukoz (mg/dL)	93	
Kreatinin (mg/dL)	0,67	
Potasyum (mmol/L)	2,63	
Sodyum (mmol/L)	145	
Ürik asit (mg/dL)	8,47	
ALT (U/L)	25	
AST (U/L)	22	
Albumin (g/dL)	4,69	
Kalsiyum (mg/dL)	10,3	
Fosfor (mg/dL)	3,9	
PTH (pg/ml)	35	
25 (OH) D (ng/mL)	13,3	
FT3 (pg/mL)	1,51	
FT4 (ng/dL)	4,07	
TSH (mIU/L)	2,25	
Tam kan sayımı	Normal	
TiT	Normal	
Kortizol (mcg/dL)	20,9	

Özgeçmiş: 15 yıllık HT mevcut. Son 3 aydır kontrolsüz hale gelmiş. Ek hastalık OSAS.

Soy geçmişi: Özellik yok

Başlangıç laboratuvar verileri Tablo 1'de.

Arter kan gazı: pH:7,50 HCO₃:35,6 CO₂:45 PO₂:80,4 (Metabolik Alkaloz)

EKG: Sinüs ritim, sol ventrikül hipertrofisi bulguları mevcut.

Renal Doppler USG: Normal

Ekokardiografi: EF'si normal. Kapak fonksiyonları doğal. Konsantrik sol ventrikül hipertrofisi mevcut.

24 saatlik idrarda K⁺ atılımı: 57 mmol/gün

Mevcut veriler dikkate alındığında, aşağıdaki kriterlerin birçoğunun var olduğu hastamızda primer hiperaldosteronizm araştırıldı.

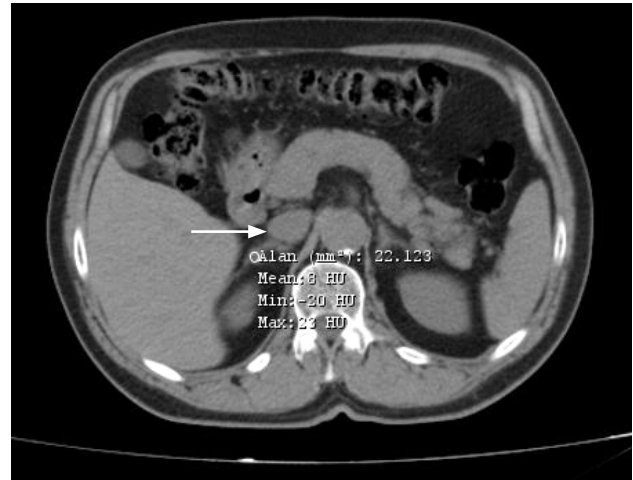
- Bir tanesi diüretik grubu olmak üzere 3 farklı antihipertansif ajanla kan basıncı kontrolü sağlanamayanlar
- Kan basıncı kontrolü için 4 veya daha fazla anti-hipertansif ilaç gereksinimi
- Hipertansiyon ve hipokalemi (spontan veya diüretikle indüklenen)
- Hipertansiyon ve adrenal insidentaloma
- Hipertansiyon ve uyku-apne hastalığı birlikteliği olanlar

4'lü Anti-HT ilaç kullanımına rağmen kan basıncı ve serum K⁺ düzeyi kontrol altına alınamayan hastadan mevcut ilaçlarını kullanırken tetkikleri istendi.

- İdrarda metanefrin: 31,9 mcg/gün, normetanefrin: 47 mcg/gün, 1 mg deksametazon sonrası kortizol: 0,64 mcg/dL, Aldosteron: 23,1 ng/dl, PRA: 0,32 ng/ml/saat. Hipokalemisi olan olgumuzda görüntüleme testine geçildi (Tablo 3).

Görüntüleme

• Üst Batın BT



Üst batın BT: Sağ sürrenalde lateral krus komşuluğunda 12 mm çapında 9 HU dansitede adenomla uyumlu görünüm izlenmektedir.

Yaş >35, adrenal adenom ve primer aldosteronimi düşündürülen klinik ve laboratuvar, sağ adrenal adenom varlığı nedeniyle adrenal venöz örnekleme (AVÖ) önerildi. Dış merkezde yapılan AVÖ sonucu Tablo 2'de görülmektedir.

Tablo 2. Adrenal venöz örnekleme sonuçları

Ven	Aldosteron (A) (40-315 pg/ml)	Kortizol (K)	A/K oranı
Sağ adrenal-1.dk	563	9,4	59,8
Sol adrenal-1.dk	1620	>119,6	13,5
Vena cava-1.dk	401,2	4	100,25
Sağ adrenal-4.dk	472	9,4	50,2
Sol adrenal-4.dk	1274	>119,6	10,6
Vena cava-4.dk	383	8	47,8
Sağ adrenal-8.dk	588	9,8	60
Sol adrenal-8.dk	1651	>119,6	13,8
Vena cava-8.dk	354	8	44,25

Sonuç

Sağ adrenal ven kateterizasyonu yetersiz, sağ adrenal vene en yakın yerden örnek alındı. Sol kateterizasyon yeterli. ACTH kullanılmayan örneklemede, sağ sol A/C oranları 1. dk 4,4; 4. dk 4,7 ; 8. dk 4,3 olarak bulunmuştur. Gerekli oran ≥ 2 olması nedeniyle sağ adrenal beze lateralizasyon mevcut.

- Adrenal venöz örnekleme hangi durumlarda yapılır?
- Sonuçları nasıl yorumlanır?

Endikasyonlar

Primer aldosteronizmlı olgularda cerrahi tedavi (tek taraflı adrenalectomi) kararı verilen hastalar için, BT taraması normale, iki taraflı anormallikler gösteriyorsa veya tek taraflı anormallik gösteriyorsa ancak hasta 35 yaşın üzerindeyse tek taraflı hastalığı doğrulamak için AVÖ'yü öneriliyor.

Tek taraflı adrenal makroadenomu (>1 cm ve <2 cm) olan 35 yaşın altındaki hastalarda aldosteron salgılayan adenom ile karışabilecek fonksiyonel bir adrenal adenoma sahip olma ihtimalleri olmadığından AVÖ'ye genellikle ihtiyaç duyulmaz. Adrenokortikal nodüleritenin gelişimi kısmen ileri yaşın bir sonucudur.

AVÖ'yü önermeden önce dikkate alınması gereken diğer faktörler arasında cerrahi riski artıracak komorbid durumların varlığıdır. Aldosteron salgılayan adenom spontan hipokalemisi ve plazma aldosteronu belirgin yüksek (örn. >30 ng/dL) veya 24 saatlik idrar aldosteron düzeyi (örn. >30 mcg) olan hastalarda daha olasıdır.

Prosedür

Dikkat: Klinisyen her iki adrenal venin de başarılı bir şekilde örneklendiğinden emin olamıyorsa, AVÖ verileri klinik olarak faydalı değildir.

Uygun kateterizasyon değerlendirme için

Sürekli ACTH infüzyonu kullanılan ve kullanılmayan 2 farklı uygulama vardır. Adrenal venlerden ardışık örneklemeden 30 dakika önce ACTH infüzyonu başlanır ve prosedür boyunca saatte 50 mcg olarak devam edilir. ACTH uyarısı ile adrenal ven ile İVC kortizol oranı tipik olarak 10:1'den fazladır. Adrenal damarların başarıyla kateterize edildiğinden emin olmak için oranın en az 5:1 olması gereklidir.

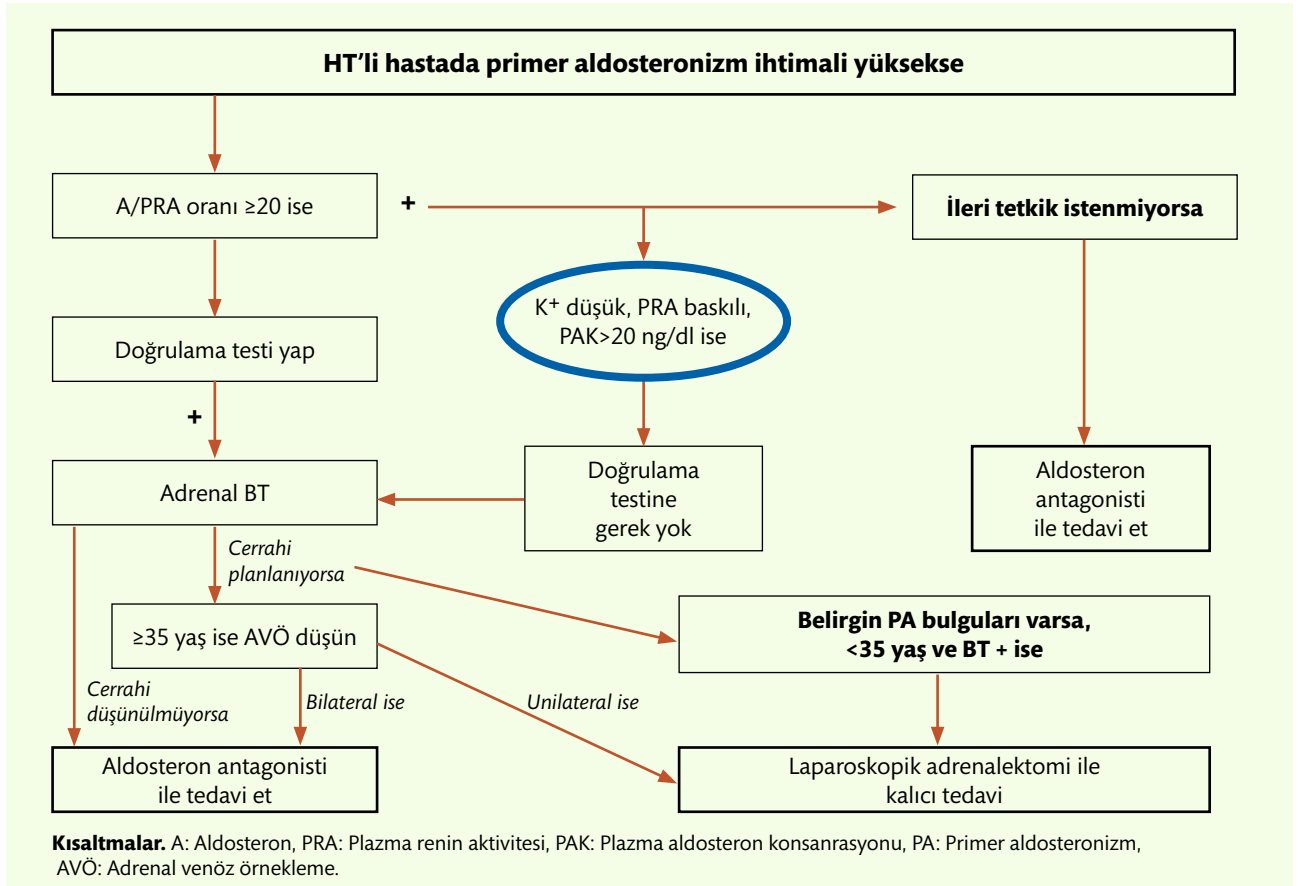
ACTH uyarısı kullanılmayan olgularda uygun kateterizasyon değerlendirme için adrenal ven / v.cava inferiordan alınan kortizol oranı $\geq 3/1$ olmalı.

Lateralizasyon değerlendirme için

ACTH uyarısı olmaksızın, aldosteron hipersekresyonu olan adrenal bezdeki ölçülen aldosteron (A) /kortizol (C) oranının, normal sekresyon olan bezdeki A/C oranının en az 2 katı olması bekleniyor. ACTH uyarısında ise >4 katı olmalı. <3 ise bilateral hiperplazi, 3-4 gri zon.

Sağ lateralizasyon tespit edilen hastaya laparoskopik sağ adrenaektomi op. önerildi.

Tablo 3. Primer hiperaldosteronizm ihtimali yüksek hastada tanı algoritması



Patoloji

Adrenokortikal adenom

Post op 4. gün Kreatinin: 0,9, Na: 141, K: 4,8, Kortizol: 20,7, TİT: N

Önce oral K⁺ desteği azaltılarak kesildi. Anti-HT ilaçlarında önce diüretikleri kesildi. Sonra ARB dozları giderek azaltıldı. Valsartan 80 mg + lercadipin 10 mg düşürüldü. Bu dozlarla devam edildi. Kan basıncı regüle seyretti. Kreatinin: 0,81, Na: 137, K: 4,8, TİT: N.3 ay sonra kan basıncı regüle ve rutinlerinde değişim olmamıştı. Hastamız bu süreçte 11 kg zayıflayarak ağırlığı 84 kg olmuştu.

Teşekkür

Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Girişimsel Radyoloji Ünitesine Adrenal venöz örnekleme için teşekkür ederiz.

Kaynaklar

1. Monticone S, D'Ascenzo F, Moretti C, Williams TA, Veglio F, Gaita F, Mulatero P. Cardiovascular events and target organ damage in primary aldosteronism compared with essential hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018 Jan;6(1):41-50.
2. Lim V, Guo Q, Grant CS, Thompson GB, Richards ML, Farley DR, Young WF Jr. Accuracy of adrenal imaging and adrenal venous sampling in predicting surgical cure of primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Aug;99(8):2712-9.
3. Rossi GP, Auchus RJ, Brown M, Lenders JW, Naruse M, Plouin PF, Satoh F, Young WF Jr. An expert consensus statement on use of adrenal vein sampling for the subtyping of primary aldosteronism. *Hypertension.* 2014 Jan;63(1):151-60.
4. Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H, Stowasser M, Young WF Jr. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 May;101(5):1889-916.

Primer Adrenal Lenfoma



Zehra ERDEMİR, Mustafa ÜNÜBOL

*Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma
Hastalıkları Bilim Dalı*



Olgu: 74 yaşında kadın hasta, Kuşadası-Aydın, evli, ev hanımı

Şikayet: Öksürük

Öykü: Yaklaşık 1 aydır kuru öksürük yakınması mevcut. Ateş ve balgam eşlik etmiyor. Bu yakınmalar ile göğüs hastalıkları tarafından istenmiş olan toraks bilgisayarlı tomografi (BT)'sinde sürrenalde nodul saptanması üzerine hasta endokrinolojiye yönlendirilmiş.

Öz geçmişi: Ek hastalık ya da ilaç kullanımı yok. Alkol ve sigara kullanmıyor.

Soygeçmiş: Önemli özellik yok.

Fizik muayene: Patolojik muayene bulgusu saptanmadı.

Laboratuvar

Böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, tam kan sayımı, LDH, sedimantasyon, TSH, serbest T4, açlık glukoz değerleri normal saptandı.

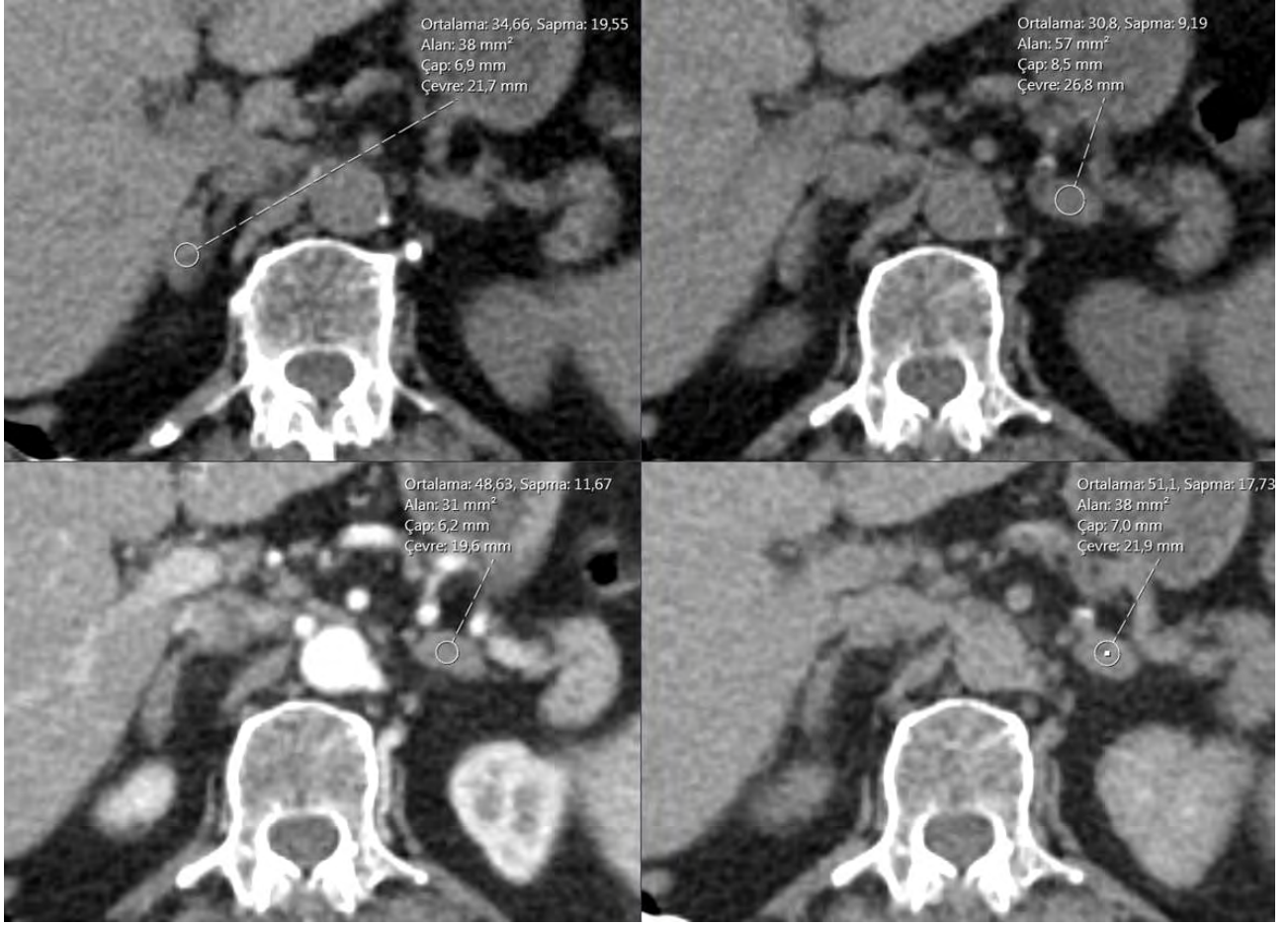
Tablo 1. Laboratuvar

Parametre	Sonuç
Bazal kortizol	12 mcg/dL
1 mg deksametazon supresyon testi	1,8 mcg/dL
Aldosteron	12 ng/dL
Plazma Renin Aktivitesi (PRA)	2 ng/mL/h
Aldosteron/PRA	<20
17 hidroksi progesteron	0,3 ng/mL
24 saat idrarda metanefrin (0-261 mcg/gün)	190 mcg
24 saat idrarda normetanefrin (0-521 mcg/gün)	230 mcg

Görüntüleme

7/9/2020 Sürrenal BT (Şekil 1)

- Sol sürrenal bezde;
 - Gövde kesiminde 10 mm çapında
 - Absolu ve relative washout değeri indetermin alarıka
 - Lateral krusunda 8 mm diffüz kalınlaşma



Şekil 1. Kontrastlı Sürrenal BT

- Sağ sürrenal bezde;
 - Lateral krusunda 5 mm diffüz kalınlaşma

Hastadan sürrenal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) istendi. Ancak hastanın, Covid-19 pandemisi nedeni ile istenmiş olan tetkikini hastaneye gelmek istemediği için yaptırmadığı öğrenildi. Yaklaşık 6 ay sonra ateş yüksekliği, bulantı-kusma, halsizlik ve genel durumunda düşüklük şikayetleri ile hasta acil servise başvurdu.

Fizik Muayene

Vücut ısısı: 39 C

Kan Basıncı: 70/40 mmHg

Kalp tepe atımı: 112/dk

Dil kuru

Batın hassas, defans ve rebaund yok

Ense sertliği yok, enfeksiyon odağı yok

Ek patolojik muayene bulgusu yok

Tablo 2. Laboratuvar

Tam kan sayımı (Hb/lökosit/trombosit)	9,9 gr/dl/13 bin/105,10 ³
CRP	120 mg/L
Sedimentasyon	90 mm/h
Üre mg/dl	40 mg/dL
Cr	1.2 mg/dL
ALT	50 U/L
AST	57 U/L
Sodyum	134 mmol/L
Potasyum	4 mEq/L
08:00 kortizol değeri	2,3 µg/dL
ACTH (1 mcg) uyarı testi	Pik kortizol yanıtı: 2,2 µg/dL
ACTH	347 pg/mL



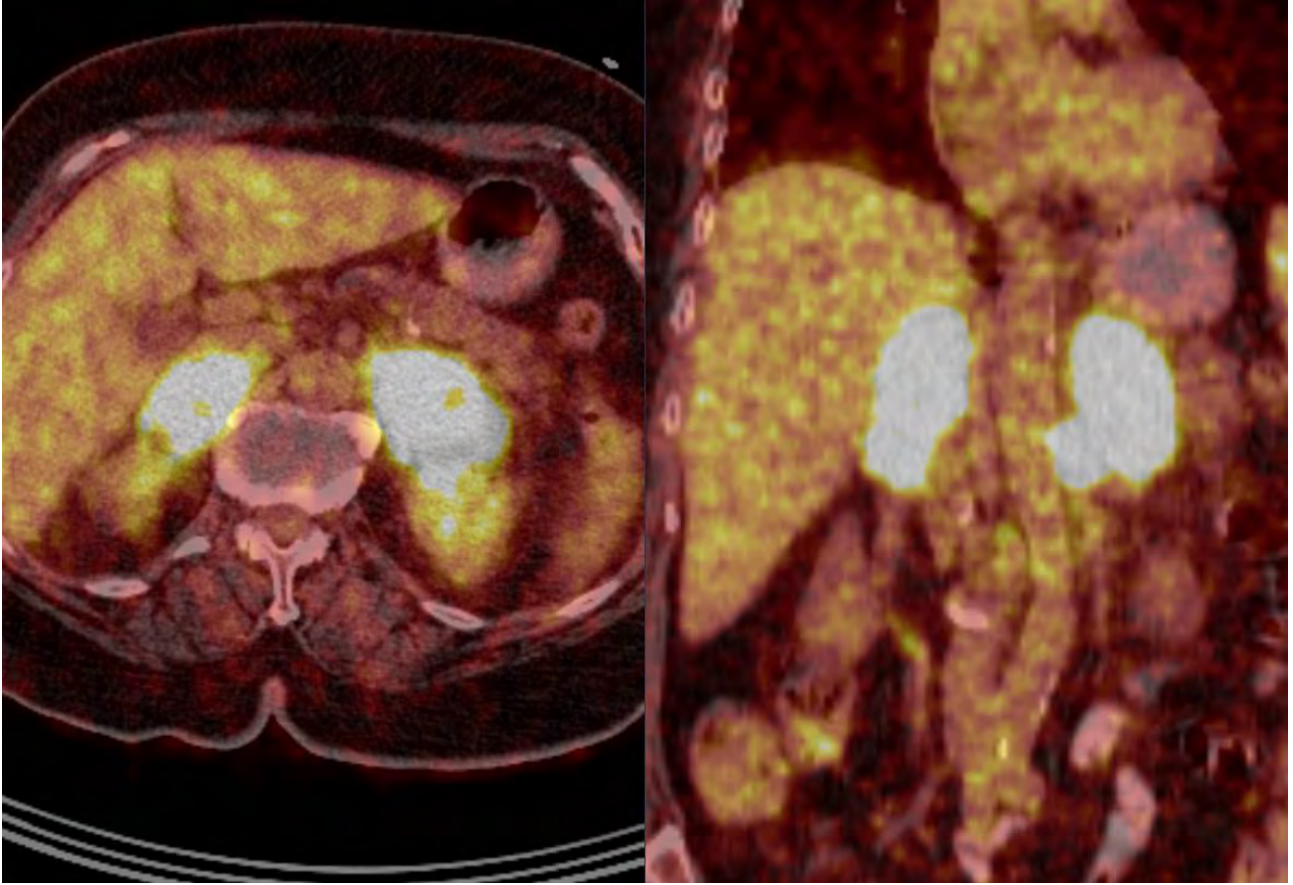
Şekil 2. Kontrastlı Sürenal BT

Abdomen BT (17/3/2021) (Şekil 2)

- Sağ sürenal bezde;
 - 57x34 mm boyutunda hipodens lezyon
- Sol sürenal bezde;
 - 50x39 mm boyutunda hipodens lezyon
- Giderek artan kontrast paterni göstermesi nedeni ile washout hesaplanamadı.

Hastadan F-18 fluoro-2-deoksi-glikoz (FDG) pozitron emisyon tomografi/BT (PET/BT) istendi. (Şekil 3) PET BT'de;

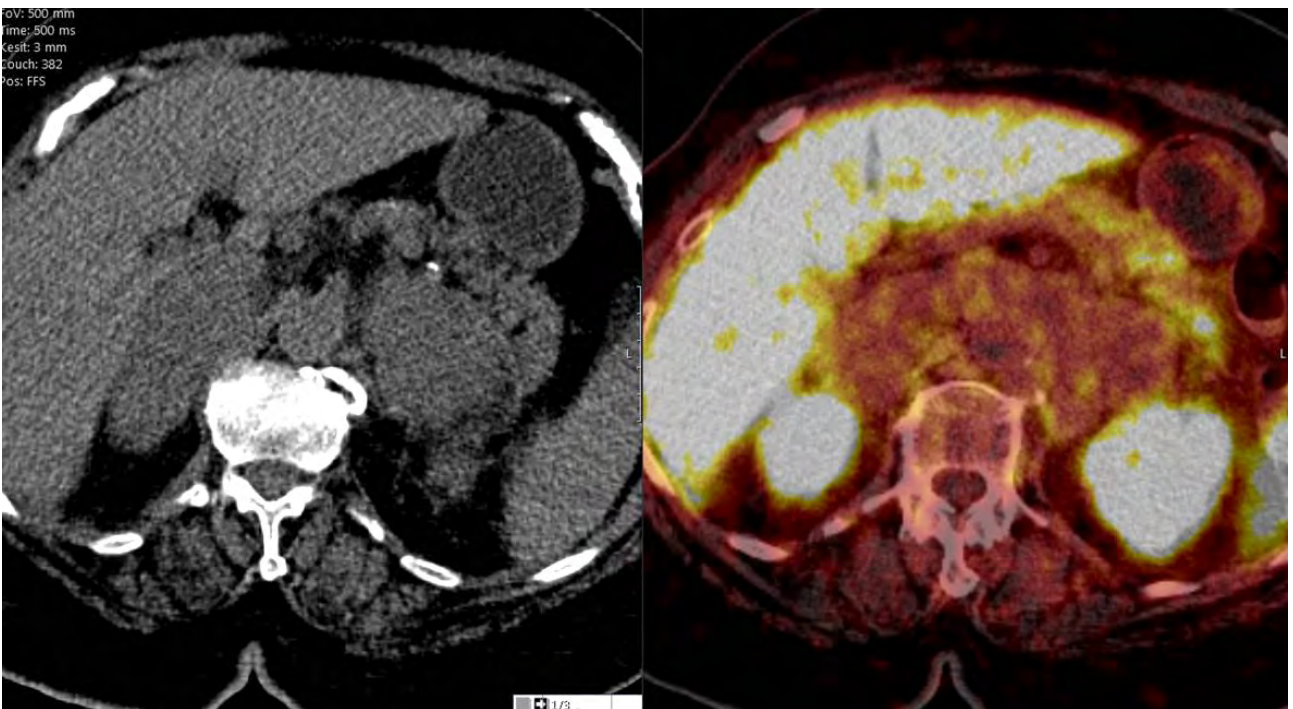
- Sağ akciğer orta lobda 1,2x0,8 cm nodülde artmış FDG tutulumu (SUV max: 5,2)
- Sol aksillerde kısa aksı 0,9 cm lenf nodlarında artmış FDG tutulumu (SUV max: 5,6)
- Sağ sürenalde 7,0x3,0 cm, sol sürenalde 7,3x5,2 cm kitle lezyonlarında patolojik FDG tutulumu (SUV max: 34,2)
- Sol paraaortik 2,4x1,6 cm nodüler yumuşak doku dansitesinde artmış FDG tutulumu (SUV max: 31,2) saptandı.



Şekil 3. Onkolojik PET-BT

Hastanın çekilen Ga-68 işaretli PET BT'sinde sol supra ve infraklavikular, aksiller ve retroperitoneal multipl lenf nodları hafif düzeyde somatostatin

ekspresyonu göstermekteydi. Ayrıca bilateral sürrenal kitle lezyonları mevcut olup bu kitleler somatostatin reseptör eksprese etmiyordu (Şekil 4).



Şekil 4. Ga-68 işaretli PET BT

FDG PET-BT'de sürrenal bezde tutulum olup Ga-68 ile işaretli PET BT'de sürrenal bezde tutulum olmaması nedeni ile hematolojik malignite-lenfoma ön tanıda düşünüldü. Aksiller lenf nodundan biyopsi yapılmasına karar verildi. Aksiller lenf nodu eksizyonel biyopsi patolojisi:” Diffüz büyük B hücreli lenfoma (germinal merkez dışı kökenli)”

olarak raporlandı. Hasta adrenal yetmezlik replasman tedavisine devam edilerek hematolojiye devredildi. İlk kür kemoterapi sonrası nötropenik ateş gelişti. Genel durumu kötüleşen hastada lenfomanın kranial tutulumu nedeni ile beyin ödemi gelişti. Hasta tedavinin 1. ayında kaybedildi.

Tartışma

Adrenal insidentalomalar (Aİ) genellikle başka nedenlerle çekilen görüntüleme yöntemleri sırasında tesadüfen saptanırlar. Sıklıkları gün geçtikçe artmaktadır. Aİ'ler bilateral olarak da saptanabilmektedir. Bilateral adrenal insidentaloma prevalansı %0,3-0,6'dır. Yapılan çalışmalarda adrenal insidentalomaların yaklaşık %15'inin bilateral olduğu bildirilmiştir. Bilateral Aİ saptandığında tek taraflı lezyonlarda olduğu gibi fonksiyonel olup olmamaları ve malignite açısından değerlendirmeleri yapılmalıdır. Bilateral adrenal kitle yapan nedenler tabloda verilmiştir (Tablo 3). Bilateral adrenal kitlelerin olduğu 18 hastayı içeren bir vaka serisinde; 6 hasta feokromositoma, 4 hasta primer adrenal lenfoma, 4 hasta nonfonksiyone kortikal adenom, 2 hasta sürrenale metastaz, 1 hasta primer hiperaldosteronizm, 1 hasta da cushing sendromu tanısı almıştır. 208 adrenal insidentaloma hastasının değerlendirildiği bir çalışmada; 36 hastada (%17,31) bilateral Aİ saptanmıştır. 208 hastanın %9'unda adrenal metastaz saptanırken, metastaz olan 19 hastanın 10'unda Aİ bilateral olarak bildirilmiştir. Bu seride bilateral sürrenal insidentaloma saptanan hastaların %27,8'inde etyolojide adrenal metastaz yer almaktadır.

Primer adrenal lenfomalar, lenfomalar içinde çok nadir görülen bir gruptur. Literatürde yaklaşık 250 vaka bildirimini mevcuttur. En yaygın alt tipi diffüz büyük B hücreli lenfomadır ve prognozu çok kötüdür. 1 yıllık sağkalım oranları yaklaşık %17,5 olarak bildirilmiştir. Fransa'da adrenal lenfomalı 28 hastadan oluşan bir kohortta; bilateral adrenal lenfoma prevalansının %71 olduğu, bilateral lenfomalı 11 hastanın 8'inde (%73) adrenal yetmezlik geliştiği görülmüştür. Adrenal beze metastaz ya da lenfoma dışında primer adrenal kaynaklı malignitelerde addison hastalığı gelişmesi nadir bir durumdur. Ancak lenfomalarda bu durum farklıdır. Primer adrenal lenfomalarda %50'den fazla adrenal yetmezlik geliştiği bildirilmiştir.⁵ Primer adrenal lenfomalarla ilgili literatürde 4-17 cm'e kadar kitle boyutu bildirilmiştir ve bu çalışmalarda adrenal yetmezlik gelişimi ile kitle boyutu arasında korelasyon saptanmamıştır. Bu nedenle primer adrenal lenfomalarda boyuttan bağımsız olarak adrenal yetmezlik açısından tanı anında değerlendirme yapılmalıdır. Lenfomaya bağlı B semptomları ile adrenal yetmezlik kliniği benzer olabileceği için bu hastalarda kilo kaybı, ateş yüksekliği, halsizlik gibi semptomları malignite kaynaklı olarak değerlendirmeden önce adrenal yetmezlik açısından tetkik yapılması hayati önem taşımaktadır. Adrenal lenfoma düşünülen olgularda tanı için biyopsi önerilmektedir. Adrenal kitlelere yapılacak biyopsi işlemi öncesi feokromasitoma ekarte edilmelidir.

Sonuç olarak, bilateral adrenal insidentaloma saptanan olgularda nadir görülse de adrenal lenfoma mutlaka akılda tutulması gereken bir tanı olmalıdır.

Tablo 3. Bilateral adrenal insidentaloma ayırıcı tanısında en sık nedenler

Ekstra adrenal lezyonlar

Pankreas, dalak, böbrek lezyonları
Teknik artefaktlar

Adrenal lezyon

Adrenal tümör ve hiperplazi
Bilateral makronoduler adrenal hiperplazi
Adenom
Feokromasitoma
Adrenal karsinom
Konjenital adrenal hiperplazi
ACTH bağımlı hiperplazi

Adrenal dışı tümör

Lenfoma
Metastaz
Myolipom

Enfeksiyon

Tüberküloz
Histoplazmozis
Blastomikozis

İnfiltratif

Amiloidoz

Adrenal hemoraji

Kaynaklar

1. Young WF Jr. Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass. New England Journal of Medicine 2007 356 601–610.
2. Patrova J, Jarocka I, Wahrenberg H & Falhammar H. Clinical outcomes in adrenal incidentaloma: experience from one center. Endocrine Practice 2015 21 870–877. 7.
3. Zhou J, Ye D, Wu M, Zheng F, Wu F, Wang Z, Li H, et al. Bilateral adrenal tumor: causes and clinical features in eighteen cases. (1573–2584).
4. Kasperlik-Zeluska AA, Rosłonowska E, Słowinska-Srzednicka J, et al. Incidentally discovered adrenal mass (incidentaloma): investigation and management of 208 patients. Clin Endocrinol (Oxf) 1997; 46:29.
5. Majidi F, Martino S, Haase M, Chortis V, Arlt W, Ronchi CL, et al. . Multicenter case series of primary adrenal lymphoma (PAL). Blood 2017;130:1562–2.
6. Laurent C, Casasnovas O, Martin L, Chauchet A, Ghesquieres H, Aussedat G, Fornecker LM, Bologna S, Borot S, K et al. Adrenal lymphoma: presentation, management and prognosis. Queensland Journal of Medicine 2017 110 103–109.
7. Kacem K, Zriba S, Lakhil RB, Bouteraa W, Aissaoui L, Amor RB, Abdennebi YB, Ali ZB, Abid HB, Meddeb B. Primary adrenal lymphoma. Turk J Haematol. 2014;31:188–191.
8. Wang J, Sun NC, Renslo R, Chuang CC, Tabbarah HJ, Barajas L, French SW. Clinically silent primary adrenal lymphoma: A case report and review of the literature. Am J Hematol. 1998;58:13.

Konjenital Adrenal Hiperplazi ve İnfertilite



**Gülay ŞİMŞEK BAĞIR, Filiz HAYDARDEDEOĞLU,
Melek Eda ERTÖRER**

*Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve
Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı,
Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Hastanesi*



Olgu: 36 yaşında, kadın hasta

Şikâyeti: Çocuk sahibi olamama

Özgeçmiş: İlk adet yaşı; 15, o dönemden beri adetler düzensiz (oligomenore)

- 26 yaşında iken labial füzyon operasyonu (perinoplasti / operasyon notunda; kliteromegali ve labia majorlerde klitoris altına kadar füzyon hali)

- Anne ile baba akraba, eşi akrabası değil

İlaçlar: Yok

Alışkanlıkları: Sigara, alkol kullanmıyor

Soygeçmiş: Özellik yok

Fizik Muayane: Kan Basıncı: 120/70 mm Hg, Boy: 151cm, kilo: 63,2 kg

- Baş-boyun: Tiroid nonpalpabl, LAP yok
- Kardiyak mua: Ritmik, normokardik
- Solunum Sistemi: Doğal
- Abdominal mua: Doğal
- Dış genitali bakıda normal ve aşikar tüylenme izlenmedi.

Hormon Biyokimyası

FSH: 3,96 mIU/mL (1,37-9,9)

LH: 1,43 mIU/mL (1,68-15)

Estradiol (E2): 110 pg/mL (30-119)

Progesteron: 32,6 ng/mL (0,15-1,4)

17 OH-P: 55,6 ng/mL (0,11-1,08)

Tablo 1. Laboratuvar bulguları

Parametre	Sonuç
Glukoz	87 mg/dL (74-106)
Serum cr	0,71 mg/dL (0,7-1,3)
Na	137 mmol/L (136-145)
K	4,6 mmol/L (3,5-5,1)
Kortizol*	2,7 mcg/dL (4,3-22,4)
PRA	4,1 ng/mL/saat (0,2-1,6)
Total testosteron	2,7 ng/mL (0,14-0,53)
Progesteron	32,6 ng/mL (0,15-0,3)
17 OH-P	55,6 ng/dL (0,11-1,08)
DHEA-S	535 mcg/dL (35-430)
Androstenedion	2,87 mcg/L (0,9-3)
TSH	2,1 uiU/mL (0,4-4,67)
free T4	15,2 pmol/L (11,5-22,7)
Prolaktin	8,5 ng/mL (2,8-29,2)

PRA: Plasma renin aktivitesi, 17-OHP: 17-Hidroksiprogesteron, *Sabah erken saatte (08:00-09:00) kortizol

Görüntüleme

Tüm Batın BT: Bilateral sürrenal noduler hiperplazi izlendi.

Tüm Batın MR: Uterus, her iki over normal lokalizasyonunda izlendi.

Sorunlar: Adet düzensizliği, infertilite, labial füzyon operasyonu, boy kısalığı olan hastada laboratuvar bulguları 21 alfa hidroksilaz eksikliğine bağlı klasik konjenital adrenal hiperplazi (KAH) ile uyumlu idi.

- ↓ Serum kortizol
- ↑ Total testosteron
- ↑ 17-OH progesteron
- ↑ Progesteron
- ↓↓↓
- 21 OH Eksikliği KAH

Yapılan genetik analiz sonucunda hastada CYP21A2 - HOMOZİGOT mutasyonu (c.518T>A (p.I173N) (p.I173Asn) saptandı.

Anne ve babanın ise heterozigot taşıyıcı oldukları saptandı.

Klinik izlem: 21alfa hidroksilaz eksikliği olan klasik KAH'lı fertilitte isteği olan hastamıza; metil prednizolon 4 mg/gün, fludrokortizon 50 mcg/gün başlandı. Üç aylık tedavi ile progesteron düzeyi 9.0 ng/ml (0,15-0,3)'a geriledi sonrasında spontan mensturasyon başladı. Takipte prednol 4 mg+ 4 mg+ 8 mg yapıldı. Progesteron düzeyi 2,7 ng/ml'a geriledi. Bu süreçte eşinin genetik profili de normal olarak raporlanan hastanın takibi kliniğimizde devam etmektedir.

Konjenital adrenal hiperplazili hastalarda glukokortikoidler (GKK); hipokortizolemi tedavisi, CRH-ACTH aks stimülasyonunu düzenleyerek adrenal androjen üretimini azaltılması, fertilitenin sağlanması (**foliküler faz progesteron-0,6 ng/mL = 2 nmol/L, 17OH-P < (değişken) 8,0 ng/ml and andostenodion -N**), erken gebelik kaybını engelleyebilmek ve gebelik devamını sağlayabilmek amacı ile kullanılır. Hastalarda kullanılan GKK'ler hidrokortizon, prednisolon ve deksametazondur. Fertilitte sağlanmasında genellikle hidrokortizon veya prednisolon tercih edilir.

Konjenital Adrenal Hiperplazi

- Adrenal kortekste kortizol biyosentezi için gerekli enzimlerin aktivitesinde tam kayıp veya ciddi azalma ile karakterize, otozomal resesif genetik hastalıklardan birisidir. En sık görülen formu 21 α -hidroksilaz enzim eksikliğidir.
- (21 α -hidroksilaz; progesteron - deoksikortikosteron (DOC), 17-Hidroksiprogesteron (17-OHP) - 11-deoksikortizol dönüşümünü sağlayan enzimdir).
 - ♦ 21 α -hidroksilaz enzim eksikliği: Kortizol ve aldosteron sentezi azalır ve bilateral adrenal hiperplazi (artmış ACTH aktivitesi sonucu) gelişir. Progesteron ve 17 OH-P bloke olan alandan itibaren androjen sentez yolağına akumule olur.
 - ♦ 21 alfa hidroksilaz eksikliğinin 3 tipi vardır.
- Klasik tuz kaybettiren veya ciddi virilizan KAH: Ambiguous genitalya (temel özellik), yenidoğanda ciddi tuz kaybı ile giden form.
- Basit virilizan tip
- Non-klasik tip (NKAH)- ılımlı non-klasik form: Ambiguous genitalyanın bulunmadığı daha hafif bir formdur, genellikle yaşamın ileri evrelerinde ortaya çıkar veya asemptomatik kalırlar. Bozulmuş kortizol sentezi genellikle addison krizine neden olmaz)

- ◆ Hastalarda prematur pubarş, hiperandrojenizm bulguları (orta-ağır), infertilite (menstrual bozukluk, kronik anovulasyon ve anatomik deformiteler nedeni ile), irregüler menstrual sikluslar (oligomenore..) ve kardiyovasküler ve metabolik komorbiditeler (suprafizyolojik dozda GKK kullanımı, uzun dönem artmış adrenal androjen maruziyeti nedeni ile) izlenir.
- ◆ Tedavide amaç eksik hormonların yerine konması ile neonatal tuz kaybı ve adrenal krizin önlenmesi, adrenal androjen sentezinin azaltılmasıdır. Kadın hastada ise düzenli menstrual siklusların sağlanması, hirsutizm ve akne progresyonunun yavaşlatılması ve fertilitenin sağlanması hedeflenir.

Kaynaklar

1. Karlsson L, et al. Novel non-classic CYP21A2 variants, including combined alleles, identified in patients with congenital adrenal hyperplasia. Clin Biochem. 2019
2. Van der Grinter Hlc, et al. Congenital Adrenal Hyperplasia—Current Insights in Pathophysiology, Diagnostics, and Management. Endocrine Reviews, 2022
3. Schröder M, et al. Novel treatments for congenital adrenal hyperplasia. Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders, 2022

Nadir Rastlanılan Hipergonadotropik Hipogonadizm; 17 alfa Hidroksilaz Eksikliğine Bağlı Konjenital Adrenal Hiperplazi Olgusu



Fulya ODABAŞ, Gamze AKKUŞ

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı



Olgu: 22 yaşında, kadın hasta, şehir dışında yaşıyor, çalışmıyor

Şikayet: halsizlik ve tansiyon yüksekliği

Hikaye: 16 yaşında pubertenin başlamaması ile hipergonadotropik hipogonadizm tanısı almış. Karyotip analizi 46,XX olarak saptanmış. Uterus hipoplazik ve overler izlenememiş. E2+progesteron kombine hormon replasman tedavisi başlanmış. Menstruasyon sağlanmış.

20 yaşında yüzde ödem ve tansiyon yüksekliği sebebi ile doktor başvuruları olmuş. Dış merkezde hipokalemi sebebiyle kalınor tedavisi de verilmiş.

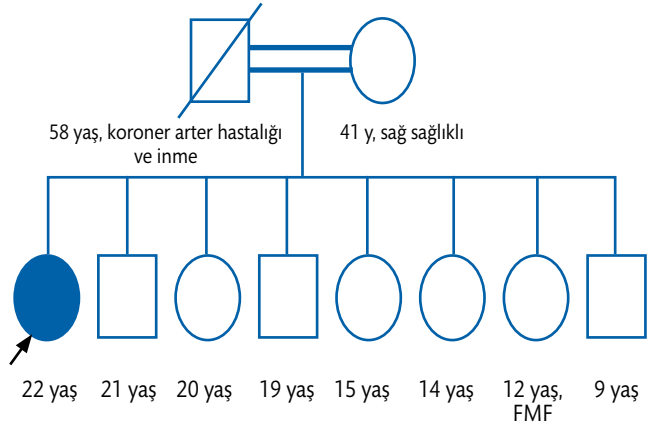
Öz Geçmiş: Normal vajinal yolla termde doğmuş. 14 yaş ovarian yetmezlik, 2017 anevrizmal kemik kist operasyonu.

Kullanmakta Olduğu İlaçlar: Kalınor

Alışkanlıkları: Sigara ve alkol kullanmıyor.

Soygeçmiş: Baba 58 y, kah ve karotis arter stenozuna sekonder inme ile exitus o dönemde gelişen ciddi hipokalemi.

Kardeşler: Üç erkek 4 kız sağ sağlıklı, 12y/k 1 yıldır FMF+ perikardial effüzyon+ takiplerinde hipokalemi mevcut.



Fizik Muayene: Boy: 174 cm, Kilo: 84 kg, BMI: 27,8 kg/m², Kan basıncı: 140/80 mmHg, Nabız: 75/dk ritmik

Dış genital kadın cinsiyet ile uyumlu

Tanner evrelemesi meme:2 pubik ve aksiller kıllanma 1

Önokoid görünümde

Miyopati bulguları izlendi.

Diğer sistemlerin muayenesi doğal

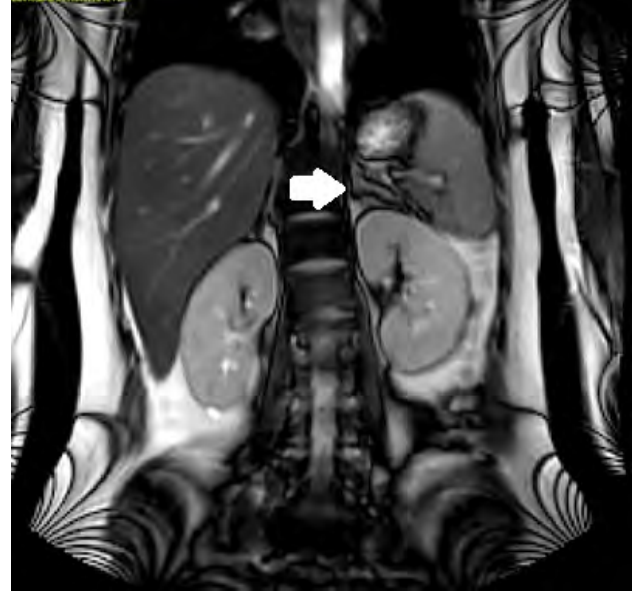
Laboratuvar Bulguları

Tablo 1. Hormon ve serum biyokimyası

Biyokimya değerleri	
Parametre	Sonuç
WBC (10 ³ /mL)	8400
HB (g/dl)	13,4
PLT (10 ³ /mL)	202000
ALT (U/L)	44
CK (U/L)	1296
Glukoz (mg/dL)	87
BUN (mg/dL)	16,5
Kreatinin (mg/dL)	0,69
GFR (mL/dk/1,73 m ²)	124
K (mmol/L)	3,4
Na (mmol/L)	144
Hormon profili	
ACTH (pg/mL)	87
Kortizol (µg/dL)	0,45
DHEAS (µg/dL)	1,4
Total testosteron (ng/mL)	0
Prolaktin (ng/mL)	9,92
FSH (mIU/mL)	81,41
LH (mIU/mL)	29,61
Estradiol (pg/mL)	<15
TSH (mIU/L)	4,19
sT4 (rg/dL)	0,97
Aldosteron (pg/mL)	228,2
Renin plazma aktivitesi (ng/mL/hr)	0,77
17-OH (ng/mL)	1,518
Androstenedion (ng/mL)	2,57
n-Deoksikortizol (ng/mL)	2,55
Metanefrin Normetanefrin	Normal

Görüntüleme

• Batın MR



Şekil 1. Batın MR görüntüleri. Sol surrenal bezde lateral bacadaki nodülerite şeklinde en geniş yerinde 1,5 cm ulaşan kalınlaşma izlendi.

DEXA: Femur total BMD: 0,678 T: -2,2 Z:-2,2 Lomber L1-L4:0,747 T:-2,7 Z:-2 osteoporoz ile uyumlu bulundu.

Klinik Gidiş

Hipogonadizm sebebiyle aldığı hormon replasman tedavisine devam edildi. Osteoporozu olan hastaya Ca ve D vitamin desteği sağlandı.

Tıbbi genetikten hipogonadizm ve konjenital hiperplazi ön tanılarımız için mutasyon analizi istendi (Şekil 2).

Hastamıza 17 alfa hidroksilaz eksikliği tanısıyla deltacortil 5 mg başlandı.

Uterus ve overleri görüntülemeyen hastanın hipogonadizmi MCM9 ve IGSF10 geninde saptanan mutasyon ile ilişkilendirildi. Normotansif seyreden hastanın oral potasyum replasman ihtiyacı kalmadı.

Refere Edilen Hekim/ Kurum:	ÇÜTF Balcalı Hastanesi		
Materyal Türü:	Periferik Kan		
Araştırılan Genler ve Yapılan Çalışmalar:	Yeni nesil dizileme yöntemi (Illumina MiSeq/NextSeq 550) ile <i>CYP21A2</i> , <i>CYP11B1</i> , <i>CYP11B2</i> , <i>HSD3B2</i> , <i>CYP17A1</i> , <i>STAR</i> , <i>POR</i> ve <i>CDKN1A</i> genleri çalışılmıştır (Tüm kodlayan bölgeler ve ekzon intron bağlantı noktaları)		
Sonuç:	Gen	Nükleotid Değişimi	Amino Asit Değişimi
Klinik Anlamı Olan Varyantlar:	<i>CYP17A1</i>	-	-
Yorum: Yapılan çalışmalarda hastada <i>CYP17A1</i> geninde ekzon 1-6'da homozigot delesyon saptanmıştır. Hastaya aile taraması yapılması ve genetik danışmanlık verilmesi önerilir.			

Refere Edilen Hekim/ Kurum:	ÇÜTF Balcalı Hastanesi		
Materyal Türü:	Periferik Kan		
Araştırılan Genler ve Yapılan Çalışmalar:	Yeni nesil dizileme yöntemi (Illumina MiSeq/NextSeq 550) ile <i>SOHLH1</i> , <i>MCM9</i> , <i>SRY</i> , <i>SRA1</i> , <i>FOXL2</i> , <i>DMRT2</i> , <i>SF1</i> , <i>PROK2</i> , <i>KAL1</i> , <i>WT1</i> , <i>HS6ST1</i> , <i>FGFR1</i> , <i>DMRT1</i> , <i>PROKR2</i> , <i>DCAF17</i> , <i>GNRH1</i> , <i>GNRHR</i> , <i>KISS1</i> , <i>TAC3</i> , <i>TACR3</i> , <i>LHCGR</i> , <i>MCM8</i> , <i>RSP01</i> , <i>WNT4</i> , <i>CBX2</i> , <i>FHR</i> , <i>BMP15</i> , <i>IGSF10</i> ve <i>KISS1R</i> genleri çalışılmıştır (Tüm kodlayan bölgeler ve ekzon intron bağlantı noktaları)		
Sonuç:	Gen	Nükleotid Değişimi	Amino Asit Değişimi
Klinik Anlamı Olan Varyantlar:	<i>MCM9</i>	c.911A>G (Heterozigot)	p.N304S
	<i>IGSF10</i>	c.7511 dupA (Heterozigot)	p.Y2504*
Yorum: Yapılan çalışmalarda hastada <i>MCM9</i> geninde c.911A>G (p.N304S) varyantı heterozigot olarak tespit edilmiştir. Tespit edilen bu varyant daha önce tanımlanmış olup literatürde Ovarian Disgenesis 4 ilişkilendirilmiştir. Ancak bu varyant heterozigot olarak tespit edildiğinden hasta bu gen açısından taşıyıcı olarak değerlendirilmiştir.			
Ayrıca hastada <i>IGSF10</i> geninde c.7511dupA (p.Y2504*) varyantı heterozigot olarak tespit edilmiştir. Tespit edilen bu varyant daha önce tanımlanmamış yeni bir varyant olup klinik önemi bilinmemektedir. <i>IGSF10</i> geni literatürde Pubertede Gecikme ile ilişkilendirilmiştir.			
Hastaya aile taraması yapılması ve genetik danışmanlık verilmesi önerilir.			

Şekil 2. Tıbbi genetik konsültasyon sonuçları

Konjenital Adrenal Hiperplazi (KAH)

- Konjenital adrenal hiperplazi (KAH), en sık görülen (klasik tipi; 1:16.000-nonklasik tipi 1:600 doğum) genetik hastalıklardan birisidir ve otozomal resesif kalıtılır. Hastalık, kolesterolde kortizol biyosentezine kadar olan biyokimyasal süreçte gerekli 5 enzimden birinin eksikliği sonucu meydana gelir.
- Kortizol biyosentezindeki eksiklik (hafif-orta veya ciddi) sonucu ACTH sekresyonu artmakta ve adrenal bezlerin hiperplazisi ve biriken ara ürünlerin (ara hormonların) diğer steroid hormon sentez yollarına kayması sonucu farklı klinik tablolar ile karşımıza çıkmaktadır.
- En sık görülen iki enzim eksikliği 21 hidroksilaz (vakaların %90'ı) ve 11 beta hidroksilaz (vakaların %5'i) eksikliğidir.
- CYP17A1 enzimi hem 17 α -hidroksilaz hem de 17-20 liyaz aktivitesi taşımaktadır.
- 17 α Hidroksilaz (OH) eksikliği pediatri yaş grubundan ziyade erişkin dönemde ortaya çıkan konjenital adrenal hiperplazi subtipidir. Tahmini görülme sıklığı 1/50.000'dir.
- 17-OH eksikliğinde hem adrenal hem gonadal fonksiyonlar etkilenir. Erkeklerde seksüel gelişim anomalisi, XX fetuslarda primer amenore ve sekonder sex karakterlerinin gelişmemesi vardır.
- Deoksikortikosteron artışı sodyum tutulumu, hipertansiyon ve hipokalemiye yol açarken kortikosteron (glukokortikoid aktivitesi nedeniyle) kortizol olmasa da hastaları adrenal krizden korumaktadır (1).
- 17 α -hidroksilaz/17,20-liyaz eksikliği tanısı klinik, biyokimyasal ve moleküler özelliklere dayanır. Bununla birlikte, bu bozukluğun klinik ve biyokimyasal sunumları oldukça değişkendir ve hastaların %10-15'i tanı anında normotansiftir. Bu nedenle genetik tanı, doğrulayıcı tanı için kritik öneme sahiptir (2).
- Tedavide deksametazon, spironolakton, fenotipik kızlara östrojen replasmanı, gerekirse vaginoplasti, genotipik erkeklere gonadektomi yapılmalıdır (1).

Kaynaklar

- 1 Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Adrenal ve Gonadal hastalıklar kılavuzu, 2020: 87-97.
2. Geller DH, Auchus RJ, Mendonça BB, Miller WL, The genetic and functional basis of isolated 17,20-lyase deficiency, Nat Genet. 1997 Oct;17(2):201-5.

Nöroendokrin Tümörü Lokalize Edilemeyen Bir Ektopik ACTH Sendromu Olgusu ve Medikal Tedavi ile Uzun Dönem Takibi

Sema ÇİFTÇİ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği



Olgu: 67 yaşında kadın hasta, evli, ev hanımı, İstanbul doğumlu, İstanbul'da yaşıyor

Şikâyeti: Halsizlik, bel-bacak ağrıları, çabuk yorulma, kilo alma, yüzde şişme, nefes darlığı

Hikâye: Yaklaşık 7 yıldır DM, HT, HL tanıları olan hastanın tedavi altında kan şekeri regülasyonu, kan basıncı normal seyrederken son 6-7 aydır regülasyonu bozulmuş ve bu dönemde yaklaşık 10 kg almış. Son dönemde şikayetlerine nefes darlığı da eklenince Kardiyoloji polikliniğine başvurmuş ve yapılan anjiyografide koroner arter hastalığı saptanarak stent takılmış ve medikal tedavisi düzenlenmiş. Bu arada bel ağrısı için gittiği Fizik Tedavi polikliniğinde vertebral fraktür ve osteoporoz saptanmış. Dış merkezde başvurduğu hekim tarafından Cushingoid özellikleri farkedilen hasta hem bu açıdan hem de sekonder osteoporoz açısından ileri tetkik ve tedavi amacıyla tarafımıza yönlendirilmiş.

Özgeçmiş: Tip 2 diabetes mellitus, hipertansiyon, hiperlipidemi

İlaçlar: Sitagliptin 100 mg, insülin glarjin 18Ü/gece, kandesartan+hidroklorotiazid atorvastatin, spiranolakton, nebivolol, furosemid, asetilsalisilik asit

Alışkanlıkları: Sigara ve alkol yok

Soygeçmiş: Özellik yok

Fizik Muayane: Genel durum iyi, şuur açık, oryante-koopere, ateş: 36,8°C. Yüz yuvarlak, hipertrofik, trunkal obezite ve minimal supraklaviküler dolgunluk var, miyopati, ekimozlar, strialar yok. Boy: 155 cm, kilo: 94 kg ve VKİ: 39.1 kg/m². Kan basıncı: 140/90 mmHg, NDS: 88/R. Tiroid non-palpabl ve diğer sistem muayeneleri normal.

Laboratuvar Tetkikleri

AKŞ: 190 mg/dL, HbA1c: %6,9, BUN: 14 mg/dL, Cr: 0.9 mg/dL, Na: 134 mmol/L, K: 3,5 mmol/L, T.kol: 256 mg/dL, TG: 221 mg/dL, LDL-kol: 162 mg/dL, HDL-kol: 36 mg/dL, Ca: 9,8 mg/dL, P: 3,3 mg/dL, ALP: 69 U/L, GGT: 12 U/L, SGOT: 13U/L, SGPT: 25 U/L, LDH: 457 U/L, Alb: 4,3 g/L, Fe: 46 µg/dL, TDBK: 297 µg/dL, B12: 294 pg/mL, 25OHD: 18 ng/mL, PTH: 45 pg/mL, Lökosit: 9,9 10³/µL, Hb: 11,9 g/dL, Hct: %37,1, Trombosit: 269 10³/µL idi.

Hormonal değerlendirilmede, FT4: 0,96 ng/dL, TSH: 0,9 mIU/L, FSH: 10 mIU/mL, LH: 1,9 mIU/mL, E2: 8 pg/mL, PRL: 11 ng/dL, **Bazal**

kortizol: 30 µg/dL, ACTH: 56 ve 85 pg/mL (0-46), DHEAS: 305 µg/dL, 24 h UFC: 132 µg/gün (<45)

2 gün 2 mg DXM sup.: 9,1 µg/dL, tek doz 8 mg DXM sup.: 14,2 µg/dL

Komorbidite Taramaları

Tiroid USG: Normal

Batın USG: Hepatosteatoz

EKO: LVH, Dej. Kalp kapak hast.

KMD: L1-4 T-skor:-4,1, Femur boyun T-skor:-1,9

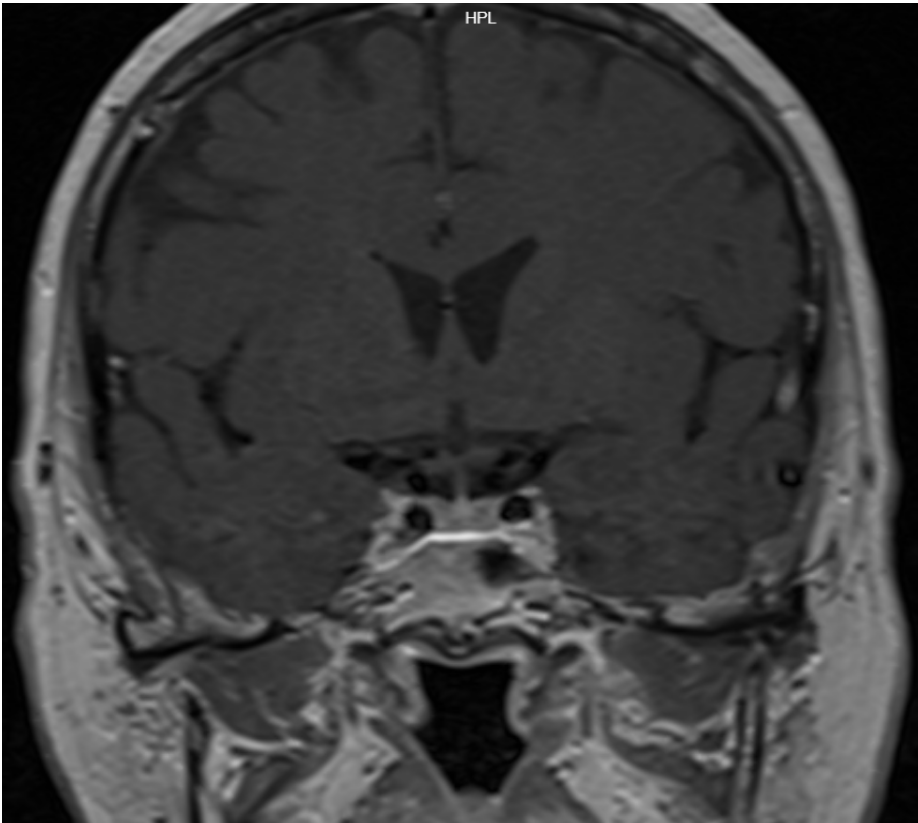
Klinik Seyir: DM tedavisi için sitagliptin devam edilirken insülin glarjin doz titrasyonu yapıldı ve metformin eklendi. Kandesartan+HCTZ dozu arttırıldı, diğer ilaçlarına devam edildi. Kalsiyum ve D vitamini replasmanı sonrası teriparatid başlandı. ACTH bağımlı Cushing sendromu tanısı konan hastaya ilk önce kontrastlı hipofiz MRG (Şekil 1) çekildi ve herhangi bir lezyon görülmedi.

Tablo 1. CRH ile inferior petrosal sinüs örneklemesinde ACTH düzeyleri

	Sağ ACTH (pg/ml)	Sol ACTH (pg/ml)	Perifer ACTH (pg/ml)
-1 dk	72	43	40
0 dk	55	45	44
2 dk	58	46	48
5 dk	61	52	37
10 dk	71	46	47

Bunun üzerine CRH ile inferior petrosal sinüs örnekleme (Tablo 1) yapıldı ve ACTH düzeylerine göre ektopik ACTH sendromu tanısı kondu.

Etyolojide en sık bronşiyal karsinoid olduğu için toraks HRCT (Şekil 2) çekildi. Buna göre *sağ akciğer orta lob medial segmentte 8,5x6 mm boyutlarında parankimal nodül*, komşuluğunda plevroparankimal bantlar saptandı. Ga68 PET-CT (Şekil 3) ise “sağ akciğer orta lob medial segmentte 8 mm parankimal nodülde Ga68 DOTATATE tutulumu yok ve tüm vücut taramada da başka bir tutulum saptanmamıştır” olarak raporlandı.



Şekil 1: Hipofiz MRG; T1-kontrast coronal



Şekil 2: Toraks HRCT sağ akciğer orta lob medial segmentte 8,5x6 mm boyutlarında parankimal nodül



Şekil 3: Ga-68 PET-CT; sağ akciğer orta lob medial segmentte 8 mm parankimal nodülde Ga-68 DOTATATE tutulumu yok

Ayrıca çekilen batın MRG'de de nöroendokrin tümör açısından şüpheli bir lezyon saptanmadı. Radyoloji tarafından akciğerdeki lezyon pulmoner arter dalına oldukça yakın parlak bir lezyon (NET?) olabilir denmesine rağmen Nükleer tıp ile yeniden konsülte edildiğinde lezyonda hiç tutulumun olmadığı söylemesi ve Göğüs cerrahisinin de lokalizasyon nedeniyle lezyon wedge rezeksiyon ile çıkarılmayıp daha büyük bir cerrahi gerekeceği veya biyopsi ile de bulunamayabileceğini söylemesi üzerine bu aşamada akciğerdeki lezyona yönelik bir girişim düşünülmedi. HT, DM, hipokalemi medikal tedavi ile kontrol altına alınabildiği ve osteoporoz için spesifik tedavisi devam ettiği için bu aşamada hastaya bilateral sürrenalektomi de düşünülmedi ve medikal tedavi ile izlem kararı alındı.

Ketokonazol 200 mg 2x1 tb/gün başlanan hastada 2 hafta sonra KCFT normal gelmesi üzerine 600 mg/gün dozuna çıkıldı. 3. ay kontrolünde gerek klinik gerekse laboratuvar parametrelerinde belirgin düzelme gözlemlendi.

- Bazal kortizol: 30 µg/dL → 11 µg/dL
- ACTH: 85 pg/mL → 56 pg/mL
- 24 h UFC: 132 µg/gün (<45) → 19 µg/gün (<45)
- KCFT normal seyretti.
- İnsülin dozları azaltılarak kesildi, A1c: %6,3, normotansif

Medikal tedaviye iyi yanıt alınan hastada ketokonazol ile bir süre daha devam edilmesi ve görüntüleme

tekrarları planlandı. Ancak görüntülemeleri yapılamadan araya Covid-19 pandemisi girmesi nedeniyle hastaya bir dönem ulaşılamadı. O dönemde yaklaşık son 3 aydır ketokonazol almayan hasta kan şekeri ve TA regülasyonunda bozulma ile başvurdu. Servise yatışı yapılan hastanın fizik muayenesinde TA: 160/90 mmHg, NDS: 104/R, çok yaygın ödem (+), dispneik, ortopneik, akciğer bazallerde kreptan raller saptandı. Laboratuvarında hipokalemi, prerenal azotemisi, lökositozu vardı, idrar yolu enfeksiyonu da saptandı ve HbA1c: %9.5 düzeylerinde idi. Kortizol: 45 µg/dl, ACTH: 126 pg/ml, DHEAS: 1000 µg/dL idi. K replasmanı başlanan hastaya bazal-bolus insülin tedavisine geçildi, idrar yolu enfeksiyonu için antibiyoterapisi başlandı, Kardiyoloji konsültasyonu ile antihipertansif tedavi, kontrollü diüretik verildi ve dış merkez kardiyolojide başlanan apixaban 5 mg devam edildi. KCFT normal olan hastaya ketokonazol 2x200 mg başlanarak görüntülemeleri planlandı. Çekilen torax HRCT görüntülemesinde akciğerdeki lezyon benzer boyutta idi ve yine Ga-68 PET-CT görüntülemesinde Ga-68 DOTATATE tutulumu yoktu. Bu aşamada hastanın mevcut durumu nedeniyle görüntülemeler yine hiperkortizolemik iken yapıldığı için ketokonazol ile kortizol düzeyleri düştüğünde görüntüleme tekrarı kararı alındı. Çünkü bazı karsinoid tümörlerde yüksek kortizole bağlı olarak SSR2 down-regülasyonu olabilir ve bu tümörler kortizol düzeyleri düşüncü artan SSR2 sayesinde vizüalize edilebilirler. Ketokonazol 3x200 mg ile ödemleri, şikayetleri gerileyen hastada kan şekeri ve TA regüle oldu. Prerenal azotemisi, elektrolit imbalansı düzeldi ve hasta taburcu edildi.

Ketokonazol başlanmasından 3 ay sonraki kontrolde Cushingoid bulgularında belirgin gerileme görüldü, bolus insülinleri kesildi. Bazal kortizol, ACTH, DHEA-S ve 24h-UFC düzeylerinde de azalma saptanırken karaciğer fonksiyon testleri de normaldi. Hipokortizolemik olduğu bu dönemde Ga68-PET CT çekildi ancak yine akciğerdeki lezyonda ya da vücutta başka bir odakta anlamlı bir tutulum yoktu. Bu aşamada Göğüs cerrahisi ile yeniden konsülte edilen hastada lezyonun biyopsiye uygun olmadığı ve orta lobektomi gibi büyük bir cerrahi gerekeceği belirtildi, bu durum hasta yakınları ile de paylaşıldı ve ardından onların da böyle bir cerrahi istememeleri üzerine medikal tedavi ile takip kararı alındı.

Burada nöroendokrin tümörü net lokalize edilemeyen bir ektopik ACTH sendromu vakamızda medikal tedavi ile toplamda 32 aylık seyrini bildirdik. Son ziyaret itibarıyla;

- **Ketoral 2x200 mg** → bazal kortizol: 9 µg/dL + hipotansiyon, hipoglisemiler (+) → **ketoral 200 mg/gün** ↓
- DM-HT regüle
- Teriparatid (18 ay), ardından 1 defa zoledronik asit 5 mg (+Ca-D vit replasmanı) ile KMD↑
- Takipte apiksaban 5 mg altında herhangi bir tromboembolik olay görülmedi
- Yaklaşık 3 yıllık takipte bir görüntüleme **normokortizolemik iken** yapılmasına rağmen NET odağı bulunamadı
- **Ketoral 200 mg yeterli gelmezse** → *block and replace planlandı.*

Sonuç olarak;

- EAS tanısını koymak kadar, lokalize etmek de zordur.
- Lokalize edilemeyen nöroendokrin tümörlerde erkenden bilateral sürrenalektomiye gitmeden önce, hiperkortizolemi baskılanarak belli aralıklarla sinitigrafik yöntemlerin tekrarlanması denenmelidir.
- Medikal tedavilerle de uzamış remisyonların olabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır
- Multidisipliner yaklaşım tanıdan tedaviye kadar her aşamada çok önemlidir.

Kaynaklar

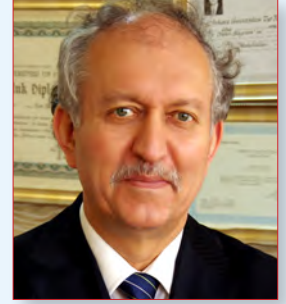
1. Herrera-Martínez AD, Felders RA, de Herder WW, Castaño JP, Gálvez Moreno MÁ, Dogan F, van Dungen R, van Koetsveld P, Hofland LJ. Effects of Ketoconazole on ACTH-Producing and Non-ACTH-Producing Neuroendocrine Tumor Cells. *Horm Cancer*. 2019 Jun;10(2-3):107-119.
2. Corcuff JB, Young J, Masquefa-Giraud P, Chanson P, Baudin E, Tabarin A. Rapid control of severe neoplastic hypercortisolism with metyrapone and ketoconazole. *Eur J Endocrinol*. 2015 Apr;172(4):473-81.
3. Hayes AR, Grossman AB. The Ectopic Adrenocorticotropic Hormone Syndrome: Rarely Easy, Always Challenging. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2018 Jun;47(2):409-425.
4. Young J, Haissaguerre M, Viera-Pinto O, Chabre O, Baudin E, Tabarin A. Management of Endocrine Disease: Cushing's syndrome due to ectopic ACTH secretion: an expert operational opinion. *Eur J Endocrinol*. 2020 Apr;182(4):R29-R58.

Nadir Bir Pankreas NET Vakası



**Canan ŞEHİT KARA, Serra ALPÖZEN,
Fahri BAYRAM**

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve
Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Kayseri



Olgu: 62 yaşında kadın

Şikâyeti: halsizlik, acıkma hissi, kan şekeri düşüklüğü

Hikâye: 2005 yılında kilo kaybı nedeni ile yapılan tetkiklerde *diabetes mellitus* teşhisi konulan hastada ayrıca *pankreas başında 5 cm ve karaciğerde çok sayıda metastatik lezyonlar* saptanmış. Pankreas ve karaciğerdeki kitlelerden biyopsiler alınan hastaya *karaciğere metastaz yapan düşük dereceli (grade 1) pankreas nöroendokrin tümör (NET)* tanısı konulmuş (**Şekil 1, 2**).

Metastatik pankreas NET tanılı hastanın pankreas-taki kitlesinin süperior mezenterik vene invazyonu olması nedeniyle *inoperabl* kabul edilmiş. Diyabet açısından metformin, linagliptin ve insülin tedavileri başlanmış. Medikal onkoloji bölümünce Ocak 2006 tarihinde **oktreotid 20 mg/ay** başlanmış. 2009 yılında kitle boyutlarında artış olması nedeni ile **oktreotid** dozu **30 mg/ay** olarak artırılmış.

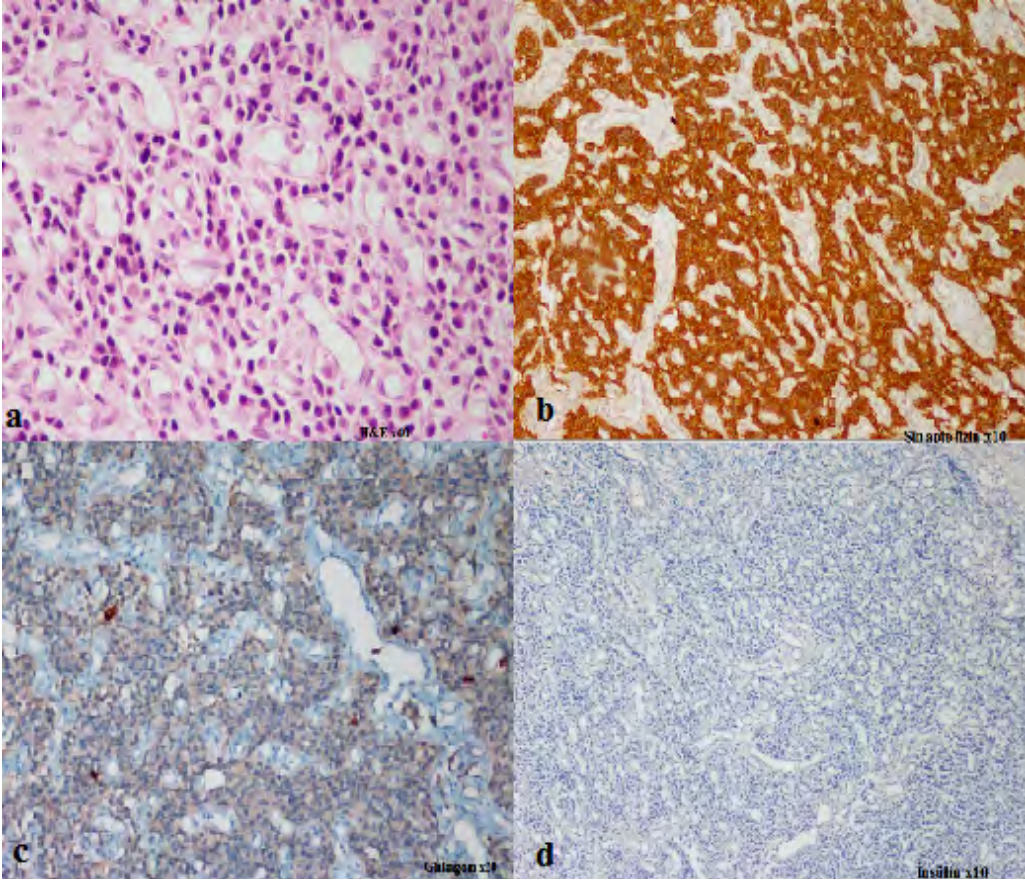
2015 yılında ishal şikâyeti başlayan ve kitle boyutlarında artış saptanan hastaya Ga68 DOTATATE görüntülemesi yapılmış.

Ga68 DOTATATE sonucu

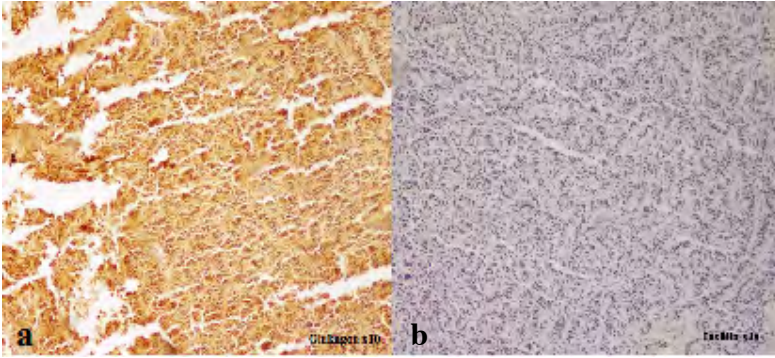
- Pankreas başında 92x82x93 mm boyutunda, yoğun Ga-68 peptid tutulumu gösteren kitle lezyonu (*primer malign süreç*),
- Karaciğerde büyüğü sağ lobun büyük kısmını dolduran, toplam boyutu 100x58x127 mm, yoğun Ga-68 peptid tutulumu gösteren çok sayıda hipodens lezyonlar (*metastaz*),
- Sağ humerus başı posterolateral kesiminde yoğun Ga-68 peptid tutulumu gösteren hiperdens lezyon (*metastaz*) (**Şekil 3**).

Hastaya Aralık 2015-Mart 2018 tarihleri arasında toplam **8 seans PRRT** uygulanmış. 2017 yılında oktreotid 30 mg/ay tedavisi kesilerek **lanreotid 120 mg/ay** başlanmış. Mayıs 2016'da humerustaki metastatik bölgeye toplam **2000cGy radyoterapi** uygulanmış.

Ekim 2020'de her iki bacakta *gezici eritematöz lezyonlar* gelişmesi nedeni ile dermatoloji kliniğine başvuran hastanın yakın dönemde *derin ven trombozu* geçirdiği, *diyabet* tanısı ile takipli



Şekil 1: Pankreas biyopsisi immünohistokimyasal boyama görüntüleri: **a)** Ki-67 $< 1\%$, **b)** Sinaptofizin diffüz pozitif, **c)** glukagon seyrek pozitif, **d)** insülin negatif boyalı



Şekil 2: Karaciğer biyopsisi immünohistokimyasal boyama görüntüleri **a)** Glukagon seyrek pozitif, **b)** İnsülin negatif boyalı (ki-67 görüntüsü temin edilemedi)

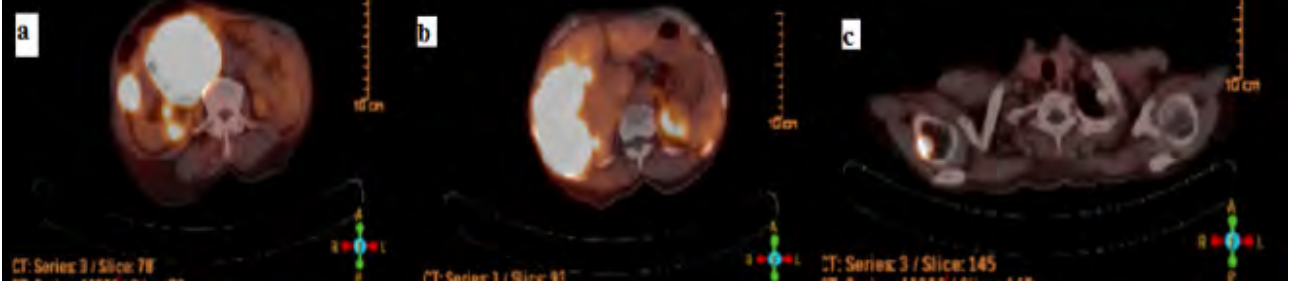
olduğu, **kilo kaybı** ve **kronik ishal** şikâyetleri olduğu görülmesi üzerine **glukagonomadan** şüphelenilerek glukagon düzeyi gönderilmiş. *Plazma glukagon düzeyi* >500 *pg/mL* saptanan hasta medikal onkolojiye yönlendirilmiş. Medikal onkoloji bölümünde yapılan değerlendirmede kitlelerinde progresyon saptanması üzerine **3 seans** daha **PRRT** tedavisi uygulanmış ve lanreotid 120 mg/ay devam edilmiş.

Hasta Kasım 2021 tarihinde tarafımıza son 2-3 ay içinde başlayan, insülin tedavisi kesilmesine rağmen devam eden **hipoglisemi** şikayetiyle başvurdu. Hipoglisemisi dökümanente edilen hasta ileri tetkik ve tedavi amaçlı endokrinoloji servisimize

yatırıldı. Hipoglisemi anında hastadan glukoz, insülin, c peptid ile sabah saatlerinde kortizol ve IGF-1 değerleri gönderildi (**Tablo 1**).

Tablo 1. Hipoglisemi anındaki insülin, c peptid değerleri ile sabah saatindeki kortizol, IG-1 değerleri

Glukoz (mg/dl)	c-peptid (ng/ml)	IGF-1 (ng/ml)	insülin (μ u/ml)	kortizol (μ g/dl)
25	11,7	107	44,5	26,7
24	11,3	106	39,2	
35	12	106	43,3	



Şekil 3: a) Pankreas baş kesiminde yaklaşık 9 cm kitle, b) Karaciğerde toplam boyutu 12 cm'ye ulaşan kitleler, c) Sağ humerus başında metastatik lezyon

Endojen hiperinsülinemik hipoglisemi ayırıcı tanılarından *insülin otoimmün sendrom* açısından gönderilen insülin antikor düzeyi normal sınırlarda saptandı. *Paraneoplastik hipoglisemi* açısından gönderilen IGF-2 düzeyi normaldi.

Hastanın Ocak 2022 tarihli kesitsel görüntülemelerinde karaciğerde çok sayıda en büyüğü 3cm'ye varan metastatik kitleler ve pankreasta ~4x3,5cm kitle saptandı.

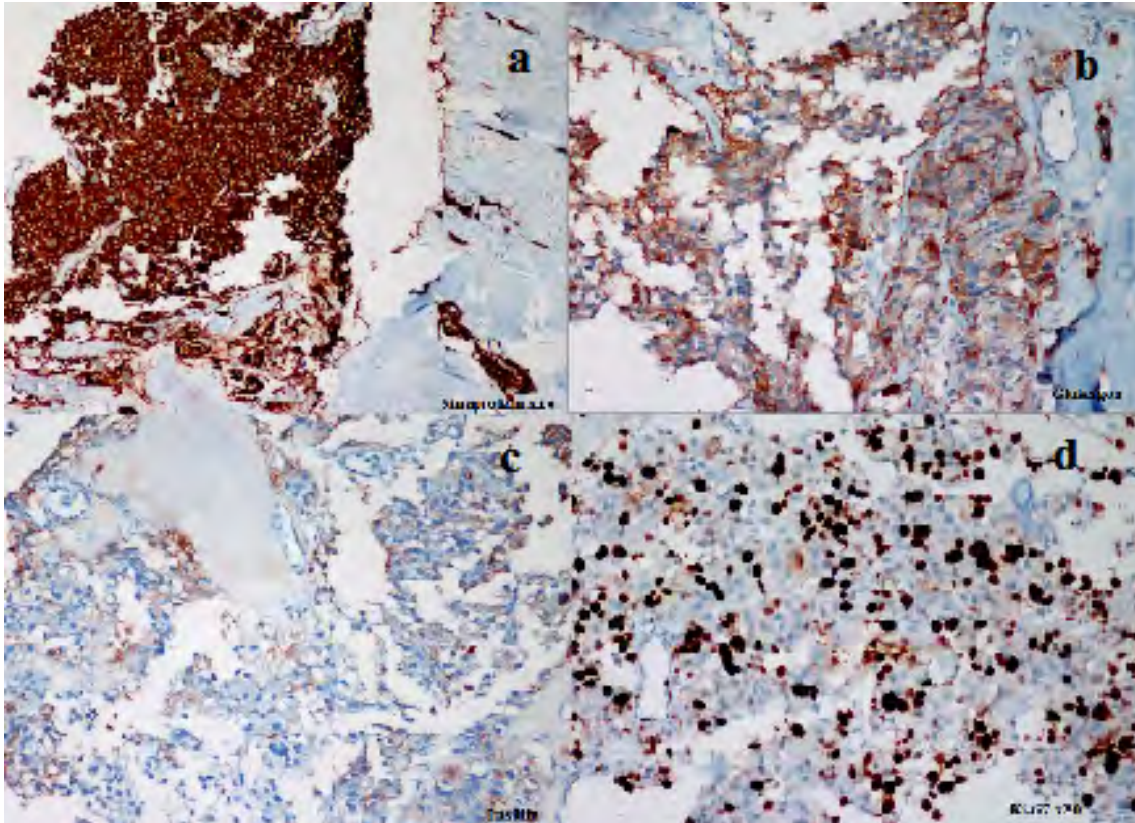
*Erciyes NET Konseyi'*nde yapılan değerlendirmede karaciğer ve pankreastaki kitlelerden yeniden

biyopsi alınması ve güncel Ga68 DOTATE yapılması önerildi.

Pankreas Biyopsisi Patoloji Raporu

Tümöral lezyonda Sinaptofizin ile pozitif; Kromogranin ile pozitif; Tripsin ile soluk pozitif; İnsülin ile seyrek fokal pozitif; Glukagon ile pozitif; Ki-67 ile %35 oranında pozitif boyanma izlendi.

Tanı: Nöroendokrin Karsinom (Şekil 4).



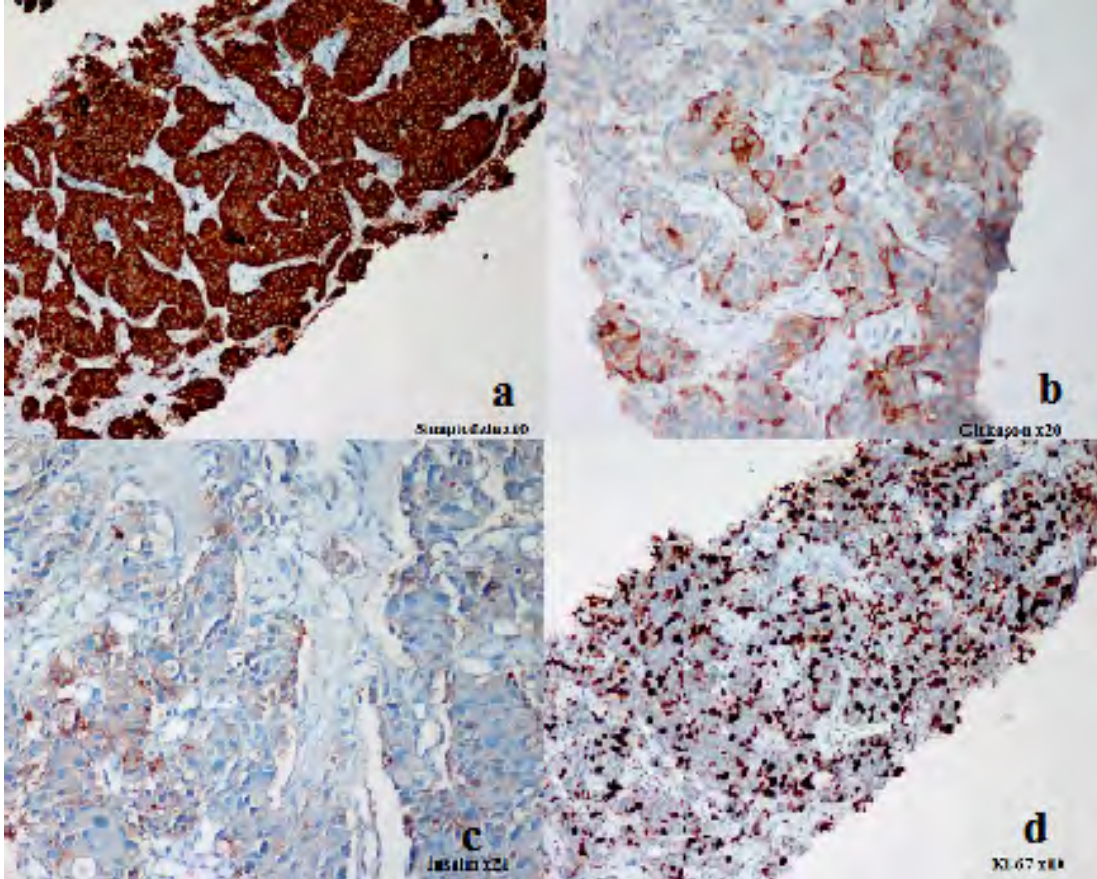
Şekil 4: Pankreas biyopsisi a) sinaptofizin yaygın pozitif, b) Glukagon seyrek soluk pozitif, c) İnsülin seyrek soluk pozitif, d) Ki-67 >%35

Karaciğer Biyopsisi Patoloji Raporu

Tümöral lezyonda Sinaptofizin ile pozitif; Kromogranin ile pozitif; Tripsin ile negatif, İnsülin

ile seyrek soluk pozitif; Glukagon ile seyrek soluk pozitif; Ki-67 ile %35 oranında pozitif sonuç izlendi.

Tanı: Nöroendokrin Karsinom (Şekil 5).



Şekil 5: Karaciğer biyopsisi **a)** sinaptofizin yaygın pozitif, **b)** Glukagon seyrek soluk pozitif, **c)** İnsülin seyrek soluk pozitif, **d)** Ki-67 >%35

Ga68 DOTATATE sonucunda *karaciğerde büyüğü 36x25 mm boyutunda çok yoğun Ga-68 DOTA TATE tutulumu gösteren yaygın kitlesel lezyonlar, pankreas başında 57x44x40 mm boyutunda yoğun Ga-68 DOTA TATE tutulumu gösteren düzensiz sınırlı kitle lezyonu* saptanan hasta genel cerrahi bölümü ile **küçültücü cerrahi** açısından görüşüldü. Hasta operasyona uygun görülmedi. Hastaya

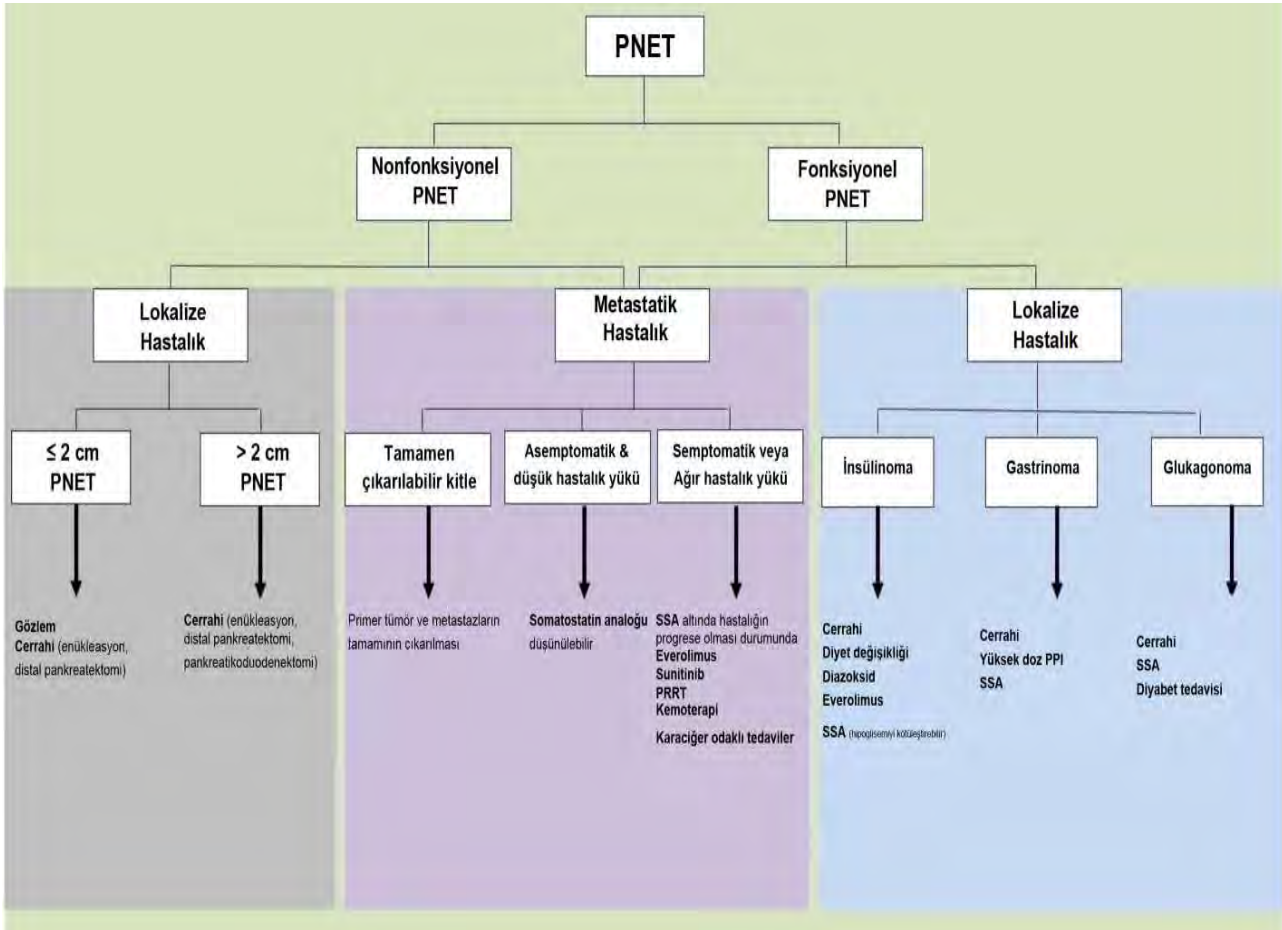
günlük **sandostatin kısa etkili 3x0,1 mg** başlandı. Diazoksid yurt dışından temin edilemedi. Hipoglisemilerinde belirgin bir düzelme gözlenmeyen hasta kemaoterapi verilmesi amacı ile medikal onkoloji bölümüne devir edildi. Hastaya medikal onkoloji bölümünde **Karboplatin+ etoposid** tedavisi uygulandı. Kemoterapi sonrası hastanın hipoglisemileri belirgin şekilde azaldı.

Pankreas Nöroendokrin Tümörler (PNET)

PNET'ler yıllık insidansı 100000'de 1-1,5 olarak bildirilen nadir tümörlerdir. Hormon salgılayıcı özelliklerine göre fonksiyonel veya non-fonksiyonel olarak 2 gruba ayrılırlar. Çoğunluğu (%70-90) non-fonksiyonel tümörler oluşturmaktadır. Non-fonksiyonel pNET'lerin %60-90'ı malign karakterdedir. NET'lerde malign benign ayırımı yapılması sitolojik veya histolojik olarak çok zor olup lokal invazyon veya metastaz varlığına göre malign tanısı konulmaktadır. Fonksiyonel pNET'ler salgıladıkları hormon ve peptidlere bağlı klinik tablolara yol açarken non-fonksiyonel tümörler bası etkisi oluşturacak boyutlara gelene kadar veya metastaz yapana kadar sessiz kalabilirler. Çoğunluğu sporadik olmakla birlikte pNET'lerin çeşitli ailesel sendromlarla (MEN tip 1 sendromu, VHL, nörofibromatozis tip 1, tüberöz skleroz) ilişkili olabileceği her zaman akılda bulundurulmalıdır.

Bu vaka takdiminde tanı anında nonfonksiyonel özellik gösteren ancak takibinde glukagonoma ve sonrasında insülinoma kliniği gözlenen nadir bir pankreas NET vakası sunulmuştur.

Tablo 2. PNET tedavi algoritması



*PNET tedavi algoritması (1 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır)

Kaynaklar

1. Akirov A, Larouche V, Alshehri S, Asa SL, Ezzat S. Treatment Options for Pancreatic Neuroendocrine Tumors. Cancers 2019; 11(6): 828.
2. Batcher E, Madaj P, Gianoukakis AG. Pancreatic Neuroendocrine Tumors. Endocrine Research 2011; 36(1): 35-43.
3. Zandee WT, de Herder WW. The Evolution of Neuroendocrine Tumor Treatment Reflected by ENETS Guidelines. Neuroendocrinology 2018;106(4):357-365.

Multipl Endokrin Neoplazi Sendromu 1



**Özge ÖZER, Göknur YORULMAZ,
Medine Nur KEBAPÇI**

*Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı*



Olgu: 25 yaşında kadın hasta

Şikâyeti: Galaktore

Hikâye: 2003 yılında ilk çocuğunu dünyaya getirdikten iki yıl sonra galaktore şikâyetinin devam etmesi üzerine dış merkeze başvuruyor. Yapılan tetkikler sonucu prolaktin düzeyinin yüksek (100 üzeri) olduğu söylenerek kabergolin tedavisi başlanıyor. Şikâyeti geçiyor. 2005 yılına kadar kabergolini düzensiz olmak üzere kullanıyor ve bu sene ikinci çocuğu da sağ sağlıklı olarak dünyaya geliyor. Sonrasında 2012 yılında kontrol amaçlı Eskişehir Osmangazi Üniversitesi takibine giriyor.

Özgeçmiş: Bilinen kronik hastalık öyküsü yok.

Soygeçmiş: Erkek kardeş → op. paratiroid adenom, pankreasta kitle lezyonu (operasyon öyküsü yok). Baba → op. paratiroid adenomu, mediastende kitle eksizyonu (NET)+kemik metastazı

Fizik Muayane: Genel durum iyi, şuur açık, oryante-koopere, ateş: 36,6 °C, nabız: 72/dk, kan basıncı: 120/60 mmHg, solunum: 17/dk, Diğer fizik muayene bulguları olağandı.

Klinik Seyir: Başvuruda değerleri; prolaktin 55 ng/mL (kabergolin tedavisi altında) ve diğer ön hipofiz hormonları normaldi.

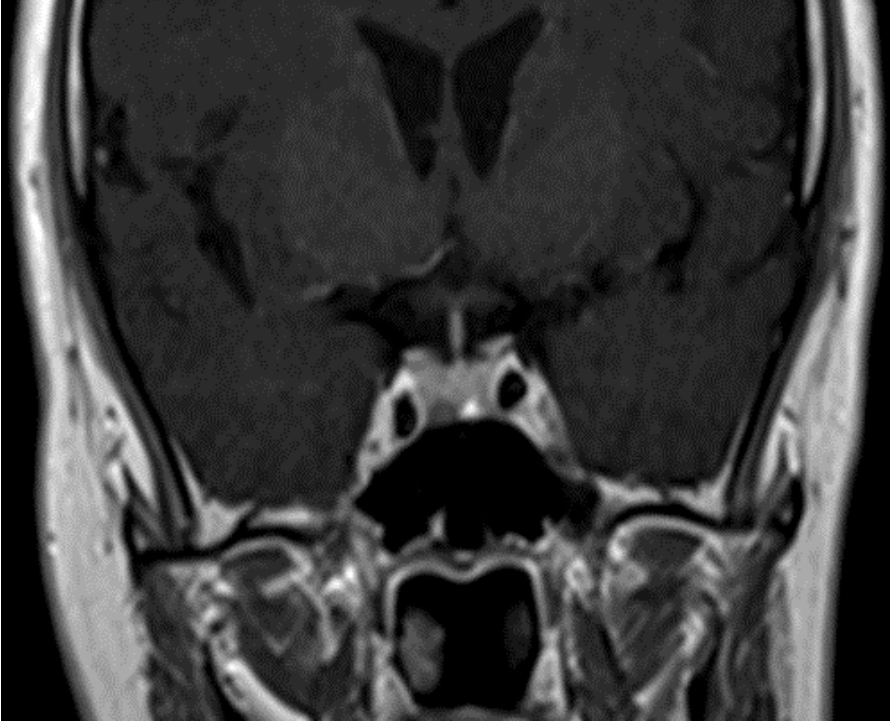
Laboratuvar

Tablo 1. Hormon ve serum biyokimyası

Parametre	Sonuç	Referans aralık
Kalsiyum (mg/dl)	10,5	8,6-10,2
Albümin (g/dl)	3,8	3,5-5,2
Fosfor (mg/dl)	2,52	2,7-4,5
Parathormon (pg/ml)	211	15-65
25-OH vitamin D (nmol/L)	31	25-80
Kreatin (mg/dl)	0,62	0,5-0,9
24 saatlik idrar kalsiyum (mg/gün)	349,5	100-300
Tubuler fosfat reabsorpsiyonu	%69	70> (PHPT için)
Cl/fosfor	40	>35 (PHPT için)

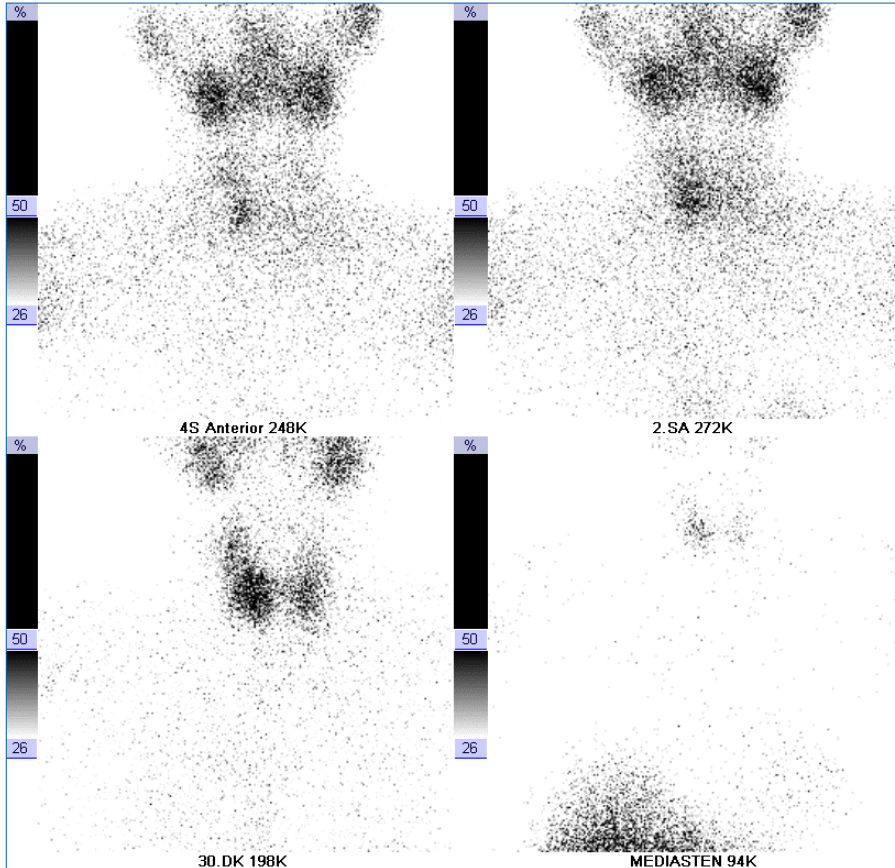
Görüntüleme

- **Hipofiz MR**



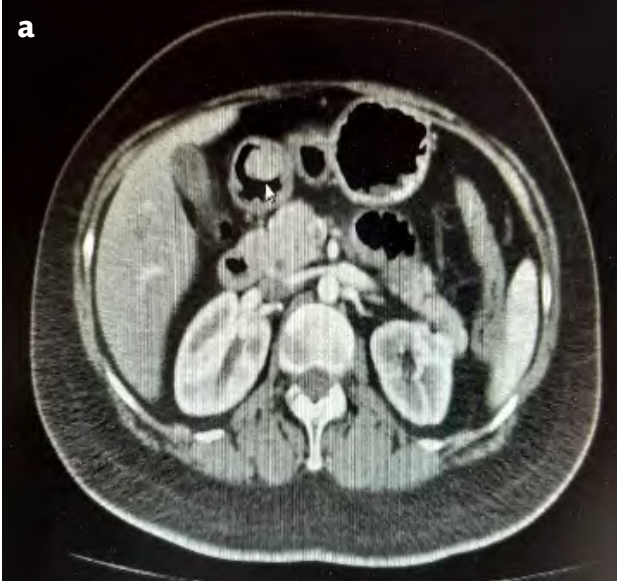
Şekil 1. Hipofiz MR: Hipofiz bezine kıyasla düşük kontrastlanan 3 x 4 mm boyutlarında mikroadenom ile uyumlu alan.

- **Paratiroid Sintigrafisi**



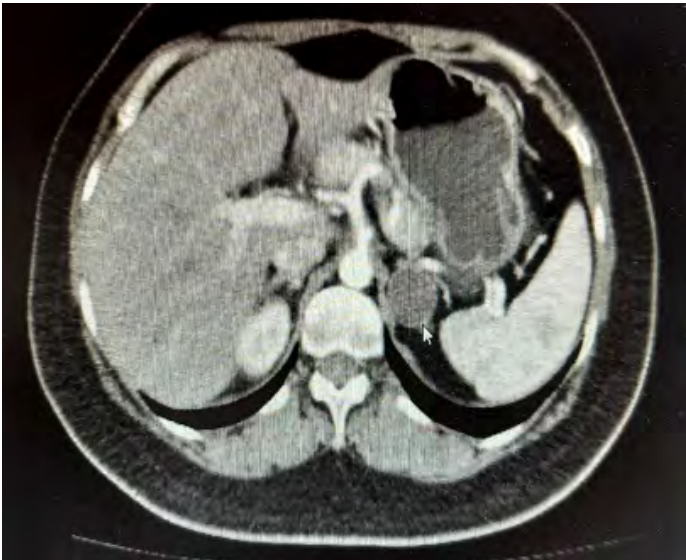
Şekil 2. Sağ tiroid loju inferior kesimde paratiroid adenomu/ hiperplazi? varlığı ile uyumlu bulgular.

- **Abdomen BT**



Şekil 3. **a)** midedeki kitle görünümü. **b)** pankreas baş kesimi düzeyinde yaklaşık 1 cm çapında. **c)** pankreas gövde-kuyruk bileşkesi kesimi yaklaşık 6 mm lezyon görünüm dikkati çekmiştir.

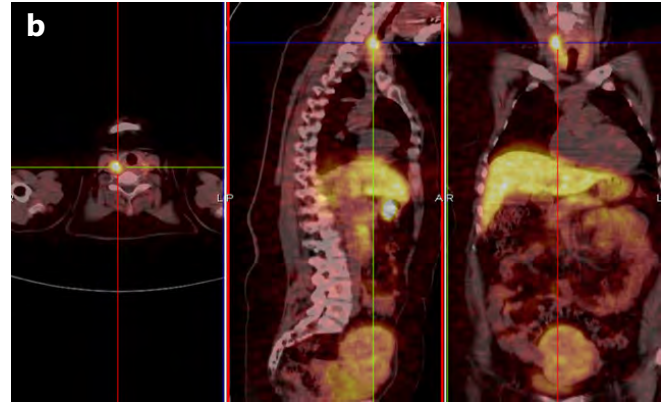
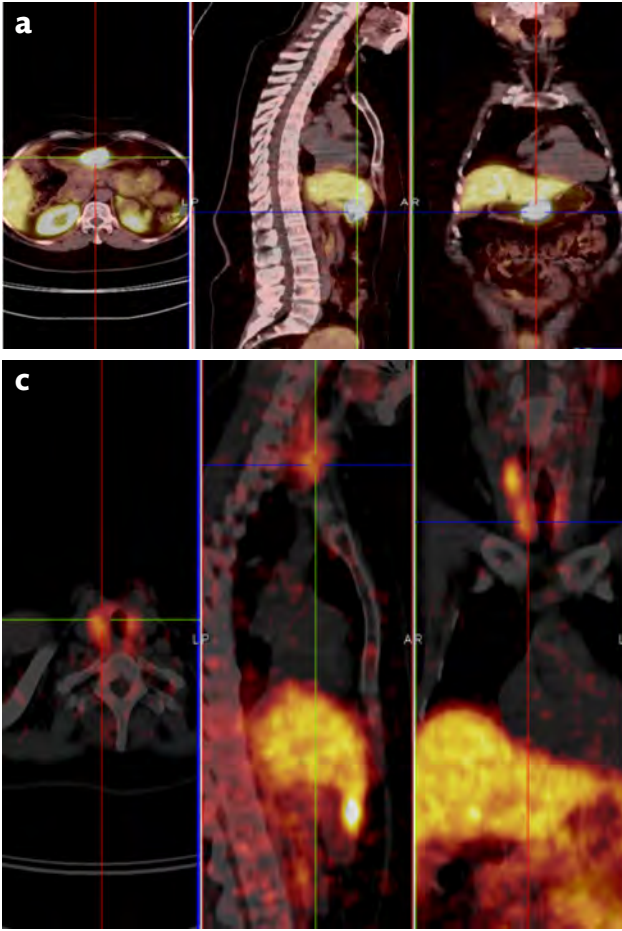
- **Sürrenal BT**



Şekil 4. Sol sürrenal bez gövde kesiminde yaklaşık 26x26 mm kontrastsız incelemede ortalama 8 HU dansitesinde ölçülen adenom lehine görünüm.

Hastanın fonksiyonel değerlendirmesinde nonfonksiyonel sürrenal adenom olarak değerlendirildi.

• Ga-68 DOTA-TATE Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi



Şekil 5. Ga-68 DOTA-TATE PET/BT görüntüleri. **a)** Mide pilorik bölgede 23,5 x 14,7 mm boyutlarında hiperaktif odak (SUV Max: 53,53), **b)** Sağ servikal IV bölgede 14.3 mm boyutlarında hiperaktif lenfadenopatiler ile uyumlu görünüm (SUV Max: 13,70), **c)** Tiroid bezi sağ lobunda 9.8 mm boyutlarında hipermetabolik nodül mevcuttur (SUV Max: 5,23).

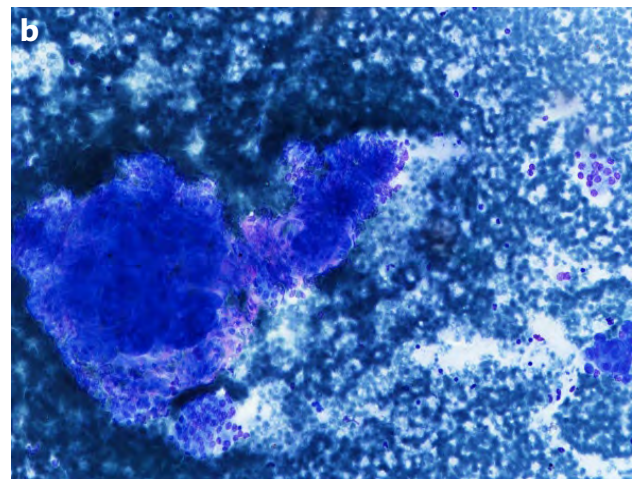
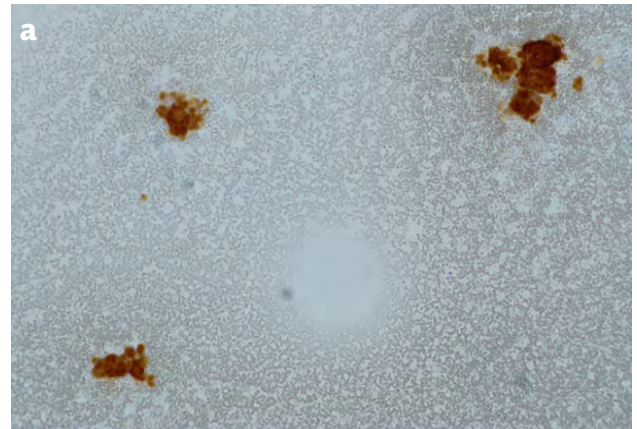
EUS ile midede submukozal yerleşimli kitle (NET tip3?), pankreastaki kitlelerden biyopsi alındı. Bx: NET ile uyumlu olarak geldi.

Tiroid USG: Sağ tiroid lobu üst pol orta kesim ve orta kesim alt pol yerleşimli 24x12mm ve 22x10 mm 2 adet hipoekoik nodül, sol tiroid lobunda 3x3 mm hipoekoik nodül.

Hastadan MEN ön tanısıyla genetik analiz gönderildi. Kandan gastrin, kalsitonin ve kromogranin A düzeylerine bakılıyor. **Kromogranin A: 147,2 ng/mL (0-100), Gastrin düzeyi: 122 (13-115), Kalsitonin: 50,6 pg/mL (0-5)** olarak görüldü. Hastanın mide antrumundanki lezyona yönelik endoskopik biyopsi ve pankreas lezyonlarına yönelik EUS işlemi yapıldı.

Patoloji Sonuçları

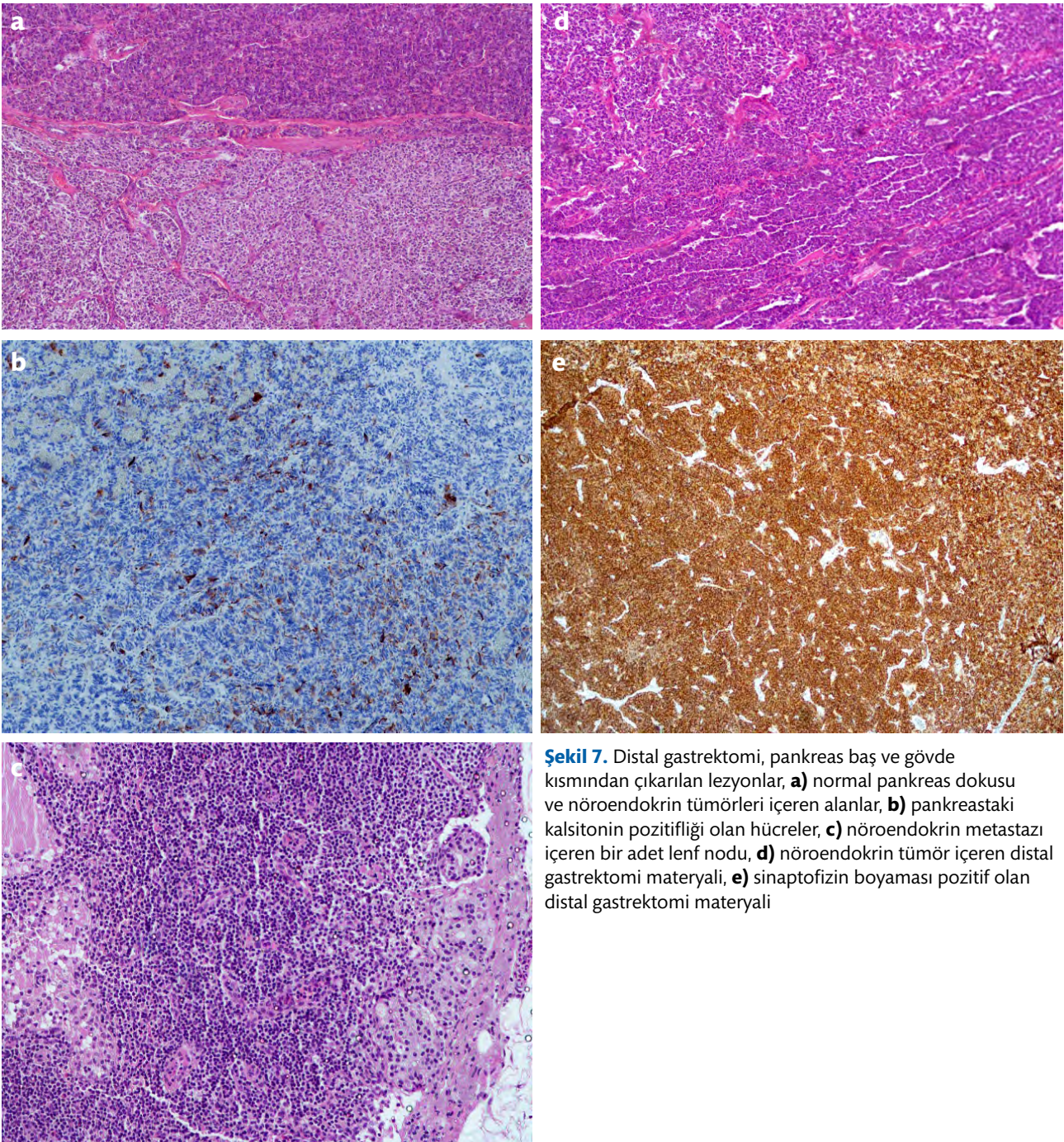
Endoskopik bx: Mikronodüler, lineer ve basit nöroendokrin hücre hiperplazisi, mukozal atrofi, orta-şiddetli kronik aktif gastritis bulguları izlenen fundik ve pilorik tip mide mukozaları, antrum büyük kurvatur ön duvar işaretli gönderilen materyal H.pylori pozitif olarak raporlandı.



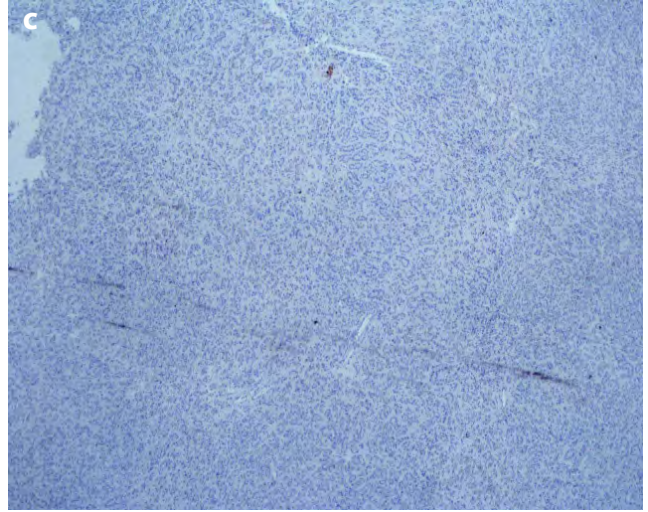
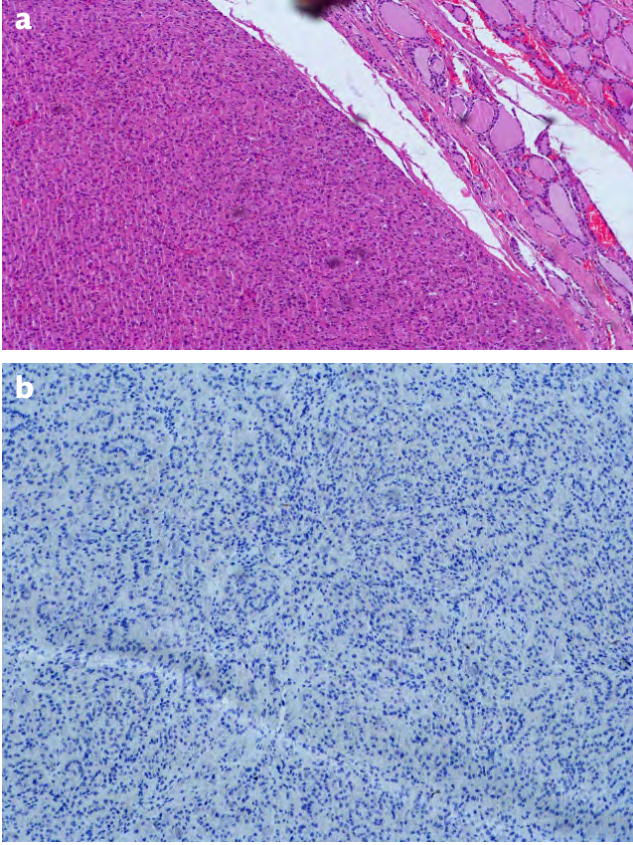
Şekil 6. a) EUS sonucu snaptofizin pozitifliği görülen pankreas sitolojisi, **b)** nöroendokrin tümör açısından şüpheli alan

- Hastanın hiperkalsemisinin devam etmesi nedeniyle paratiroid operasyonu oldu. Çıkarılan dokular paratiroid hiperplazileri olarak raporlandı.
- Daha sonra mideye ve pankreasa yönelik op. Yapıldı. Distal gastrektomi NET grade 2, pankreas gövde ve kuyruk kısmından gönderilen materyaller NET grade 1 geldi.
- Post-op gönderilen kalsitonin <2 olarak görüldü.
- Tiroid sağdaki nodülün TİİAB foliküler neoplazi şüphesi içermesi üzerine de total tiroidektomite yönlendirildi. Patoloji; follüküler adenom olarak geldi.

Patoloji Sonuçları



Şekil 7. Distal gastrektomi, pankreas baş ve gövde kısmından çıkarılan lezyonlar, **a)** normal pankreas dokusu ve nöroendokrin tümörleri içeren alanlar, **b)** pankreastaki kalsitonin pozitifliği olan hücreler, **c)** nöroendokrin metastazı içeren bir adet lenf nodu, **d)** nöroendokrin tümör içeren distal gastrektomi materyali, **e)** sinaptofizin boyaması pozitif olan distal gastrektomi materyali

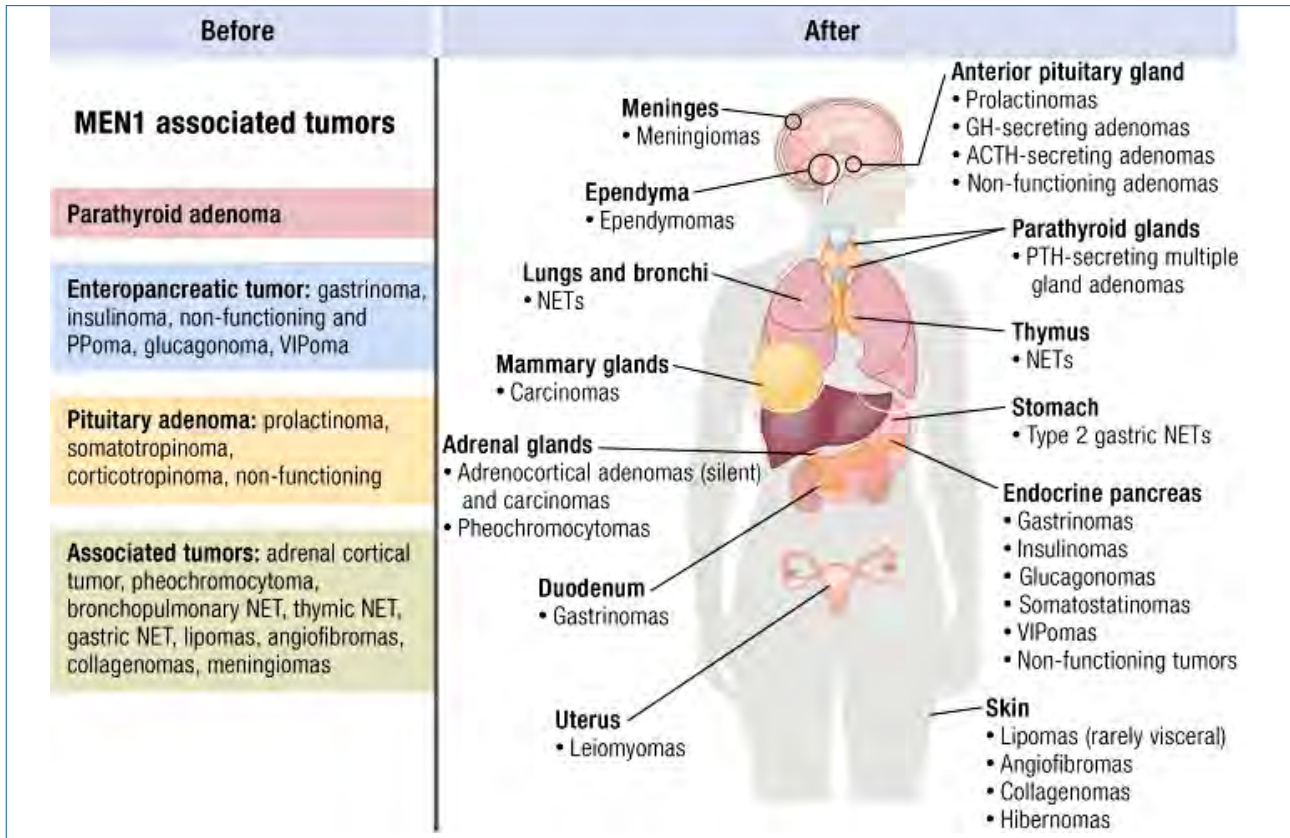


Şekil 8. Total tiroidektomi materyali. **a)** normal trioid alanı ve folliküler adenom olan hücreler, **b)** sinoptofizin negatif boyanması, **c)** kalsitonin negatif boyanması

- **Genetik analiz:** MEN1 gen mutasyonu saptandı
- Postoperatif kontrollerinde hiperkalseminin düzeldiği görüldü.
- Distal gastrektomi ve pankreastaki kitlelerin eksizyonu sonrası ikinci aydaki Ga-68 DOTA-TATE PET/BT görüntülemesinde sağ tiroid lobunda artmış aktivite tutulumu (SUVmax:8) olarak görüldü.
- Tiroidektomi sonrası yapılan Ga-68 DOTA-TATE PET/BT görüntülemesinde; uterus fundus büyük boyutlarda artmış aktivite tutulumu izlenmiştir, myom uteri? Olarak raporlandı.
- **Sonuç** → Medikal tedavi ile izlem
Levotroksin (1x 100 mcg)
Kabergolin (haftada iki gün 1 mg)
Kalsiyum karbonat ve vitamin D3
→Myom açısından kadın doğum hastalıkları bölüm takibinde.

Multiple Endokrin Neoplazi Sendromu 1

- Çoklu endokrin tümörler yani “multipl endokrin neoplaziler” (MEN) iki veya daha fazla endokrin bezde hormon üreten tümörle karakterize, nadir görülen, çoğunluğu otozomal dominant kalıtılan hastalıklar olmakla birlikte sporadik de görülebilmektedir.
- MEN1, paratiroid bezlerinin (hastaların büyük çoğunluğunda 50 yaşına kadar görülür), ön hipofiz bezinin ve enteropankreatik endokrin hücrelerinin tümörlerine yatkınlık vardır.
- Hiperparatiroidizm olguların yaklaşık %95’inde, pankreatik tümörler %41’inde, hipofizer adenomlar ise hastaların %30’unda ortaya çıkmaktadır. Bununla birlikte geniş bir klinik spektrumu vardır (Şekil 9).
- MEN 1 geni 11. kromozomun uzun kolunda (11q13) lokalizedi.
- Hiperparatiroidizm veya hipergastrinemi ile başvuran hastalar dikkatli bir şekilde aile hikâyesi açısından sorgulanmalıdır.
- MEN 1 saptanırsa hastanın ailesine genetik danışmanlık yapılır ve genetik testler uygulanır.
- Ailede MEN1 gen mutasyonu saptanan hastalara çocukluktan itibaren hayat boyunca yılda bir kez biyokimyasal testler uygulanması önerilir.
- MEN 1’li ailelerde yapılan çalışmalarda hiperparatiroidizmin 8 yaşında bile görülebileceğini ortaya koymuştur.
- Pankreas nöroendokrin tümörleri (pNET’ler), tüm pankreas neoplazmalarının yaklaşık %1-2’sini oluşturan nadir bir kanser grubudur. pNET’lerin yaklaşık %10’u, MEN1 gibi endokrin tümör sendromlarında ortaya çıkar.



Şekil 9. MEN1 ile ilişkili tümörler [3]

Kaynaklar

1. Thakker RV, et al., Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). J Clin Endocrinol Metab, 2012. 97(9): p. 2990-3011.
2. Thompson R and Landry CS. Multiple endocrine neoplasia 1: a broad overview. Therapeutic advances in chronic disease, 2021. 12: p. 20406223211035288.
3. Brandi ML, et al. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1: Latest Insights. Endocr Rev, 2021. 42(2): p. 133-170.
4. Marini F, et al. Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms in Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. Int J Mol Sci, 2021. 22(8).

46,XY Cinsiyet Gelişim Bozukluğu: Bir Olgu Sunumu



**Filiz Mercan SARIDAŞ¹, Şebnem ÖZEMRİ SAĞ²
Soner CANDER¹, Özen ÖZ GÜL¹**

¹Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Bursa

²Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Bursa



Olgu: 19 yaş kadın hasta, bekâr, üniversite öğrencisi

Anamnez: Daha öncesine ait bilinen sistemik hastalık öyküsü olmayan hasta 15 yaşında iken primer amenore nedeniyle dış merkez kadın hastalıkları ve doğum polikliniğine başvurmuş. Hastanın burada yapılan pelvik ultrasonografisinde uterus ve overler izlenmeyerek sağ inguinalde 19x13x16 mm, sol inguinalde 14x13x19 mm izoekoik lezyonlar saptanması üzerine endokrinolojiye refere edilmiş. Ancak ailesi sosyal kaygılarla hastaya ileri tetkik yaptırmamış. 4 yıl sonra halen adet göremeyen hasta bulunduğu şehirde endokrinoloji polikliniğine başvurmuş. İleri tetkik amaçlı tarafımıza yönlendirilmiş.

Özgeçmiş: Özellik yok.

Soygeçmiş: Bir kız kardeş, 6 yaşında iken inguinal herni operasyonu geçirmiş (testis yapısı); diğer kız kardeş, sağlıklı.

Anne ve baba arasında akrabalık mevcut (2.derece kuzen)

Fizik Muayene: Boy: 175 cm Kilo: 63 kg BKİ: 20,5 kg/m²

Dış genitalya kadın fenotipinde, labiumlar ve kör vajen mevcut. Kılınma: aksiller bölgede yok, pubik bölge Tanner evre 2. Meme gelişimi yok; Tanner evre1.

Laboratuvar

Hastanın başvuru esnasındaki laboratuvar değerleri Tablo 1'de görülmektedir.

Tablo 1. Başvurudaki laboratuvar değerleri

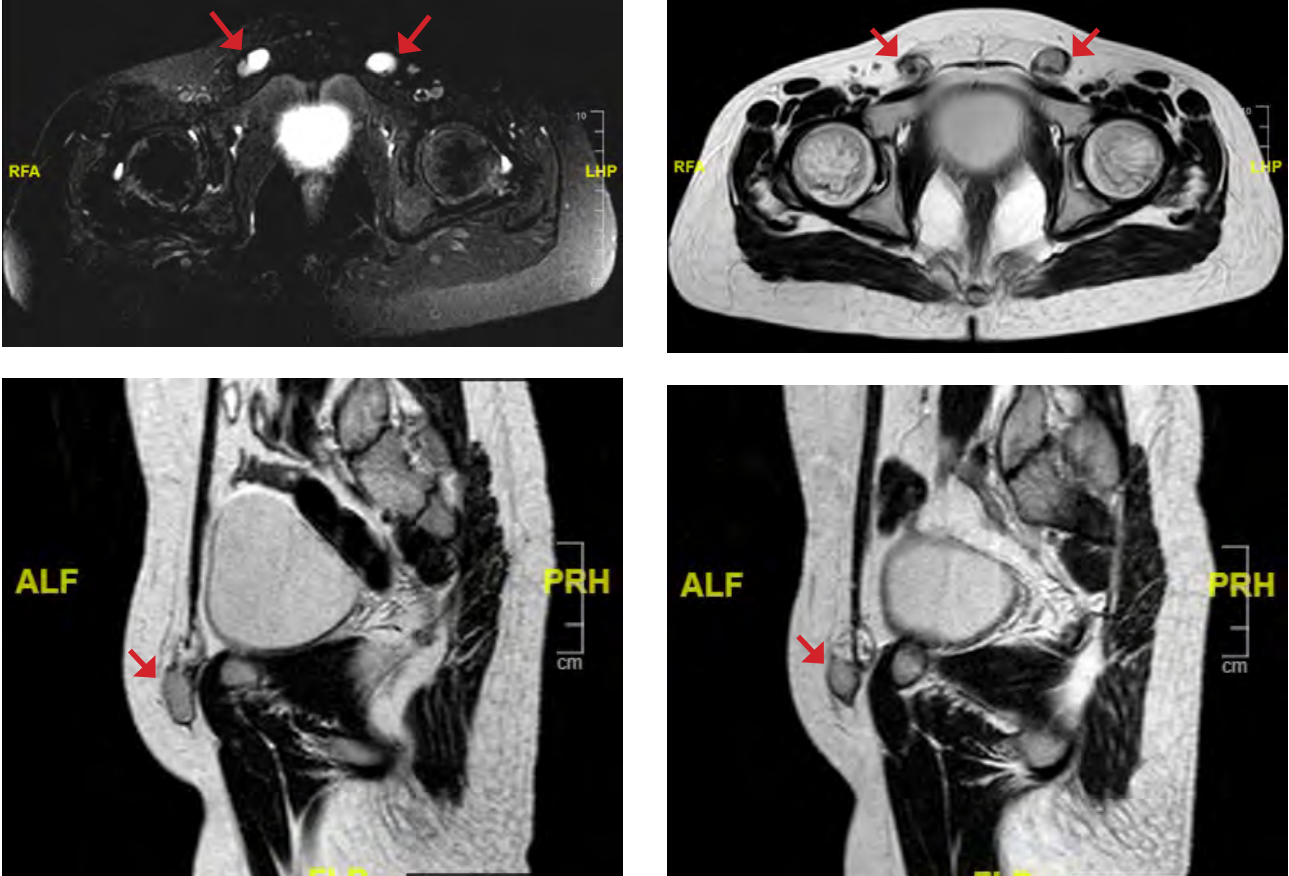
Tetkik (birim)	Sonuç	Normal aralık
FSH (IU/L)	13,96	0,95-11,95
LH (IU/L)	22,03	0,57-12,07
Estradiol (ng/L)	<10	11-44
T (mcg/L)	0,19	2,4-8,7
DHT (pcg/mL)	73,21	250-1000
A (ng/mL)	0,64	0,3-3,3
17 OH P (ng/mL)	1,56	0,2-2,3
DHEAS (mcg/dL)	364,6	134,2-407,4
TSH (mU/L)	1,4	0,35-4,94
sT4 (ng/dL)	1	0,7-1,48
Beta HCG (IU/L)	<1,2	0.1-5
Prolaktin (mcg/L)	5,5	1,2-29,93
ACTH (ng/L)	22,9	5-46
Kortizol (mcg/dL)	10,2	3,7-19,4
AMH (ng/mL)	90,7	1,3-14,8

FSH: Folikül Stimulan Hormon, LH: Luteinize Hormon, T: Total testosteron, DHT: Dihidrotestosteron, A: Androstenodion, 17 OH P: 17 OH progesteron, DHEAS: Dehidroepiandrostenodion sülfat, TSH: Tiroid Stimulan Hormon, sT4: Tiroksin, HCG: Human Corionic Gonadotropin, ACTH: Adrenokortikotropik hormon, AMH: Anti Mülleryan Hormon

Görüntüleme Tetkikleri

Suprapubik Pelvik Ultrasonografi: Sağ inguinal bölgede 24x11x11 mm, sol inguinal bölgede 23x12x12 mm olarak ölçülen cilt altı yağ dokusu içerisinde iki adet testis dokusu ile uyumlu görünüm. Bilateral overler ve uterus demonstre edilemedi.

Kontrastlı Pelvik Manyetik Rezonans (MR): Uterus ve overler izlenmedi. Her iki inguinal kanalda simetrik görünümde büyüğü yaklaşık 2 cm çapında periferinden boyanan alanlar (Şekil 1).



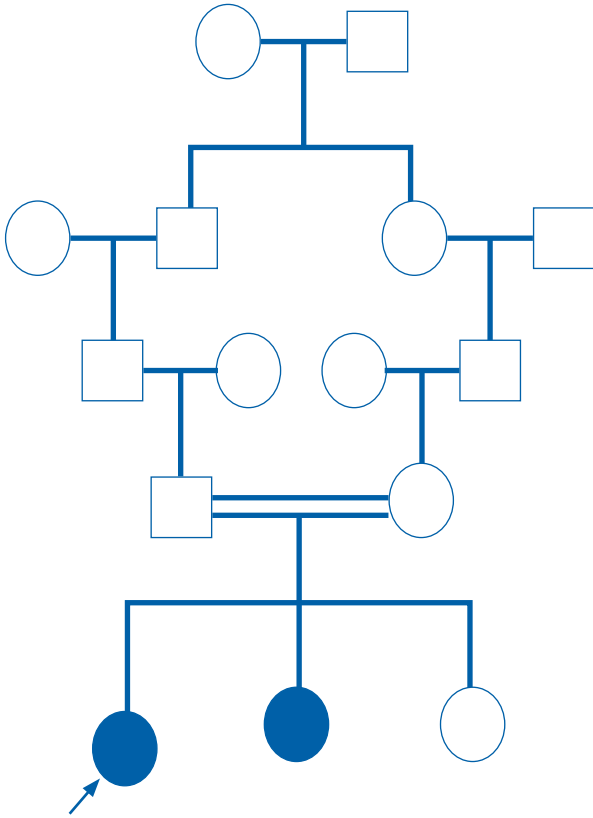
Şekil 1: İnmemiş testisler (Kontrastlı pelvik MR; aksiyal ve sagittal kesitler, kırmızı oklar)

Genetik Analizde

Kromozom analizi 46,XY ve FISH (Fluorescence in situ Hybridisation) yöntemi ile SRY pozitif saptandı. Hastaya yapılan klinik ekzom analizi sonucunda klinik ile ilişkili olarak Luteinizing hormone / choriogonadotropin receptor (LHCGR) geninde p.Phe621Leu (c.1863T>A) heterozigot varyant ve LHCGR geninde p.Tyr623* (c.1869T>A) heterozigot varyant saptanmıştır. Varyantın hastada konfirmasyonu ve ailesinde segregasyonun belirlenmesi için sanger dizileme ile analizi önerilmiştir. LHCGR gen sekans analizinde de LHCGR p.Phe621Leu (c.1863T>A) Heterozigot LHCGR p.Tyr623* (c.1869T>A) Heterozigot mutasyon saptandı.

Anne ve babada akrabalık olan (Şekil 2) ailede, diğer aile fertlerine de genetik analiz yapıldı. Aynı mutasyon baba ve 46,XY karyotipli kız kardeşte de saptandı. Annede bu mutasyonlar saptanmazken 46,XX kardeşte test sonuçlandırılmadı.

Primer amenore ile başvuran hastanın yapılan fizik muayenesinde sekonder seks karakterlerinin gelişmediği görüldü. Laboratuvar tetkiklerinde beta-hCG, prolaktin ve tiroid fonksiyon testleri normal saptandı. FSH sınırda yüksek, LH belirgin yüksek, total testosteron ve dihidrotestosteron düşük, androstenedion normal, AMH yüksek olduğu görüldü.



Şekil 2: Pedigri analizi

Bunun üzerine iç genital organların değerlendirilmesi için yapılan ultrasonografi ve sonrasında yapılan pelvik MR görüntüleme uterus ve overlerin olmadığı ve her iki inguinal kanalda testis yapısı olduğu görüldü. Bu aşamada hastaya karyotip analizi yapıldı. Karyotip analiz sonucu 46,XY ve FISH analizinde SRY pozitif saptandı. Hastamızda 46,XY cinsiyet gelişim bozukluğu (CGB) düşünüldü. 46,XY CGB'den gonadal disgenezi ve testosteron sentez ya da etkisindeki defektler ön tanı listesine alındı. Serum testosteron seviyesi düşük saptanan hastada ayırıcı tanı için hCG stimülasyon testi yapıldı (Tablo 2) ve testosteron ve androstenedion seviyelerinde artış saptanmadı.

Tablo 2. hCG stimülasyon testi

Zaman	T (mcg/L)	A (ng/mL)	B-hCG (IU/L)
Bazal	0,21	0,64	<1,2
72.saat	0,21	0,86	23,02

T: Testosteron, A: Androstenedion

Testosteron seviyesi düşük olması, hCG stimülasyonuna yanıt alınamaması nedeni ile testosteron etki kusurlarından androjen duyarsızlık sendromu ve bu testlere ek olarak T/DHT oranının düşük olması nedeniyle testosteron sentez kusurlarından 5 alfa redüktaz 2 eksikliği tanıları ekarte edildi. Steroid öncüllerinin ve 17OH progesteron seviyelerinin normal olması; hipokortizolemi klinik ve laboratuvar bulgularının olmaması nedeniyle steroid sentez bozuklukları tanılarından uzaklaşıldı. Testosteron sentez kusurlarından olan LHCG reseptör bozuklukları açısından LHCGR genini de içeren klinik ekzom dizi analizi yapıldı. İnmemiş testislere yönelik üroloji konsültasyonu sonrası bilateral orşiektomi yapıldı. Sağ ve sol orşiektomi materyalinden sertoli hücreleri ile döşeli atrofik görünümde seminifer tübül yapılarına sahip testis dokusu saptandı. Leydig hücreleri görülemedi. İmmünohistokimyasal boyamasında PLAP (placental like alkaline phosphatase) negatif saptandı. Histopatoloji ile de doğrulandıktan sonra kadın dış genitalyaya sahip 46,XY karyotipli cinsiyet gelişim bozukluğu olan olgumuzda mevcut klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgularla Leydig hücre hipoplazisi tip 1 tanısı konuldu. Plastik cerrahi konsültasyonu sonrası hastaya kör vajene yönelik vajinoplasti önerildi ancak hasta şu an için bu tedaviyi kabul etmedi.

Sekonder seks karakterlerinin gelişiminin sağlanması için hastaya günlük 100 mcg salınımlı transdermal estradiol replasmanı başlandı. Son tetkiklerinde estradiol düzeyi için hedef seviyeye ulaşıldı (Estradiol: 91 ng/L). Hastanın meme gelişimi ve aksiller ve pubik kıllanması sağlandı. Tanısı, kromozom analizi, gonad ve iç genital organları ile fertilité ile ilgili durumu psikiyatrist eşliğinde hastaya anlatıldı. LHCGR genetik bozukluğuna yönelik yapılan gen analizinin tanı koydurucu olmaması nedeniyle muhtemel tanımlanmamış gen defektlerinin tespiti için analizi devam etmektedir. Ailede klinik olarak etkilenen iki kardeş için duo-WES (tüm ekzom dizi analizi) planlandı.

Leydig Hücre Hipoplazisi

Nadir bir otozomal resesif geçişli 46,XY cinsiyet gelişim bozukluğudur. LHCGR genindeki mutasyonlar sonucu Leydig hücrelerindeki LHCGR'nin dolaşımdaki LH'a yanıt verememesi sonucu gelişir. Başlıca iki tipi bulunmaktadır:

Leydig hücre hipoplazisi tip 1 (aplazisi); ağır formlar

Leydig hücre hipoplazisi tip 2; mikropenis ve hipospadias gibi virilizasyon eksikliği ile seyreden daha hafif formları.

Leydig Hücre Hipoplazisi Tip 1 (aplazisi):

- Fenotip dişi, kız olarak yetişir.
- Yenidoğan ve çocukluk döneminde genellikle tanı alamazlar.
- Puberte döneminde memelerinin büyümemesi ve amenore yakınması ile başvururlar, zayıfta olsa pubik kıllanma vardır.
- Sertoli hücreleri normal olduğu ve AMH sentezleyebildikleri için mülleriye yapıları yoktur.
- Testisler skrotuma inmemiştir ve hacimleri normalden hafif küçüktür.
- Seminifer tübüller korunmuştur ancak olgun Leydig hücreleri yoktur.
- Epididimis ve vas deferens rudimenterdir.

Laboratuvar bulguları:

- FSH normal/yüksek
- LH düzeyi çok yüksek
- Bazal testosteron ve hCG uyarısı sonrası testosteron çok düşük
- Testosteron sentez basamaklarında yer alan öncül maddelerin hiç birinde artış yoktur.

Leydig Hücre Hipoplazisi Tip 2:

- Testosteron kısmende olsa sentezlenebilmekte, bozukluğun derecesine bağlı olarak mikropenis, hipospadias gibi yetersiz virilizasyon bulguları görülür.
- Testisler inmemiş veya yerindedir.
- Testis hacimleri beklenenden daha düşüktür. Ancak testis hacmini oluşturan ana yapılar seminifer tübüller olduğu için bu bulgu belirgin değildir veya gözden kaçabilir.
- Pubertal dönemde testis hacmi artar ancak penis büyümesi ileri derecede yetersizdir.
- Jinekomasti görülmez.

Laboratuvar bulguları:

- LH yüksek.
- Bazal testosteron yaşlarına göre düşüktür.
- Etkilenme derecesine bağlı olarak hCG testine yetersiz testosteron yanıtı alınır.

Tedavi

- Cerrahi tedavi (Gonadektomi)
 - Vajinoplasti / Vajinal dilatasyon
 - Östrojen tedavisi
 - Psikolojik destek
-
- ❖ Disgenetik gonadlarda germ hücrelerinin neoplastik transformasyonu 46,XY CGB hastalarının %20-30'unda meydana gelebildiğinden tanı konulduğunda gonadektomi yapılması önerilmektedir.
 - ❖ Cinsel olarak aktif bir yaşa geldiğinde bu olgulara genital inceleme yapılmalı ve gerekiyorsa vajinal dilatasyon uygulamasına başlanmalıdır. Vajinal dilatörlerin başarısız olduğu veya vajen yapısının iyi gelişmediği durumlarda vajinoplasti yapılmalıdır.
 - ❖ Östrojen tedavisinde ilk tercih transdermal östrojen olmalıdır. Erişkin doz 50-100 mcg/24 saat haftada 2 kez transdermal patch uygulamadır. Hepatik ilk geçiş etkisinin ve trombojenik etkisinin daha az olması, lipid profili üzerinde daha iyi sonuçlarının olması transdermal preparatın avantajlarıdır.
 - ❖ Profesyonel genetik danışmanlık ve psikososyal destek bu hastalarda önem arz etmektedir. Gonad yapıları ve karyotipleri ile bilgilendirmenin ortalama 15 yaş civarında yapılması önerilmektedir. Açıklama dikkatli ve yaşa uygun yapılmalı ve testis varlığı, uterus yokluğu, infertilite ve cinsel işlev konusunda hastaya ve ebeveynlere bilgi verilmelidir.
 - ❖ Cinsiyet gelişim bozuklukları etik ve sosyal yönleri ön planda olan tanı, takip ve tedavi aşamasında multidisipliner bir yaklaşımla ele alınmaları önem arz eden durumlardır.
 - ❖ Primer amenore ile başvuran olgularda ayrıntılı anamnez, sekonder seks karakterlerinin değerlendirilmesi sonrası beta hCG ölçümü, FSH, prolaktin ve tiroid fonksiyon testleri ilk basamak testler olmalıdır.
 - ❖ Kadın dış genitalyaya sahip bir cinsiyet gelişim bozukluğu olgusunda, uterus varlığının değerlendirilmesi ve sonrasında yapılan karyotip analizi tanıya gidişte major basamakları oluşturmaktadır.
 - ❖ Testosteron etki ve sentez defektlerinin değerlendirilmesi ve ayırıcı tanısında bazal ve/veya hCG stimülasyon testi sonrası ölçülen testosteron düzeyi önemini korumaktadır.
 - ❖ Leydig hücre hipoplazisi/aplazisi vakalarında LH düzeylerinde FSH'a göre belirgin yükseklik olması ve hCG stimülasyonuna testosteron yanıtı olmaması dikkat çekilmesi gereken noktalaradır.
 - ❖ Cinsiyet gelişim bozukluklarının %50'ye yakınında halen tanımlanmamış genetik defektlerin olduğu bilinmektedir.

Kaynaklar

1. Massanyi EZ, Dicarolo HN, Migeon CJ, Gearhart JP. Review and management of 46,XY disorders of sex development. *J Pediatr Urol.* 2013 Jun;9(3):368-79. doi: 10.1016/j.jpuro.2012.12.002. Epub 2012 Dec 29. PMID: 23276787.
2. Çömlek FÖ, Yıldız R, Seyrek F, Tütüncüler F. Leydig cell hypoplasia type 1 diagnosed in early childhood with inactivating mutation in LHCGR gene. *Oxf Med Case Reports.* 2021 Apr 28;2021(4):omab015. doi: 10.1093/omcr/omab015. PMID: 33948188; PMCID: PMC8081017.
3. Jahan S, Abul Hasanat M, Alam F, Fariduddin M, Tofail T. Leydig cell hypoplasia: a unique paradox in the diagnosis of 46,xy disorders of sex development. *AACE Clin Case Rep.* 2020 May 11;6(3):e117-e122. doi: 10.4158/ACCR-2019-0152. PMID: 32524024; PMCID: PMC7282282.
4. Wisniewski AB, Batista RL, Costa EMF, Finlayson C, Sircili MHP, Dénes FT, Domenice S, Mendonca BB. Management of 46,XY Differences/Disorders of Sex Development (DSD) Throughout Life. *Endocr Rev.* 2019 Dec 1;40(6):1547-1572. doi: 10.1210/er.2019-00049. PMID: 31365064.
5. Ahmed SF, Achermann J, Alderson J, Crouch NS, Elford S, Hughes IA, Krone N, McGowan R, Mushtaq T, O'Toole S, Perry L, Rodie ME, Skae M, Turner HE. Society for Endocrinology UK Guidance on the initial evaluation of a suspected difference or disorder of sex development (Revised 2021). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2021 Dec;95(6):818-840. doi: 10.1111/cen.14528. Epub 2021 Jun 22. PMID: 34031907.

Sekonder Hipogonadizmi Olan Erkek Olguda İnfertilitenin Beklenmeyen Nedeni



Eldeniz YUNUSOV, Mehmet Muhittin YALÇIN

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara



Olgu: 39 yaş erkek hasta, evli, iş makinesi tamircisi, Ankara doğumlu, Ankara'da yaşıyor

Şikâyeti: Baş ağrısı, Sağ gözde bulanık görme, Libido kaybı, Çocuk sahibi olamama

Hikâye: Sağ gözde görme kaybı, baş ağrısı ve libido azalması nedeniyle 5 yıl önce tetkik edilen hastanın hipofiz bezinde 45x28x40 mm adenom saptanmış. Fonksiyonel olmayan hipofizer makroadenom tanısı ile transsfenoidal hipofiz cerrahisi yapılmış. Cerrahi sonrası şikayetleri azalmış ve hipofizer hormon replasmanı ihtiyacı olmamış. Bu süreçte takiplerine devam etmemiş. Hasta son 3 yıldır tekrar başlayan, şiddeti giderek artan, zonklayıcı karakterde baş ağrısı, sağ gözde ilerleyici görme kaybı, libido azlığı, zaman zaman ereksiyon sorunu ve 12 yıldır evli olmasına rağmen çocuk sahibi olamama şikayetleri ile kliniğimize başvurdu.

Özgeçmiş: Bilinen başka hastalığı yoktu

İlaçlar: Düzenli kullandığı ilaç yoktu

Alışkanlıkları: Sigara, alkol kullanımı yoktu

Soygeçmiş: Anne, Baba sağlıklı, akrabalık yok, 1 erkek kardeş sağlıklı

Fizik Muayane: Genel durum iyi, şuur açık, oryante-koopere, ateş: 36,8°C, nabız: 82/dk, kan

basıncı: 125/80 mmHg, solunum: 16/dk, boy:161 cm, kilo: 71 kg, BMI: 27,4 kg/m², kulaç uzunluğu: 162 cm, üst/alt vücut oranı 0.85, önikoid vücut yapısı yok, sekonder seks karakterleri gelişmiş, sağ görme alanında anopsi, bilateral jinekomasti (sol ~3 cm, sağ ~2 cm), penis uzunluğu: 8 cm, bilateral testisler ~2 ml, ele gelen kitle yoktu. Diğer fiziki muayene bulguları normal saptandı.

Laboratuvar

LH-	1,50 IU/L (0,80-7,60)
FSH-	4,60 IU/L (0,70-11,0)
Total Testosteron-	36 ng/dL (262-1593)
Total Testosteron (kontrol)-	21 ng/dL
Prolaktin-	12,4 ng/mL
Estradiol (E2)-	<5 pg/ml (11-44)
TFT: Ötiroid	
ACTH-	33,3 pg/mL
Kortizol (sabah)-	14,9 µg/dL
1mg DST sonrası kortizol-	1,1 µg/dL
İGF-1-	101,7 ng/mL (53,3-215)

Karaciğer, böbrek ve diğer laboratuvar sonuçları normal sınırlar içerisinde idi.

Görüntüleme

Hipofiz MR: Sellayı dolduran suprasellar sisterni oblitere eden, İnfindibulumu ve Optik kiazmayı inferiordan basılayan, Bilateral ICA kavernözal segmentlerini laterale doğru iten, İV. kontrast madde enjeksiyonu sonrası periferinde heterojen kontrastlanma, santralde operasyona sekonder yağ içerikli materyalin izlendiği, 37x32x28 mm boyutlarında heterojen yapıda rezidü/nüks lezyon

Meme US: Her iki meme dokusunda sağda 25x13 mm, solda 34x12 mm boyutlarında fibroglandüler meme dokusu saptandı.

Skrotal USG: Her iki testis skrotumda izlenmiş olup boyutları normalden küçük izlendi. (sağ testis; 1.6 mL, sol testis; 1.4 mL).

Spermioqram incelemesi 15 gün ara ile iki defa değerlendirildi ancak hücre görülmedi. (azospermi)

Tartışma

Non-fonksiyone hipofiz adenomu düşünülerek hastanemizde transsfenoidal hipofiz cerrahi

yapıldı. İkinci cerrahiden sonra da hala 24x25x20 mm'lik rezidü hipofiz kitlesi vardı.

Hastamızın operasyon sonrası kontrollerinde baş ağrısı ve görmede azalma şikayetleri geriledi, fakat libido kaybı ve azospermi devam etmekte idi. Laboratuvarında gonad aksı dışında, diğer hipofiz akslarında eksiklik görülmedi. Hastamızın şikayetlerinin postpubertal dönemde başlamış olması, diğer sekonder hipogonadizmi düşündürecek fizik muayene ve laboratuvar bulgularının olmaması nedeniyle hipofizer kitle veya geçirilmiş hipofiz cerrahisine sekonder hipogonadizm düşünüldü. Hastanın fertilitate istemi olması nedeniyle, insan koryonik gonadotropin (hCG) (1500 ünite, 3 gün/hafta) başlandı. 3 ay sonra testis hacminin hala çok küçük ve testosteron seviyelerinin düşük olması nedeniyle hCG dozu 3 gün/hafta 3000 üniteye çıkarıldı ve 3 gün/hafta insan menopozal gonadotropin (hMG) 75 µg eklendi. Sperm üretiminde ve testis boyutunda herhangi bir gelişme olmaması nedeniyle 3 ay sonra hMG tedavisi 3 gün/hafta 150 µg'ye çıkarıldı. 9 ay hCG 3 gün/hafta 3000 ünite, hMG 3 gün/hafta 150 µg (toplam tedavi süresi 15 ay) rağmen tedaviye cevap alınamadı (Tablo 1).

Tablo 1.

	İlk hipofiz operasyonundan önce	İkinci hipofiz operasyonundan önce	Gonadotropin tedavisi öncesi	Gonadotropin Tedavisinden 15 ay sonra
T. Testosteron (ng/dL) (262-1593)	23,8	36,0	32,0	76,0
FSH (mIU/mL) (0.70-11.0)	6,5	4,6	4,1	5,5
LH (mIU/mL) (0.80-7.60)	1,97	1,50	1,71	1,64
Prolaktin (mg/mL) (2.50-17.0)	14,0	12,4	7,7	18,7
Testis Hacmi	(-)	(-)	Sağ: 1,6 mL Sol: 1,4 mL	Sağ: 1,4 mL Sol: 1,5 mL
Semen analizi	azospermik	azospermik	azospermik	azospermik

hCG dozu arttırılmasına rağmen yeterli testosteron düzeylerine ulaşamayan hastada eşlik eden primer gonadal patoloji araştırmak amacı ile kromozomal analiz tayini istendi. Sitogenetik çalışmada 550. bant düzeyinde 46,XX karyotipi saptandı. PCR amplifikasyonu kullanılarak yapılan moleküler incelemede X kromozomuna lokalize olan SRY geni tespit edildi, AZFa, AZFb, AZFc gen bölgesinde delesyon saptandı. Bu sonuçla, SRY pozitif 46,XX testiküler bozukluk teşhisi koyuldu.

SRY (+) 46, XX testiküler bozukluğa sahip erkekte hiçbir tedavi spermatogenezi indükleyemediğinden gonadotropin tedavisi yerine testosteron tedavisi başlandı. Hasta ve eşine çocuk sahibi olmanın alternatif yolları (evlat edinme) önerildi. Ayrıca ihtiyaç duymaları halinde psikolojik destek almaları önerildi.

46, XX Testiküler Bozukluk

- 46, XX testiküler bozukluk, 46 XX karyotipine sahip erkeklerde görülen normal genital yapıdan ambigius genitalyaya kadar değişebilen genital yapı ile karakterize hastalıktır.
- İlk olarak de la Chapelle ve arkadaşları tarafından 1964 yılında tanımlanmıştır. 2005 yılında düzenlenen uluslararası multidisipliner uzlaşma toplantısında hastalığın adı “46, XX testiküler bozukluk” olarak belirlenmiştir.
- 46, XX testiküler bozukluğu, yaklaşık 20.000-25.000 erkek doğumunda bir görülmektedir.
- Y kromozomundaki cinsiyet belirleyici genin (SRY; Y kromozomunun kısa kolunun distal parçası üzerinde testis tayin eden faktörü içeren parça) X kromozomuna geçmesiyle (translokasyon), erkek fenotipinde gelişen fakat SRY geni pozitif 46 XX bireyler görülmektedir.
- 46, XX testiküler yetmezlikli hastaların yaklaşık %80’inde FISH ya da PCR amplifikasyonu yöntemleri ile SRY’nin pozitif olduğu gösterilmiştir. Bu hastaların yaklaşık %20’sinde ise SRY negatiftir.
- Y mozaizmi, sertoli hücrelerinin farklılaşmasını sağlayan SOX-3 ya da SOX-9 genlerinin mutasyon/overekspresyonları; SRY negatif 46, XX testiküler bozukluğa yol açabilmektedir.
- 46, XX testiküler bozukluğa sahip bireylerde genelde puberte döneminde serum testosteron seviyeleri normal olmasına rağmen erişkin çağda testosteron sentezi bozulmaktadır. %80’inde (daha çok SRY pozitif olanlarda) ikincil seks karakterleri normal olabilir. Fakat testisleri küçüktür (genellikle 5 ml’den küçük) ve jinekomastileri olabilir. Sperm üretilmediği için, çocuk sahibi olamazlar. Genellikle infertilite taramaları esnasında hipergonadotropik hipogonadizm ayırıcı tanısı esnasında tanı alırlar. Bu hastaların yaklaşık %20’sinde ise (daha çok SRY negatif olanlarda) doğum esnasında ambigius genitalya, inmemiş testis ve/veya anterior hipospadias görülebilir.
- 46, XX testiküler bozukluğa sahip hastalarda tipik androjen eksikliği belirtileri ve bulguları görülür. Bu nedenle yeterli testosteron replasmanı yapılarak hipogonadizmin yaratabileceği sorunlardan korunmak amaçlanır. Ek olarak hastalarda ruhsal durum bozukluğu, erektil disfonksiyon, belirgin jinekomasti gibi bulgular varsa multidisipliner yaklaşımlarla bireylerin sorunları azaltılmalıdır.
- 46, XX testiküler yetmezliği olan hastalara, testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE) operasyonu yapılsa bile sperm bulunamayacağı anlatılmalı ve gereksiz işlemlerden kaçınılmalıdır.

Bu Olgunun Klinik Pratiğe Yansımaları

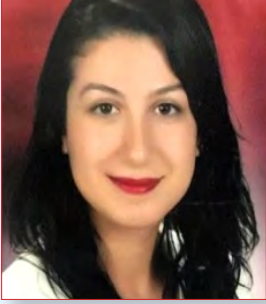
- Hipogonadotropik hipogonadizmi olan erkeklerde fertilité isteği tedaviyi şekillendirir.
- Yeterli gonadotropin tedavisi ile sperm oluşumu zaman alabilir.
- Yeterli doz ve sürede gonadotropin tedavisi verilmesine rağmen yeterli testosteron seviyesine ulaşılamaması ya da sperm oluşumu gerçekleşmemesi durumunda primer testiküler nedenler araştırılmalıdır.
- Primer testiküler yetmezliği olan hastalarda “46, XX testiküler bozukluk” ayırıcı tanıda akla gelmelidir.

**Bu olgu Northern Clinics of Istanbul dergisinde yayınlanmıştır (DOI:10.14744/nci.2018.57625)*

Kaynaklar

1. Yalcin MM, Ozkan C, Akturk M, Percin FE, Altinova A, Karakoc A, ... & Cakir N. 46 XX male syndrome with hypogonadotropic hypogonadism: A case report. Northern clinics of Istanbul, 2019;6(3), 308.
2. de la Chapelle A, Hortling H, Niemi M, & Wennström J. XX sex chromosomes in a human male: first case. Acta Medica Scandinavica. 1964.
3. Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee PA, & Society LWPE. Consensus statement on management of intersex disorders. Journal of pediatric urology, 2006,
4. Ergun-Longmire B, Vinci G, Alonso L, Matthew S, Tansil S, Lin-Su K, ... & New MI. Clinical, hormonal and cytogenetic evaluation of 46, XX males and review of the literature. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism, 2005.
5. Jäger RJ, Harley VR, Pfeiffer RA, Goodfellow PN, & Scherer G. A familial mutation in the testis-determining gene SRY shared by both sexes. Human genetics, 1992.
6. Cox JJ, Willatt L, Homfray T, & Woods CG. A SOX9 duplication and familial 46, XX developmental testicular disorder. New England Journal of Medicine, 2011.
7. Moalem S, Babul-Hirji R, Stavropolous DJ, Wherrett D, Bağli DJ, Thomas P, & Chitayat D. XX male sex reversal with genital abnormalities associated with a de novo SOX3 gene duplication. American Journal of Medical Genetics, 2012.
8. Vetro A, Ciccone R, Giorda R, Patricelli MG, Della Mina E, Forlino A, & Zuffardi, O. XX males SRY negative: a confirmed cause of infertility. Journal of medical genetics, 2011.
9. Ryan NA, & Akbar S. A case report of an incidental finding of a 46, XX, SRY-negative male with masculine phenotype during standard fertility workup with review of the literature and proposed immediate and long-term management guidance. Fertility and sterility, 2013.
10. Anık A, Çatlı G, Abacı A, & Böber E. 46, XX male disorder of sexual development: a case report. Journal of clinical research in pediatric endocrinology, 2013.
11. Boucekkine C, Toubanc JE, Abbas N, Chaabouni S, Ouahid S, Semrouni M, ... & Fellous M. Clinical and anatomical spectrum in XX sex reversed patients. Relationship to the presence of Y specific DNA-sequences. Clinical endocrinology, 1994.
12. López M, Torres L, Méndez JP, Cervantes A, Pérez-Palacios G, Erickson RP, ... & Kofman-Alfaro S. Clinical traits and molecular findings in 46, XX males. Clinical genetic, 1995.

Nadir Görülen Bir Jinekomasti Sebebi: Testiküler Seminom



Sevede Nur FIRAT, Püren GÖKBULUT

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Endokrinoloji Bilim Dalı, Ankara



Olgu: 31 yaşında erkek hasta

Şikayeti: İki taraflı ağrılı meme büyümesi, yan ağrısı, bulantı-kusma.

Öykü: Üç aydır farkettiği iki taraflı, ağrılı meme büyümesi olan hastanın son bir aydır da künt vasıfta yan ağrısı ve bulantı kusması mevcutmuş. Meme büyümesi nedeniyle genel cerrahiye başvuran hasta Endokrinoloji polikliniğimize yönlendirilmiş.

Özgeçmiş: Özellik yok

Sigara: 5 paket/yıl (3 aydır bırakmış), **Alkol:** Sosyal içici, **Kullandığı ilaç:** -

Soygeçmiş: Özellik yok

Fizik Muayene: Boy: 181, Kg: 85, VKİ: 25,9

Ateş: 36,6 °C , **Nabız:** 92/dk ritmik, **TA:** 120/85 mmHg

Bilateral, simetrik meme ucundan eş merkezli uzanım gösteren yaklaşık 2 cm çapında ağrılı meme dokusu ele geliyordu (Şekil 1). Aksiller pubik kıllanması doğal idi. Skrotal bölgede kitle palpe edilmedi.

Meme USG: Bilateral meme ve aksiller bölge ultrasonografisinde sağ retroareolar bölgede 26x12



Şekil 1. Sağda belirgin olmak üzere bilateral jinekomasti

mm, solda 25x12 mm jinekomasti ile uyumlu doku saptandı.

Laboratuvar

Böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri: Normal

Elektrolitler: Normal

Hemogram: Normal

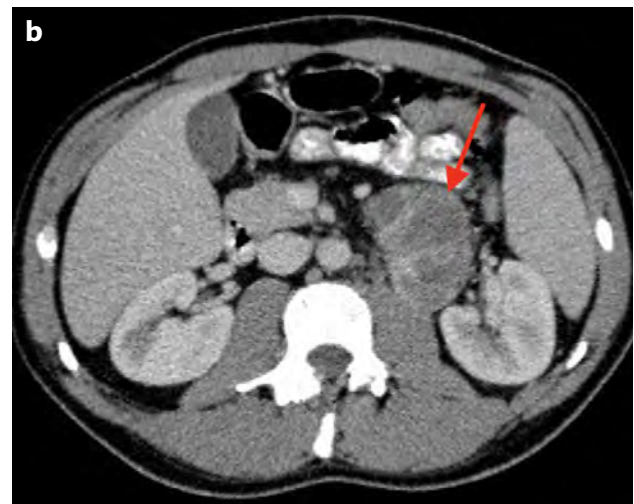
Hormonal değerleri Tablo 1 de gösterilmiştir.

Tablo 1. Tanı anındaki hormonal değerleri

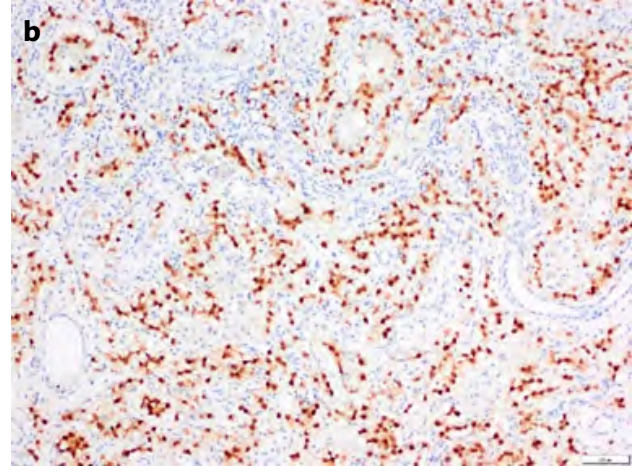
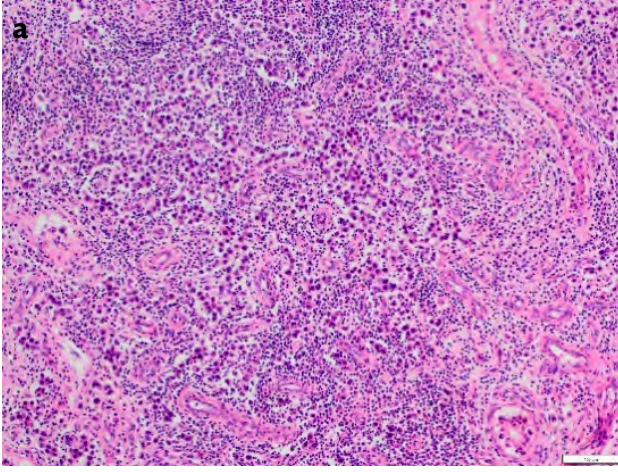
Total testosteron (ng /dL)	1389	(280-800)
Estradiol (ng/L)	388	(7,6-43)
FSH (IU/L)	<0.2	(1,5-12,4)
LH (IU/L)	<0,3	(1,7-8,6)
AFP (ug/l)	3.49	(7<)
β -HCG (mIU/mL)	> 10.000	(0-5)
TSH (mIU/L)	0,02	(0,4-3,77)
T4 (ng /dL)	1,7	(0,9-1,6)
LDH(IU/L)	389	(<248)

Hastanın β -HCG değerinin yüksek olması üzerine skrotal ultrason çekildi; sol testis parankiminde mikrolitiazis ile uyumlu çok sayıda milimetrik ekojeniteler, ayrıca sol testis parankiminde kamsal şekilde sınırları hafif belirsiz hipoeoik alanlar dikkati çekmiştir (orşit sekeli?) şeklinde raporlandı. Mevcut tiroksikozuna yönelik bakılan TSH reseptör antikoru negatifti, tiroid ultrasonu normaldi ve sintigrafide nonhomojen aktivite tutulumu mevcuttu. Bu veriler ışığında hastanın

tiroksikozu β -HCG yüksekliğine bağlı olarak düşünüldü. Çekilen testis ultrasonunda net bir kitle lezyon izlenmemesi üzerine, ekstra testiküller germ hücreli neoplazi olabileceği düşünülerek abdomen bilgisayarlı tomografi (BT) çekildi ve sol sürrenal gland lateral krusu ile ara yağ planı silinen ancak sürrenal dışı olduğu düşünülen, inferior kesiminde sol psoas kasından sınırlanamayan ~ 10 cm lik bir longitudinal düzlemde uzanan en geniş yerinde 68x 55 mm (APxT) ölçülen, periferik ağırlıklı heterojen kontrastlanma gösteren, geniş kistik-nekrotik alan barındıran, lobule konturlu kitle lezyonu izlenmiştir, konglomere nekrotik LAP ile uyumludur şeklinde raporlandı (Şekil 2). Metastaz açısından çekilen toraks BT de ise sağ akciğer alt lob anterobazal segmentte 5 mm çapında metastaz ile uyumlu olabilecek noduler lezyon saptandı. Hastaya tekrar edilen doppler ultrason ve testis MR sonuçları da değerlendirilerek üroloji tarafından sol orşiektomi operasyonu yapıldı. Patolojisi; insitu seminom ve leydig hücre hiperplazisi zemininde 0.6x0.6x0.3 mm çapında, parankimde sınırlı seminom olarak raporlandı (Şekil 3a-b). Hastaya postop 4 kür bleomisin, etoposide, cisplatin kemoterapi protokolü uygulandı. Takipte jinekomastisi düzelen hastanın, β -HCG değerleri normal değerlere geriledi. Operasyonun 1. yılında çekilen BT'sinde sol renal hilus düzeyindeki



Şekil 2. Tanı anındaki retroperitoneal, paraaortik konglomere lenfadenopatilerin a) koronal ve b) aksiyel BT görüntüleri



Şekil 3. Patolojik değerlendirme. **a)** İnvaziv seminom H/Ex100, **b)** İnvaziv Seminom Oct3/4 boyası x100



Şekil 4. Tedaviden 1 yıl sonraki batin BT'de retroperitoneal lenfadenopatilerdeki regresyon

lezyonun 15x12 mm'e regrese olduğu izlendi (Şekil 4). Toraks BT deki nodul tamamen kaybolmuştu. Hasta biyokimyasal ve klinik olarak kür sağlanmış

ve jinekomastisi tamamen gerilemiş olarak takibe devam etmektedir. Başlangıç ve takipteki hormonal parametreleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Olgunun tedavi öncesi ve sonrası hormonal parametreleri

	İlk Başvuru	Operasyon öncesi	1.ay	3.ay	6.ay	12.ay	18.ay	24.ay	Referans aralığı
β-HCG (mIU/mL)	10.000	225.000	2545	234,5	15,9	5,5	<1,2	<0,20	(0-5)
Testosteron (ng/dl)	1389	1219	-	-	580	-	630	725	(280-800)
E2 (ng/L)	277	388	-	-	-	-	-	36,6	(7,6-43)
LDH (U/L)	389	409	243	195	231	-	151	163	(<248)

Jinekomastinin en sık sebepleri; İlaçlar, primer ve sekonder hipogonadizm ve kronik karaciğer hastalığı gibi durumlardır. Açıklanamayan sebepler ise hastaların yarısından fazlasını oluşturmaktadır.

Etiyopatogeneizde Rol Alan Faktörler

- Androjen üretiminde azalma
- Androjen reseptör blokajı/direnci
- SHBP artışına bağlı
- S.Testosteron azalması
- Rölatif s.östrojen/s.testoteron oranı artışı
- Estrojen üretim artışı
- Periferik östrojen dönüşümü artışı
- Östrojen benzeri etki
- Meme dokusunda östrojen duyarlılık artışı

Testiküler Neoplazmlar

- Germ hücreli tümör (GHT) (%95'i)
- Tanı anında %1–6 jinekomasti kötü prognoz göstergesi
- Trofoblastik hücrelerden hCG salgınır
- Testiküler veya ektopik hCG üretimine bağlı, T konsantrasyonları genellikle yüksek veya normaldir ve LH ve FSH konsantrasyonları baskılanmıştır.
- Aromataz aktivitesi ↑, E2 ↑
- GHT'lerin yaklaşık %55-60'ı saf seminom, %40-45'i non-seminomdur.
- GHT'lerin yaklaşık %95'i testislerde ortaya çıkar ve %5'i gonadların dışında gelişir, yani ekstragonadal germ hücreli tümör (EGGCT).
- EGGCT'ler genellikle vücudun orta hattında, örneğin retroperiton, mediasten veya beyinde bulunur ve bazen tanısız zorluklara neden olur.

Klinik Tanı

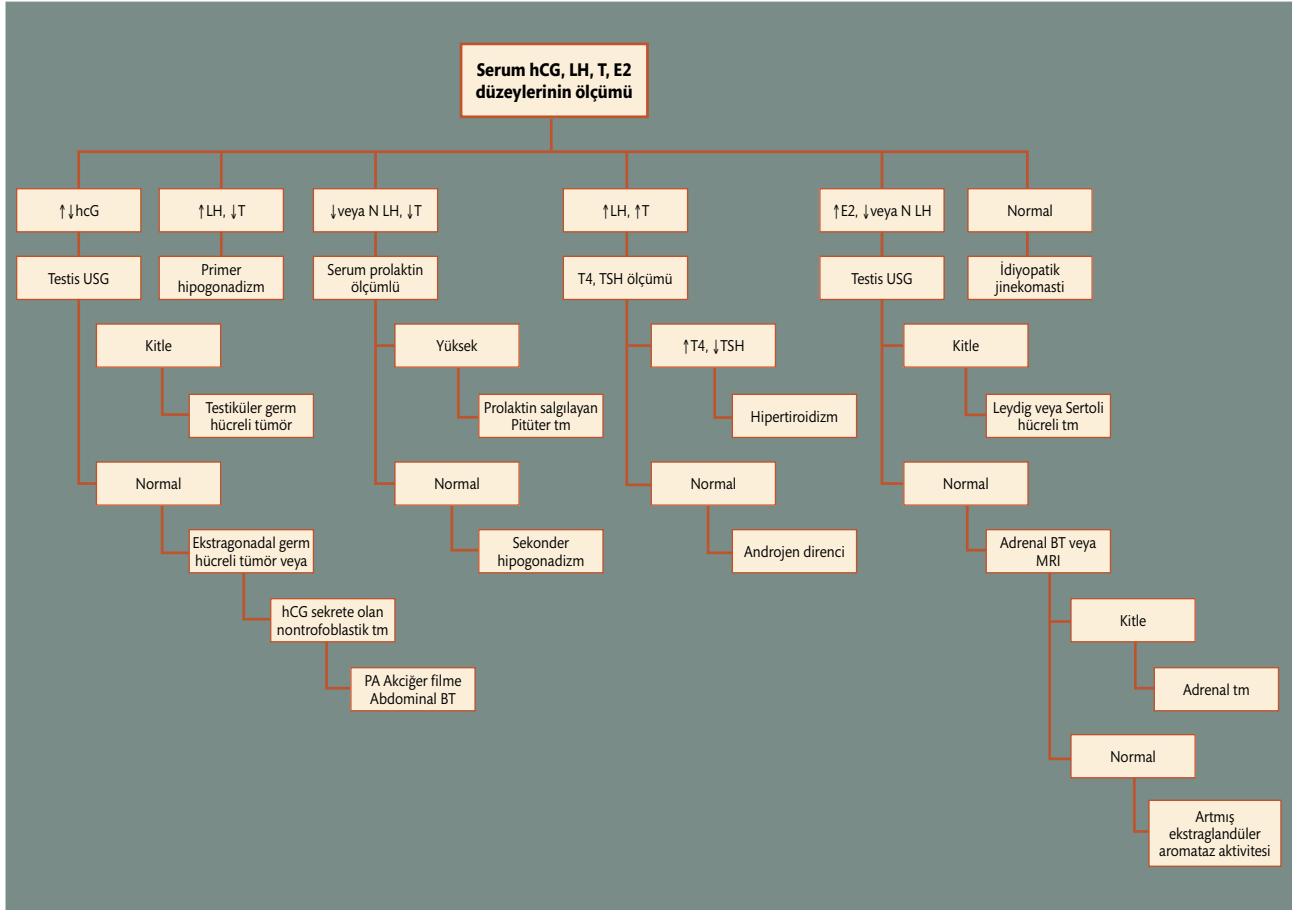
- %85-90 Hidrosel olsun ya da olmasın ağrısız kitle
- %10 Hastada ağrılı kitle
- %10 Metastaz Semptomları
- Yan Ağrısı, Hemoptizi, Bulantı-Kusma, Konvulsiyon, Patolojik Kemik Kırıkları
- Jinekomasti
- %30-40 Sertoli-Leydig Hücreli Tümör
- %5 Germ Hücreli Tümör
- Ülkemizde yapılan bir çalışmada %25 hasta kitleyi kendi kendine yaptığı muayene ile saptamıştır
- Testiste saptanan her kitle aksi ispat edilene kadar malign testis tümörü kabul edilmelidir
- **Tedavi:** Tüm testis tümörlerinde tedavi inguinal orşiektomidir. Histopatolojik ve klinik evreye göre; izlem, radyoterapi ve kemoterapi seçenekleri uygulanabilir.

Testis tümörleri
jinekomastinin nedenleri arasında
 %1-3'lük bir dilimi oluşturmaktadır. Özellikle ağırlı ve hızlı gelişen jinekomastisi olan genç erkek hastalarda mutlaka akla gelmelidir. Tümöre spesifik hormonlar her zaman yüksek saptanamayabileceğinden tüm hastalarda testisin muayenesi veya ultrason ile görüntülenmesi önem arzeder.

Testis kanserinde tedavideki gelişmeler ile 5 yıllık sağkalım >%95 olup kirable solid neoplazmalar arasında yer almaktadır. Özellikle hızlı ortaya çıkmış ve ağırlı jinekomasti ile gelen hastalarda prognozu oldukça iyi olan bu tümör grubu gözden kaçırılmamalıdır.

Jinekomasti Değerlendirme Algoritması

Tablo 3. Jinekomasti değerlendirme algoritması



Kaynaklar

1. Kanakis GA, Nordkap L, Bang AK, et al. EAA clinical practice guidelines-gynecomastia evaluation and management. *Andrology*. 2019 Nov;7(6):778-793.
2. Oldenburg J, Berney DM, Bokemeyer C, et al; ESMO Guidelines Committee. Testicular seminoma and non-seminoma: ESMO-EU-RACAN Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022; 19:0923-7534(22)00007-2.
3. Üroloji-Onkoloji Bülteni. Testis Kanseri 2018; 2(2):99-101.



ENDOKRİN VAKALAR-4

*Adrenal Gonadal Hastalıklar ve
Nöroendokrin Tümör Olguları*

Editör: **Doç. Dr. Eren GÜRKAN**



ENDOKRİN VAKALAR - 4

Adrenal Gonadal Hastalıklar ve Nöroendokrin Tümör Olguları

© Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği • 2022

Kitapta yer alan makalelerin bilimsel, etik ve hukuki sorumluluğu bütünüyle yazarlara aittir. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği ve Yayın Hizmetlerini yürüten BAYT Ltd. Şti. kitap için gönderilen yazıların Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygun olarak yapıldığını, kurumsal, etik ve yasal izinlerin alındığını varsaymıştır.

ISBN: 978-605-66410-7-7

1. Baskı: Eylül 2022



TÜRKİYE ENDOKRİNOLOJİ ve METABOLİZMA DERNEĞİ

Meşrutiyet Cad., Ali Bey Apt. 29/12

Kızılay 06420, Ankara

Tel: (0312) 425 2072

Faks: (0312) 425 2098

E_posta: president@temd.org.tr

www.temd.org.tr

Editör: **Doç. Dr. Eren GÜRKAN**



Grafik Tasarım ve Yayın Hizmetleri

BAYT Bilimsel Araştırmalar

Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti.

Ziya Gökalp Cad. 30/31

Kızılay 06420, Ankara

Tel. (0312) 431 3062

Faks (0312) 431 3602

Baskı

Miki Matbaacılık San. ve Tic. Ltd. Şti.

Matbaacılar San. Sitesi

1516 / 1 Sk. No: 27, Yenimahalle / Ankara

Tel. (0312) 395 21 28

Baskı Tarihi: 12 Eylül 2022



**“BÜYÜK İŞLER, MÜHİM TEŞEBBÜSLER; ANCAK,
MÜŞTEREK MESAİ İLE KABİL-İ TEMİNDİR.”**

MUSTAFA KEMAL ATATÜRK, 1925

SUNUM



Değerli Meslektaşlarım,

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMĐ) olarak en önemli amaçlarımızdan biri eğitimde standardizasyonu sağlamaktır. Bu amaca ulaşmak için, değişen ve güncellenen bilimsel veriler ışığında eğitim toplantıları düzenlemekte; kılavuzlar ve temel kaynak kitaplar hazırlayarak hekimlere ulaştırmaktayız.

Ulusal kongre ve kurslarımız dışında her çalışma grubumuz ülkemizin farklı bölgelerinde yılda bir veya iki kez eğitim etkinliği düzenlemektedir. Bu etkinliklerin, özellikle olgu sunumları eşliğinde, interaktif ve klinik pratiğe yönelik olması hedeflenmektedir. Bu etkinliklerde, alanında yetkin hocalarımız bilgi ve deneyimlerini aktarma ve genç meslektaşlarımız olgularını paylaşma fırsatı bulmaktadır.

TEMĐ Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Çalışma Grubu ile Nöroendokrin Tümörler Çalışma Grubu'nun ortak eğitim toplantısı olan 10. Adrenal Gonad ve Nöroendokrin Tümörler Sempozyumu, 11-12 Mart 2022'de Hatay'da, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi ev sahipliğinde başarılı bir şekilde gerçekleşmiştir. Daha önce farklı vakaların derlendiği üç kitaptan sonra "Endokrin Vakalar-4" ismiyle yayımlanan bu kitap, bu toplantıda sunulan ve interaktif bir şekilde tartışılan vakaların derlenmesi sonucu ortaya çıkmıştır.

Başta 10. Adrenal Gonad ve Nöroendokrin Tümörler Sempozyumu'nun Hatay'da gerçekleşmesi ve sempozyumda sunulan vakaların kitap olarak derlenmesini sağlayan Doç. Dr. Eren Gürkan olmak üzere, vakalarıyla katkıda bulunan tüm yazarlara teşekkürlerimi sunuyorum; kitabın tüm meslektaşlarımıza faydalı olmasını diliyorum.

Prof. Dr. Ayşegül ATMACA

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Yönetim Kurulu Başkanı

ÖNSÖZ



Değerli Meslektaşlarım,

Kral Sisifos koca bir kayayı dağın zirvesine kadar çıkartarak tepenin oyduğuna oturtmakla cezalandırılır. Günün sonunda tam kayayı yerleştireceği anda kaya yeniden yuvarlanır. Bu süreç sürekli ve sonuçsuz bir hal alır. Sisifos'un her türlü olumsuzluğa rağmen bu mücadelesi bilgelik yolunda mücadele edenlere örnek teşkil edecek niteliktedir. Bu mitolojik olay bizlerin günlük uğraşını yansıtıyor gibi görünmektedir.

Korona pandemisinde, zorlu maddi koşullara rağmen TEMD'e bağlı Adrenal Gonad ve Nöroendokrin Tümörler çalışma gruplarının 10. sempozyumunu Hatay'da Hatay Mustafa Kemal Üniversitemizin Atatürk Konferans salonunda başarı ile gerçekleştirdik. Bu toplantının programını hazırlarken çok sayıda olgu sunmayı planladık. Sonuçta bir olgu serisi oluştuğunu gözlemledik. Ciddi bir emeğin ürünü olan bu çalışmaların yayımlanmasının endokrinologların günlük pratiğine katkı sunacağını düşündük. Belleğimizde Prof. Dr. Dilek Yavuz Gogas hocamızın editörlüğünde hazırlanan ve TEMD tarafından yayımlanan 'Endokrin Vakalar 1-3' kitapları vardı. Konuyu derneğimiz yönetim kuruluna ilettik. Olumlu cevap gelmesi üzerine, bu kitapların devamı niteliğinde 'Endokrin Vakalar-4' kitabını yayımlamayı kararlaştırdık.

Eğitim ve araştırma hastanelerimizin hazırladığı toplam 12 olgu ile kitabımızı oluşturduk. Okuyucuya farklı kliniklerin tecrübelerinden yararlanma olanağı sunmaya çalıştık. Sempozyumun gerçekleşmesine ve sonuçta bu kitabın yayımlanmasına vesile olan duayen hocalarımıza teşekkürü borç biliyoruz.

Doç. Dr. Eren GÜRKAN

*Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı*

TEŞEKKÜR

10. Adrenal Gonad ve Nöroendokrin Tümörler Sempozyumunun gerçekleşmesindeki emekleri nedeniyle,

Adrenal Gonad grup başkanımız Prof. Dr. Engin Güney, başkan yardımcımız Prof. Dr. Nur Keleşçi ve Nöroendokrin Tümörler grup başkanımız Prof. Dr. Sema Yarman, başkan yardımcımız Prof. Dr. Güzin F. Yaylalı'ya,

Sempozyuma katkı sunan duayen hocalarımıza ve meslektaşlarımıza,

Sempozyumun gerçekleşmesinde konaklama, ulaşım ve sunumlara arka planda destek veren Konsensus Turizm'e ve güler yüzlü ve çalışkan personeline teşekkür ederiz.



İÇİNDEKİLER

SUNUM	iv
ÖNSÖZ	v
TEŞEKKÜR	vi
Olgu Sunumu - 1	Feokromositoma ve Ektopik Cushing Sendromu	1
	Mehmet SÜLE, Esen AKBAY, İlkcan ÇERÇİ KOÇAR, Ramazan GEN, Kerem SEZER	
Olgu Sunumu - 2	Bilateral Feokromositoma ve Paraganglioma Birlikteliği: von Hippel Lindau Olgusu	5
	Mehmet SÖZEN, Alev SELEK, Berrin ÇETINARSLAN, Zeynep CANTÜRK, İlhan TARKUN, Damla KÖKSALAN	
Olgu Sunumu - 3	Dirençli Hipertansiyon ile Prezente Conn Sendromu	11
	Eren GÜRKAN	
Olgu Sunumu - 4	Primer Adrenal Lenfoma	17
	Zehra ERDEMİR, Mustafa ÜNÜBOL	
Olgu Sunumu - 5	Konjenital Adrenal Hiperplazi ve İnfertilite	23
	Gülşay ŞİMŞEK BAĞIR, Filiz HAYDARDEDEOĞLU, Melek Eda ERTÖRER	
Olgu Sunumu - 6	Nadir Rastlanılan Hipergonadotropik Hipogonadizm; 17 alfa Hidroksilaz Eksikliğine Bağlı Konjenital Adrenal Hiperplazi Olgusu	27
	Fulya ODABAŞ, Gamze AKKUŞ	
Olgu Sunumu - 7	Nöroendokrin Tümörü Lokalize Edilemeyen Bir Ektopik ACTH Sendromu Olgusu ve Medikal Tedavi ile Uzun Dönem Takibi	31
	Sema ÇİFTÇİ	
Olgu Sunumu - 8	Nadir Bir Pankreas NET Vakası	35
	Canan ŞEHİT KARA, Serra ALPÖZEN, Fahri BAYRAM	
Olgu Sunumu - 9	Multipl Endokrin Neoplazi Sendromu -1	41
	Özge ÖZER, Göknur YORULMAZ, Medine Nur KEBAPÇI	
Olgu Sunumu - 10	46,XY Cinsiyet Gelişim Bozukluğu: Bir Olgu Sunumu	49
	Filiz Mercan SARIDAŞ, Şebnem ÖZEMİRİ SAĞ, Soner CANDER, Özen ÖZ GÜL	
Olgu Sunumu - 11	Sekonder Hipogonadizmi Olan Erkek Olguda İnfertilitenin Beklenmeyen Nedeni	55
	Eldeniz YUNUSOV, Mehmet Muhittin YALÇIN	
Olgu Sunumu - 12	Nadir Görülen Bir Jinekomasti Sebebi: Testiküler Seminom	59
	Sevde Nur FIRAT, Püren GÖKBULUT	

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Yönetim Kurulu Üyeleri



Soldan Sağa; Prof. Dr. Mustafa Kulaksızoğlu (*Sayman*), Prof. Dr. Ayşegül Atmaca (*Başkan*), Prof. Dr. Sibel Güldiken (*Genel Sekreter*), Prof. Dr. İbrahim Şahin (*Üye*), Prof. Dr. Dilek Gogas Yavuz (*Araştırma Sekreteri*), Prof. Dr. Mustafa Cesur (*Başkan Yardımcısı*), Prof. Dr. Melek Eda Ertörer (*Üye*)

Feokromositoma ve Ektopik Cushing Sendromu



**Mehmet SÜLE, Esen AKBAY,
İlkcan ÇERCİ KOÇAR, Ramazan GEN, Kerem SEZER**

*Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı*



56 yaş kadın

Başka bir merkezde kas güçsüzlüğü, cilt renginde koyulaşma, nefes darlığı nedeniyle tetkik edilen diyabetik ve hipertansif hasta. Tedavi ve takiplerinde hipokalemi ve alkaloz saptanması nedeniyle endokrinoloji konsültasyonu yapılmış.

Özgeçmiş: 10 yıldır D. mellitus, 21 yıldır hipertansiyon, 10 yıl önce tiroidektomi (nedeni bilinmiyor, patoloji benign)

Ramipril+hidroklorotiazid 10/12,5 mg, amlodipin 10 mg, insülin aspart, insülin glarjin U-300, metformin 2000 mg, empagliflozin 10 mg, levotiroksin 100 mcg kullanıyor.

Soygeçmiş: Özellik yok

Fizik Muayene: KB: 180/110 mmHg, Nabız: 102/dk, ritmik, Ateş: 37.3°C, Boy: 159 cm, Kilo: 84, VKİ: 33

Akciğer bazallerinde ince raller, kalp hızı ritmik, taşikardik. Diğer muayene bulguları normal. İlk laboratuvar bulguları Tablo 1'de verilmiştir.

Dış merkezde düşük doz deksametazon baskılama testlerinde supresyon olmaması, 24 saatlik idrarda kortizol düzeyinin yüksek olması nedeniyle

Tablo 1. Laboratuvar bulguları

Parametre	Sonuç	Referans aralık
Glukoz (mg/dL)	216	74-106
HbA1c (%)	9,1	<6,5
Kreatinin (mg/dL)	1,1	0,67-1,17
GFH (ml/dk/1.73 m ²)	71	>90
Potasyum (mmol/L)	2,5	3,5-5,1
Kan gazında pH	7,509	7,35-7,45
HCO ₃ mmol/L	35,3	22-26
TSH (mIU/L)	2,45	0,27-4,2
ACTH (ng/L)	298	0-46
Kortizol (nmol/L)	1018	184-623
1 mg DST (nmol/L)	924	<50
2 mg DST (nmol/L)	718	<50
8 mg DST (nmol/L)	670	
24 saatlik idrarda kortizol (nmol/L)	1225	20-292

Cushing Sendromu tanısı alan hastanın ACTH düzeyi oldukça yüksek saptanmış, 8 mg deksametazon ile kortizol baskılanmamış. ACTH bağımlı

Cushing sendromu tanısıyla yapılan hipofiz görüntülemesi normal saptanmış. Cushingoid görünümünün olmaması, belirgin hipokalemisi nedeniyle ektopik odak araştırılması amacıyla toraks ve abdominal BT yapılmış. Tomografide sağ adrenal bez lojunda yerleşim gösteren 40 HU dansitesinde ölçülen, aksiyel planda en geniş yerinde 38x30 mm boyutunda ölçülen nodüler lezyon izlenmiş, sol sürrenal bezde kalınlaşma saptanmış (Şekil 1).

Daha sonraki takiplerine merkezimizde devam edilen hastanın sürrenal kitlesi nedeniyle aldosteron, renin aktivitesi ve 24 saatlik idrarda fraksiyone metanefrinlerin düzeyi istendi (Tablo 2). Ektopik Cushing odağı açısından yapılan Ga-68 DOTATATE görüntülemesinde sağ sürrenal lojunda hipermetabolik santral nekroz alanı içeren kitlesel lezyon saptandı (Şekil 2).

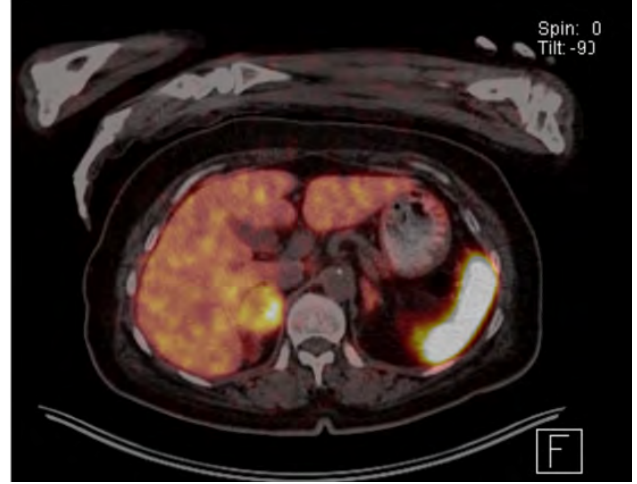
Tablo 2. Hormon paneli

Parametre	Sonuç	Referans aralık
Aldosteron (ng/dL)	<2,5	
Plazma renin aktivitesi (ng/ml/s)	0,51	
24 saatlik idrarda metanefrin (mcg/gün)	2345	(30-180)
Normetanefrin (mcg/gün)	1699	128-484

Görüntüleme



Şekil 1. Kontrastsız BT de sağ sürrenal lojundaki nodüler lezyon ve sol sürrenal bezde kalınlaşma



Şekil 2. Ga-68 DOTATATE görüntülemesinde sağ sürrenal lojunda hipermetabolik santral nekroz alanı içeren kitlesel lezyon

Klinik İzlem

Hastaya feokromositomadan kaynaklanan ektopik Cushing sendromu tanısı kondu. Alfa-1 bloker (doksazosin) ve kalsiyum kanal blokeri tedavisi altında, hipokalemisi düzeltilerek, pre-op hidrasyonu sağlanıp sağ sürrenalektomi yapıldı. Patoloji incelemesinde feokromositoma (PASS skoru düşük) ve kortikal hücreler hiperplastik rapor edildi. Feokromositoma kapsülü dışında Melan A ile boyanan adrenokortikal hücre adacıkları saptandı (Şekil 3). Post operatif dönemde steroid ihtiyacı olmayan hastanın kan basıncı ve diyabet regülasyonu sağlandı, preoperatif testleri düzeldi (Tablo 3).

Tablo 3. Pre-postoperatif hormon değerleri

	Pre-op	Post-op 3.ay
Bazal kortizol (nmol/L)	1018	463
1 mg DST (nmol/L)	924	12,44
24 saatlik idrarda metanefrin (mcg/gün)	2345,78	64,35
24 saatlik idrarda normetanefrin (mcg/gün)	1699,85	355,04



Şekil 3. Patoloji, feokromositoma kapsülü dışında Melan A ile boyanan adrenokortikal hücre

Ektopik ACTH bağlı Cushing Sendromu: Paraneoplastik Cushing Sendromu

Ektopik CRH üretimi oldukça nadirdir. Ektopik ACTH bağlı Cushing sendromu, farklı odaklarda, farklı histolojik diferansiyasyon ve agresiflik özelliği gösteren nöroendokrin tümörlerden düzensiz ACTH salgılanması sonucu ortaya çıkar. Bu tümörler iyi diferansiye bronşiyal tümörlerden (karsinoid) nöroendokrin karsinoma kadar geniş bir aralıkta yer alır. ACTH'a bağlı Cushing Sendromunun %8-19'unu oluştururlar. Genellikle adrenal korteksten masif bir kortizol salınımına neden olurlar. Çoğunlukla sporadik çok nadiren familial görülebilirler.

Ektopik ACTH salgılayan NET odakları

1. **Servikal kaynaklı:** Medüller TK %1 ↓
2. **Toraks kaynaklı:**
Bronşiyal NET (karsinoid) %20-30, tümörlet şeklinde olabilir
Timus NET leri %5-10
Torakomediastinel paraganglioma, oldukça nadir
Küçük hücreli, büyük hücreli bronşiyal NET'ler, masif ACTH
3. **Abdominal, retroperitoneal**
Pankreas %15
Feokromositoma/paraganglioma %5 ↓
4. **Çok nadir lokalizasyonlar:** meme, prostat, over, uterus, paratiroid, sarkom, mezoteliyoma.

Ektopik ACTH ve/veya CRH-üreten feokromositomaların özellikleri

- Feoların %1'i İnterlökinler, kalsitonin, ACTH ve CRH (%50'si ACTH)'ı içeren ektopik hormon salgılayabilir. Bildirilen olguların özellikleri gözden geçirildiğinde;
- Ort yaş 49, K/E: 2/1
- Cushing hastalığına göre daha erken klinik vermektedir.
- %85 hasta tipik Cushing Sendromu kliniği göstermektedir.
- %97 hastada ACTH/kortizol artımının klinik ve lab bulguları vardır.
- %3 hastada sadece histolojide pozitif ACTH boyanması saptanmıştır.
- Hem hiperkortizolizm hem de katekolamin sekresyonunun birlikte olması daha yüksek bir fatalite potansiyeli taşır.
- Hipokalemi %80 olguda görülür.
- Olguların %76'sında hipertansiyon vardır. Bu oran diğer ektopik Cushinglerden (%57) daha yüksektir. Diyabet ektopik Cushingde %56, ektopik ACTH salgılayan feolarda ise %84 oranında görülür.
- ACTH üreten feoların büyük çoğunluğu uniteral (çoğunlukla sol), bilateral feo saptanan MEN2A'lı tek bir olgu bildirilmiştir. ACTH-üreten feoların çoğu benign, malign bildirilen tek bir olgu var (karaciğer, akciğer ve over metastazlı).
- Post operatif steroid ihtiyacı kısa sürebilmektedir.

Bu Olgudan Çıkarılacak Klinik Pratik Bilgiler

ACTH'a bağlı Cushing Sendromu olgularında hastanın cinsiyeti, yaşı, kliniği, hiperkortizolizmin şiddeti, belirgin hipokaleminin olması, ektopik Cushing sendromu şüphesine neden oluyorsa, özellikle hipofiz MR normal olgularda IPSS'den önce boyun-pelvis bölgesini içeren ince kesitli BT yapılması tanısal olabilir.

Ektopik Cushing Sendromu olgularında BT'de saptanan adrenal kitleler, diğer insidental adrenal kitleler gibi hormonal olarak değerlendirilmelidir.

Feokromositomalar nadir de olsa ektopik hormon salgılayabilirler.

Kaynaklar

1. Young J, Haissaguerre M, Viera-Pinto O, Chabre O, Baudin E, Tabarin A. Management of Endocrine Disease: Cushing's syndrome due to ectopic ACTH secretion: an expert operational opinion. Eur J Endocrinol. 2020 Apr;182(4):R29-R58.
2. Elliott PF, Berhane T, Ragnarsson O, Falhammar H. Ectopic ACTH- and/or CRH-Producing Pheochromocytomas. J Clin Endocrinol Metab. 2021 Jan 23;106(2):598-608.
3. Ballav C, Naziat A, Mihai R, Karavitaki N, Ansorge O, Grossman AB. Mini-review: pheochromocytomas causing the ectopic ACTH syndrome. Endocrine. 2012 Aug;42(1):69-73.
4. Grigoryan S, Avram AM, Turcu AF. Functional imaging in ectopic Cushing syndrome. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2020 Jun;27(3):146-154.

Bilateral Feokromositoma ve Paraganglioma Birlikteliği: von Hippel Lindau Olgusu



**Mehmet SÖZEN¹, Alev SELEK¹,
Berrin ÇETINARSLAN¹, Zeynep CANTÜRK¹,
İlhan TARKUN², Damla KÖKSALAN¹**

¹Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

²Anadolu Sağlık Merkezi Endokrinoloji ve
Metabolizma Hastalıkları Kliniği



37 yaş erkek hasta, bekar, fabrika işçisi, Kocaeli doğumlu, Kocaeli'de yaşıyor

Şikâyeti: Kan basıncı yüksekliği

Hikâye: Yaklaşık iki yıldır aralıklı olarak kan basıncı yüksekliği yaşamakta olan hastanın, iki ay önce burun kanaması olmuş. Bu sırada ölçülen kan basıncı 170/110 mmHg saptanmış. Kan basıncı yüksekliğine baş ağrısı, çarpıntı, terleme ve titreme şikayetleri eşlik etmekteymiş. Aile hekimi tarafından ileri tetkik için endokrinoloji kliniğine sevk edilmiş.

Özgeçmiş: Tip 2 diabetes mellitus (2 yıldır), kronik inaktif Hepatit B

İlaçlar: Metformin 1000 mg 2x1

Alışkanlıkları: Sigara 15 paket/yıl, alkol ara ara

Soygeçmiş: Anne: Von-Hippel-Lindau (vHL), spinal kitle, serebrovasküler hastalık; Kuzen: beyinde kitle

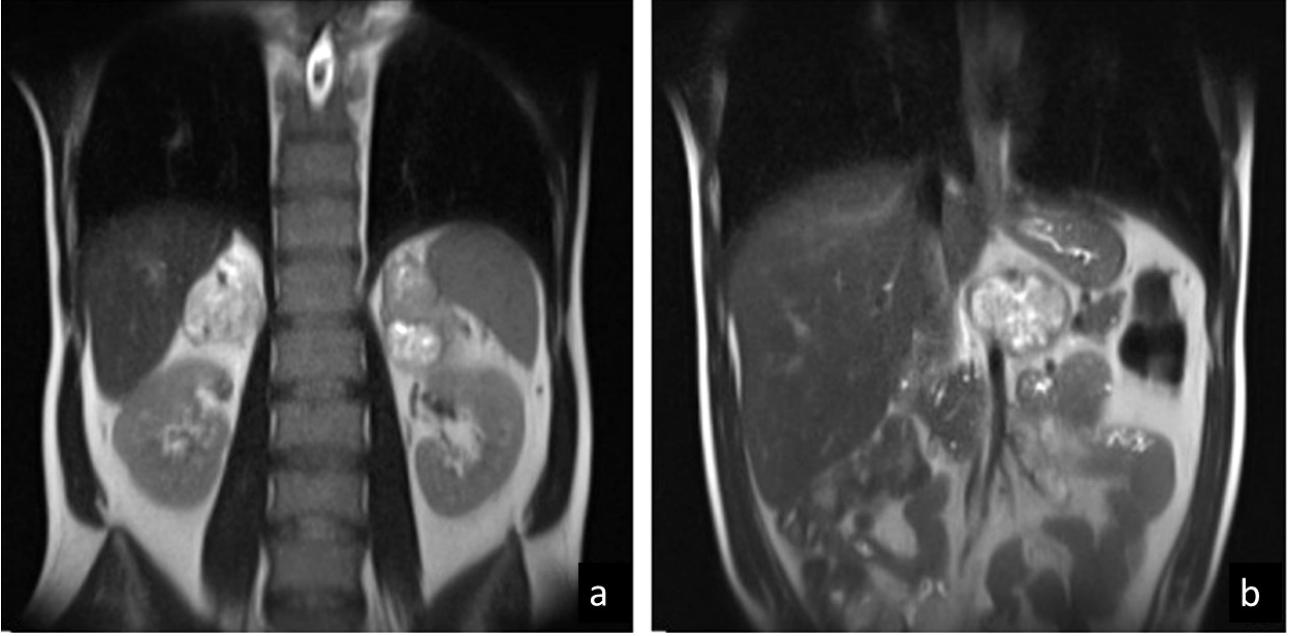
Fizik Muayane: Genel durum iyi, şuur açık, oryante-koopere, ateş: 36,8°C, nabız: 81/dk, kan basıncı: 120/70 mmHg, solunum: 17/dk, diğer fizik muayene bulguları olağandı.

Tablo 1. Hormon ve serum biyokimyası

Parametre	Sonuç	Referans aralık
Glukoz (mg/dL)	213	74-106
HbA1c (%)	9,4	<6,5
Kreatinin (mg/dL)	0,85	0,67-1,17
ALT (U/L)	16	<33
Albumin (g/dL)	3,7	3,5-5,2
Potasyum (mmol/L)	4,73	3,5-5,1
Düzeltilmiş Sodyum (mmol/L)	138	136-145
TSH (mIU/L)	2,2	0,27-4,2
ACTH (pg/mL)	53	0-45
Kortizol (ug/dL)	11,9	>18
DHEAS (mcg/dL)	108	35-560
Aldosteron (ng/dL)	8,7	3,7-43,2
Renin (uIU/mL)	32	5,3-99,1
Plazma Renin Aktivitesi (ng/mL/h)	4,54	0,06-4,69
İdrar metanefrin (µg/24 gün)	127	52-341
İdrar normetanefrin (µg/24 gün)	13160	88-444

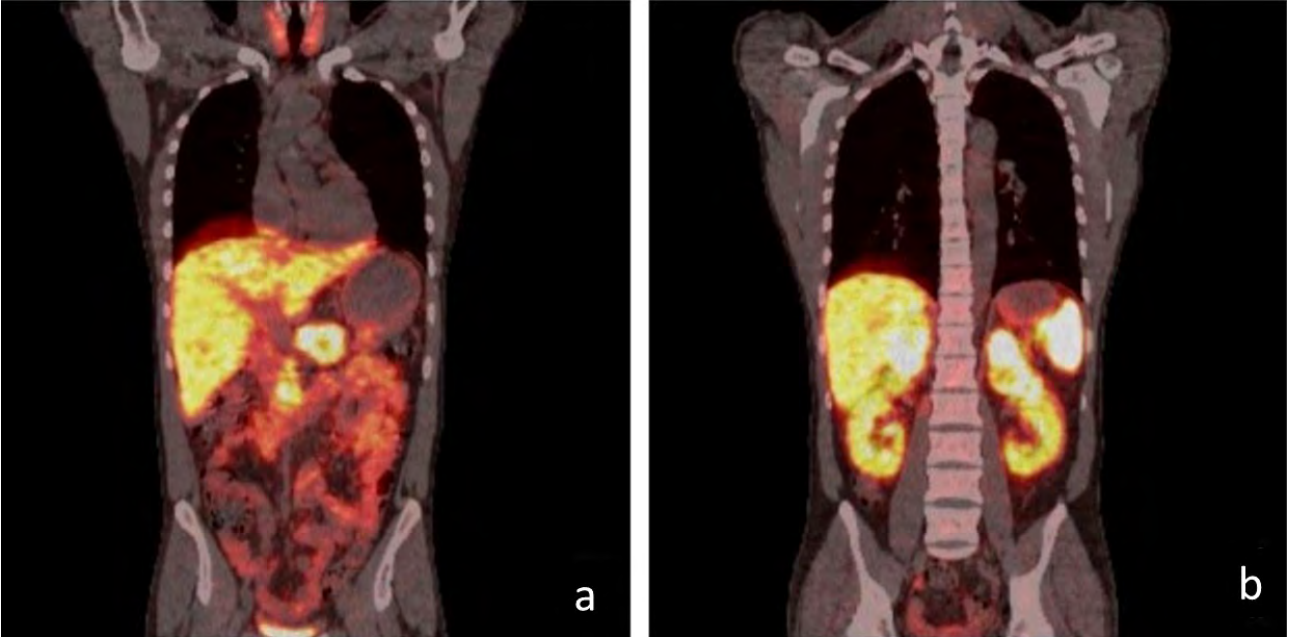
Görüntüleme

- Anatomik görüntüleme**



Şekil 1. Batın MR görüntüleri. **a)** Sağ sürrenal lojda 57x42 mm ve sol sürrenal lojda 58x37 mm, **b)** çölyak arter inferiorunda 53x35 mm multipl heterojen kitle.

- Fonksiyonel görüntüleme**



Şekil 2: Ga-68 DOTA-TATE PET/BT görüntüleri. **a)** L1 vertebra düzeyinde aort anterior komşuluğunda 57x41 mm, **b)** sağ sürrenalde 61x41 mm ve sol sürrenalde 57x42 mm malign düzeyde artmış aktivite tutulumu gösteren kitleler.

Ayırıcı tanı olarak bilateral Feokromositoma + paraganglioma (PGL) ya da bilateral malign feokromositoma + lenf nodu metastazı düşünülen hastanın sonuçları multidisipliner konseyde değerlendirildi. Bilateral sürrenalektomi ve batın içi kitellerin eksizyonu planlandı. Alfa reseptör bloker + oral ve IV sıvı replasmanı + tuzlu diyet ile preoperatif hazırlık sonrası hasta steroid şemsiyesi altında opere edildi.

Patoloji (Şekil 3)

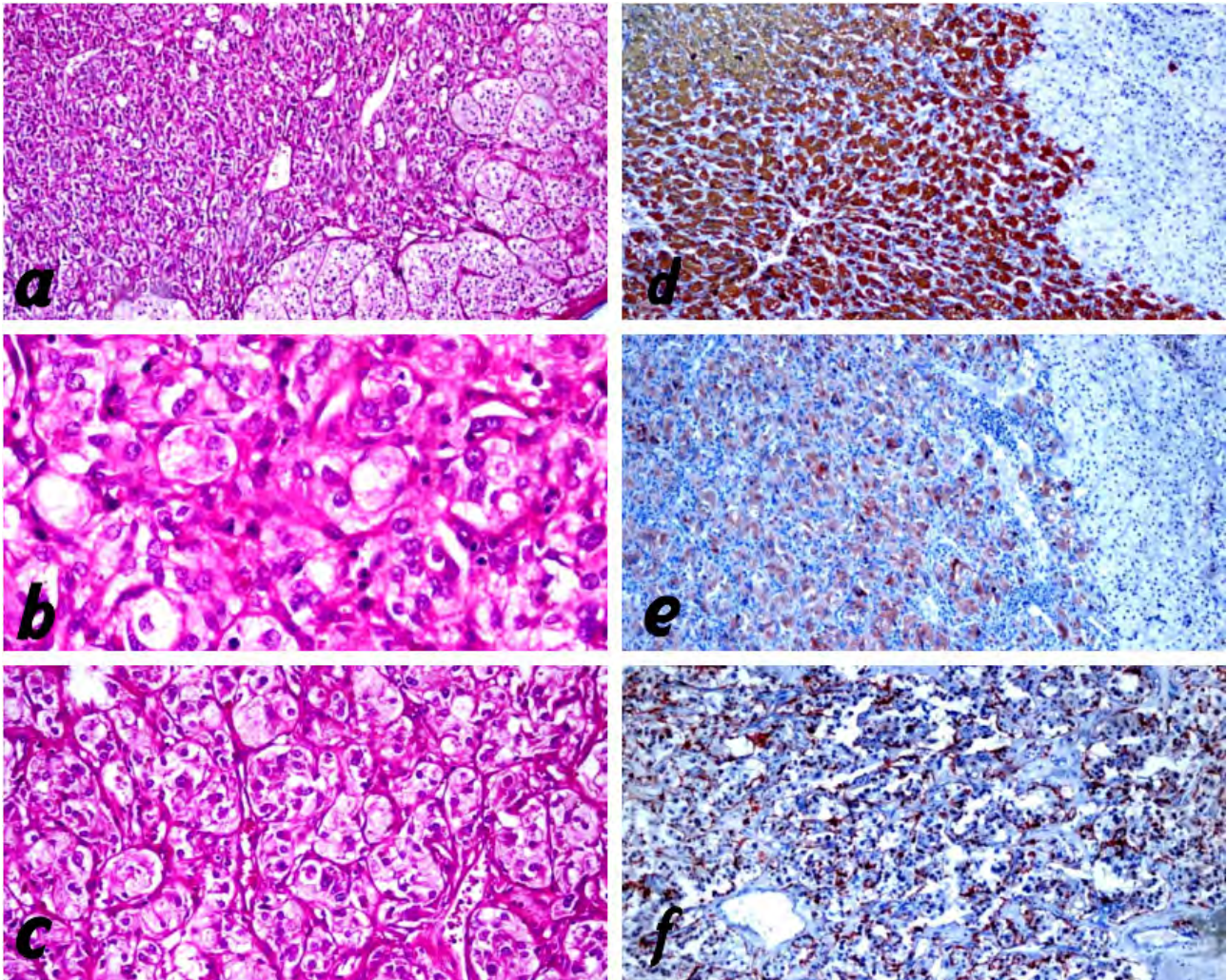
Sağ sürrenal: Feokromasitoma, ganglionörinomatöz komponentli

Sol sürrenal: Feokromasitoma, ganglionörinomatöz komponentli

Batın içi kiteller: Paraganglioma

- Kromogranin-A kuvvetli pozitif
- Sinaptofizin pozitif
- Melan-A negatif
- İnhibin non-spesifik pozitif
- Kalretinin negatif
- GAPP skor: 2

Genetik analiz: vHL gen mutasyonu saptandı



Şekil 3: Patolojik değerlendirme. **a)** Normal adrenal korteks ile çevrelenmiş, küçük yuvalardan oluşan tümöral lezyon (x40). **b)** Yuvaları oluşturan hücreler tuz-biber kromatin yapısına sahip, hafif nükleer atipi gösteren, yuvalar oluşturan hücreler, etraflarında iğsi görünümde destek hücreleri (sustentakular hücreler) ile çevrilmişler (x400). **c)** Batın içinden çıkartılan adrenaldeki feokromasitoma ile aynı morfolojik görünüme sahip tümöral lezyon. **d)** Tümörde pozitif kromogranin boyanma. **e)** Tümörde pozitif sinaptofizin boyanma. **f)** Tümör gruplarını çevreleyen sustentakular hücrelerde S-100 pozitif boyanma

Sendromun Diğer Bulgularının Taramaları

Literatür önerileri doğrultusunda diğer malignite taramaları yapıldı.

- Beyin MR: Patoloji izlenmedi
- Spinal MR: Patoloji izlenmedi
- Skrotal ultrasonografi: Bilateral minimal peritestiküler sıvı
- Baş-boyun muayenesi: İşitme olağan
- Göz muayenesi: Patolojik bulgu izlenmedi
- Batın MR: Ga-68 DOTA-TATE PET/ BT'deki pankreas tutulum karşılığı izlenmedi. Sağ böbrekte 12 mm lobüle kontürlü lezyon.
- Böbrekteki lezyon için hasta ürolojik değerlendirmeyi kabul etmedi.

Takip

- Postoperatif birinci ay kontrolünde bakılan 24 saat idrar metanefrin: 11,32 µg/gün (44-261), 24 saat idrar normetanefrin: 358 µg/gün (111-419) saptandı.
- Altıncı ay kontrolünde batın MR'da sağ böbrek alt polde 13x12 mm lezyon stabil seyretmekte. Ga-68 DOTA-TATE PET/ BT görüntülemeye pankreas gövdede yoğun artmış aktivite tutulumu, eski çalışma ile benzer özelliktedir. Abdomino-pelvik bölgede izlenen diğer kitle lezyonlar, güncel çalışmada izlenmedi.

Von-Hippel-Lindau (vHL) Hastalığı

- vHL hastalığı, merkezi sinir sistemi ve iç organlarda benign ve malign tümörlerin ve/veya kistlerin geliştiği kalıtsal bir kanser sendromudur.
- vHL hastalığının insidansı yaklaşık 36.000 canlı doğumda birdir, kromozom 3 (3p25-26) üzerinde bulunan vHL tümör baskılayıcı gendeki mutasyonlardan kaynaklanır.
- Vakaların yaklaşık %20'si sporadik olabilir.
- Çoklu ve bilateral tümörler sıklıkla görülür (Tablo 2).

Tablo 2. vHL hastalığının belirtileri

Tümör	Sıklık (%)	Başlangıç yaşı (Yıl)
Retinal hemanjiyoblastoma	60	25
Serebellar ve spinal hemanjiyoblastoma	65	33
Endolenfatik kese tümörleri	10	22
Renal berrak hücreli karsinomlar ve kistler	45	39
Feokromositoma	20	30
Pankreas kistleri, nöroendokrin tümörler	35-70	36
Epididim ve broad ligament kistadenomları	50	?

Etkilenen ailelerde spesifik genotip-fenotip korelasyonları, vHL alt tiplerinin tip 1 ve 2 olarak sınıflandırılmasına yol açmıştır (Tablo 3).

Tablo 3. Von Hippel-Lindau Sendromunun Sınıflandırılması

Tip	Klinik bulgular
Tip 1 (Feokromositoma için düşük risk)	Retina ve SSS HB, RCC, pankreas kistleri ve nöroendokrin tümörleri
Tip 2 (Yüksek Feokromositoma riski)	
Tip 2A (Düşük RCC riski)	Retina ve SSS HB,
Tip 2B (Yüksek RCC riski)	Feokromositoma, RCC, retina ve SSS HB, pankreas kist ve nöroendokrin tümörler
Tip 2C	Sadece Feokromositoma

HB, hemanjiyoblastom; RCC, renal hücreli karsinom; SSS, santral sinir sistemi

Hastalığın Takibinde Kullanılabilecek Pratik Bilgiler

- vHL hastalığının teşhisi konulduktan sonra, hastalar ömür boyu yıllık tarama programından geçmelidir. Lezyonlar herhangi bir zamanda sıra gözetmeksizin çıkabilir.
- Feokromositoma ve PGL tanılı tüm hastalarda genetik inceleme yapılmalıdır.
- Ailevi asemptomatik olgularda, Feokromositoma/PGL sürveyansında, plazma fraksiyone metanefrinleri tanımı dışlamada idrar metanefrinlerinden daha hassastır.
- Ailevi olgularda multisentrite ve metastaz nispeten sık görülmektedir bu nedenle fonksiyonel görüntüleme mutlaka yapılmalı ve olanaklar dahilinde ilk tercih 18F-fluorodihydroxy-phenylalanine (DOPA) PET, ikinci tercih ise Ga-68 DOTA-TATE PET/BT olmalıdır.
- Ailevi olgularda genetik danışmanlık ve mevcut mutasyonun sendromik özelliklerine göre yıllık tarama yapılması gereklidir.

Kaynaklar

- Varshney N, Kebede AA, Owusu-Dapaah H, Lather J, Kaushik M, Bhullar JS. A review of Von Hippel-Lindau syndrome. Journal of Kidney Cancer and VHL. 2017;4(3):20.
- Gläsker S, Neumann HPH, Koch CA, et al. Von Hippel-Lindau Disease. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. Endotext. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-.
- Chittiboina P, Lonser RR. von Hippel-Lindau disease. Handbook of clinical neurology. 2015 Jan 1;132:139-56.
- Lonser RR, Glenn GM, Walther M, Chew EY, Libutti SK, Linehan WM, Oldfield EH. von Hippel-Lindau disease. The Lancet. 2003 Jun 14;361(9374):2059-67.

Dirençli Hipertansiyon ile Prezente Conn Sendromu

Eren GÜRKAN

*Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı*



CK, 55 yaş, erkek, serbest meslek sahibi

Boy:178 cm, **Ağırlık:** 95 Kg, **VKİ:** 30 Kg/m²

Şikayeti: Baş ağrısı, denge bozukluğu, kan basıncı düzensizliği, horlama

Öyküsü: Bilinen 15 yıldır HT hastası. Eskiden ara ara kan basıncı yükselirken son 3 ay içerisinde sürekli yüksek seyrediyor. Valsartan/HCTZ 160/12,5 mg + Lercadipin 20 mg + Bisoprolol 5 mg 1x1 alıyor. Mevcut ilaçlara rağmen kan basıncı yüksek seyrediyor. Kardiyoloji polikliniğinde yapılan biyokimyasal değerlendirmesinde kreatinin: 0,67, Na⁺:145, K⁺:2,63 çıkması üzerine nefroloji polikliniğinde görülen hasta servise yatırılmıştı. Parenteral potasyum desteğine rağmen hipokalemisi düzelmeyen hasta servis konsültasyonu sonrası kliniğimize devir alındı.

Fizik Muayene: Genel durum orta, şuur açık, kooperasyon normal. Kan basıncı sağ kol 160/95 mmHg. Kollar arasında basınç farkı yok. Baş boyun muayenesi doğal. KVS: kalp sesleri doğal, ek ses ve üfürüm yok. Solunum sistemi doğal. Batın muayenesinde özellik yok. Periferik nabızlar açık. Ödem yok.

Tablo 1. Laboratuvar verileri

Parametre	Sonuç	Referans aralık
Glukoz (mg/dL)	93	
Kreatinin (mg/dL)	0,67	
Potasyum (mmol/L)	2,63	
Sodyum (mmol/L)	145	
Ürik asit (mg/dL)	8,47	
ALT (U/L)	25	
AST (U/L)	22	
Albumin (g/dL)	4,69	
Kalsiyum (mg/dL)	10,3	
Fosfor (mg/dL)	3,9	
PTH (pg/ml)	35	
25 (OH) D (ng/mL)	13,3	
FT3 (pg/mL)	1,51	
FT4 (ng/dL)	4,07	
TSH (mIU/L)	2,25	
Tam kan sayımı	Normal	
Tiit	Normal	
Kortizol (mcg/dL)	20,9	

Özgeçmiş: 15 yıllık HT mevcut. Son 3 aydır kontrolsüz hale gelmiş. Ek hastalık OSAS.

Soy geçmişi: Özellik yok

Başlangıç laboratuvar verileri Tablo 1'de.

Arter kan gazı: pH:7,50 HCO₃:35,6 CO₂:45 PO₂:80,4 (Metabolik Alkaloz)

EKG: Sinüs ritim, sol ventrikül hipertrofisi bulguları mevcut.

Renal Doppler USG: Normal

Ekokardiografi: EF'si normal. Kapak fonksiyonları doğal. Konsantrik sol ventrikül hipertrofisi mevcut.

24 saatlik idrarda K⁺ atılımı: 57 mmol/gün

Mevcut veriler dikkate alındığında, aşağıdaki kriterlerin birçoğunun var olduğu hastamızda primer hiperaldosteronizm araştırıldı.

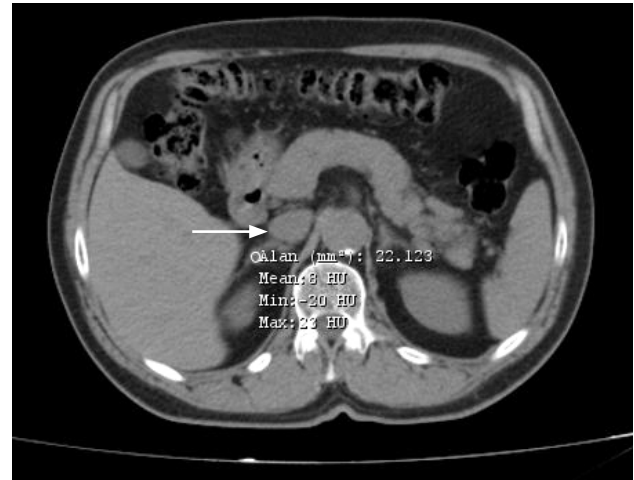
- Bir tanesi diüretik grubu olmak üzere 3 farklı antihipertansif ajanla kan basıncı kontrolü sağlanamayanlar
- Kan basıncı kontrolü için 4 veya daha fazla anti-hipertansif ilaç gereksinimi
- Hipertansiyon ve hipokalemi (spontan veya diüretikle indüklenen)
- Hipertansiyon ve adrenal insidentaloma
- Hipertansiyon ve uyku-apne hastalığı birlikteliği olanlar

4'lü Anti-HT ilaç kullanımına rağmen kan basıncı ve serum K⁺ düzeyi kontrol altına alınamayan hastadan mevcut ilaçlarını kullanırken tetkikleri istendi.

- İdrarda metanefrin: 31,9 mcg/gün, normetanefrin: 47 mcg/gün, 1 mg deksametazon sonrası kortizol: 0,64 mcg/dL, Aldosteron: 23,1 ng/dl, PRA: 0,32 ng/ml/saat. Hipokalemisi olan olgumuzda görüntüleme testine geçildi (Tablo 3).

Görüntüleme

• Üst Batın BT



Üst batın BT: Sağ sürrenalde lateral krus komşuluğunda 12 mm çapında 9 HU dansitede adenomla uyumlu görünüm izlenmektedir.

Yaş >35, adrenal adenom ve primer aldosteronimi düşündürülen klinik ve laboratuvar, sağ adrenal adenom varlığı nedeniyle adrenal venöz örnekleme (AVÖ) önerildi. Dış merkezde yapılan AVÖ sonucu Tablo 2'de görülmektedir.

Tablo 2. Adrenal venöz örnekleme sonuçları

Ven	Aldosteron (A) (40-315 pg/ml)	Kortizol (K)	A/K oranı
Sağ adrenal-1.dk	563	9,4	59,8
Sol adrenal-1.dk	1620	>119,6	13,5
Vena cava-1.dk	401,2	4	100,25
Sağ adrenal-4.dk	472	9,4	50,2
Sol adrenal-4.dk	1274	>119,6	10,6
Vena cava-4.dk	383	8	47,8
Sağ adrenal-8.dk	588	9,8	60
Sol adrenal-8.dk	1651	>119,6	13,8
Vena cava-8.dk	354	8	44,25

Sonuç

Sağ adrenal ven kateterizasyonu yetersiz, sağ adrenal vene en yakın yerden örnek alındı. Sol kateterizasyon yeterli. ACTH kullanılmayan örneklemede, sağ sol A/C oranları 1. dk 4,4; 4. dk 4,7 ; 8. dk 4,3 olarak bulunmuştur. Gerekli oran ≥ 2 olması nedeniyle sağ adrenal beze lateralizasyon mevcut.

- Adrenal venöz örnekleme hangi durumlarda yapılır?
- Sonuçları nasıl yorumlanır?

Endikasyonlar

Primer aldosteronizmlı olgularda cerrahi tedavi (tek taraflı adrenalectomi) kararı verilen hastalar için, BT taraması normale, iki taraflı anormallikler gösteriyorsa veya tek taraflı anormallik gösteriyorsa ancak hasta 35 yaşın üzerindeyse tek taraflı hastalığı doğrulamak için AVÖ'yü öneriliyor.

Tek taraflı adrenal makroadenomu (>1 cm ve <2 cm) olan 35 yaşın altındaki hastalarda aldosteron salgılayan adenom ile karışabilecek fonksiyonel bir adrenal adenoma sahip olma ihtimalleri olmadığından AVÖ'ye genellikle ihtiyaç duyulmaz. Adrenokortikal nodüleritenin gelişimi kısmen ileri yaşın bir sonucudur.

AVÖ'yü önermeden önce dikkate alınması gereken diğer faktörler arasında cerrahi riski artırabilecek komorbid durumların varlığıdır. Aldosteron salgılayan adenom spontan hipokalemisi ve plazma aldosteronu belirgin yüksek (örn. >30 ng/dL) veya 24 saatlik idrar aldosteron düzeyi (örn. >30 mcg) olan hastalarda daha olasıdır.

Prosedür

Dikkat: Klinisyen her iki adrenal venin de başarılı bir şekilde örneklendiğinden emin olamıyorsa, AVÖ verileri klinik olarak faydalı değildir.

Uygun kateterizasyon değerlendirme için

Sürekli ACTH infüzyonu kullanılan ve kullanılmayan 2 farklı uygulama vardır. Adrenal venlerden ardışık örneklemeden 30 dakika önce ACTH infüzyonu başlanır ve prosedür boyunca saatte 50 mcg olarak devam edilir. ACTH uyarısı ile adrenal ven ile İVC kortizol oranı tipik olarak 10:1'den fazladır. Adrenal damarların başarıyla kateterize edildiğinden emin olmak için oranın en az 5:1 olması gereklidir.

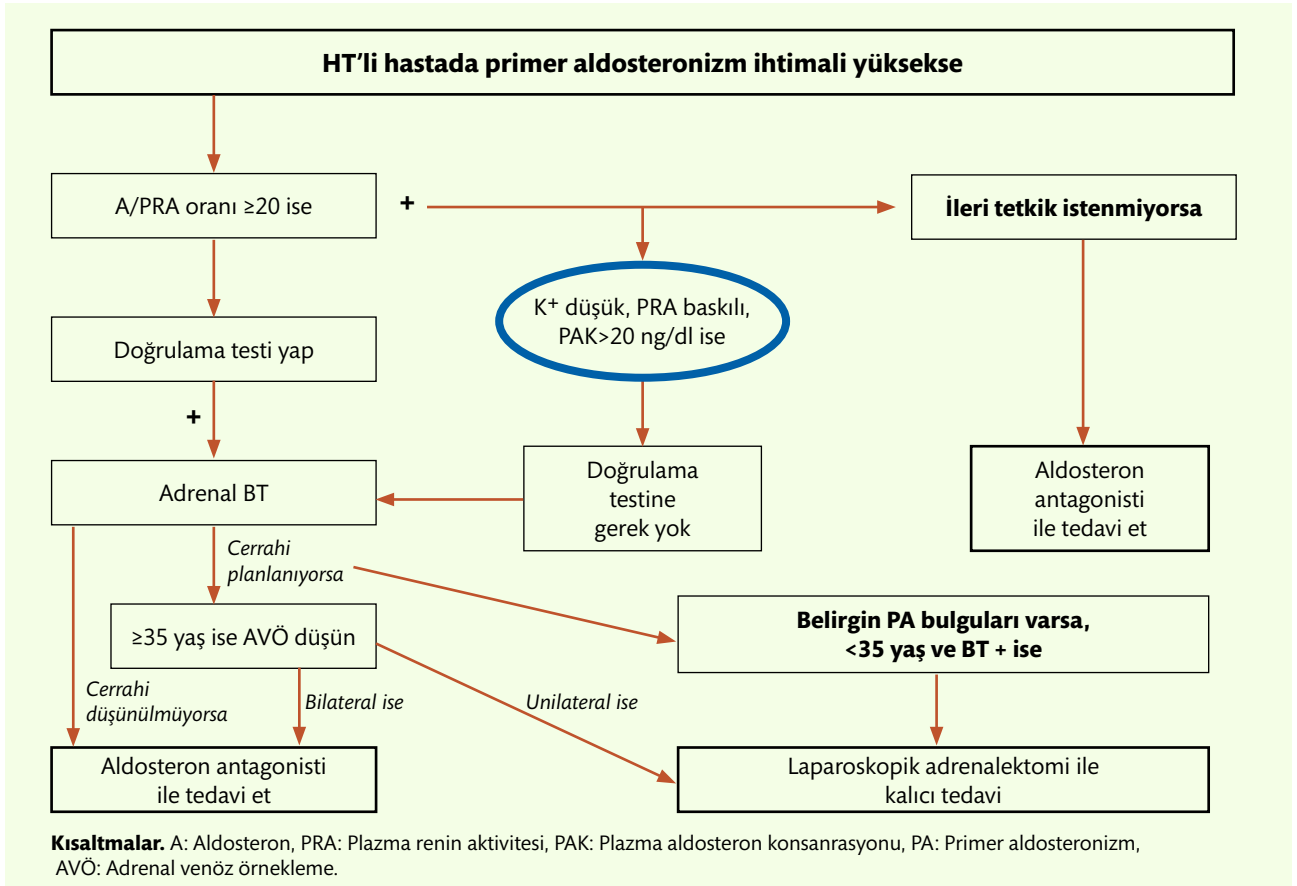
ACTH uyarısı kullanılmayan olgularda uygun kateterizasyon değerlendirme için adrenal ven / v.cava inferiordan alınan kortizol oranı $\geq 3/1$ olmalı.

Lateralizasyon değerlendirme için

ACTH uyarısı olmaksızın, aldosteron hipersekresyonu olan adrenal bezdeki ölçülen aldosteron (A) /kortizol (C) oranının, normal sekresyon olan bezdeki A/C oranının en az 2 katı olması bekleniyor. ACTH uyarısında ise >4 katı olmalı. <3 ise bilateral hiperplazi, 3-4 gri zon.

Sağa lateralizasyon tespit edilen hastaya laparoskopik sağ adrenaektomi op. önerildi.

Tablo 3. Primer hiperaldosteronizm ihtimali yüksek hastada tanı algoritması



Patoloji

Adrenokortikal adenom

Post op 4. gün Kreatinin: 0,9, Na: 141, K: 4,8, Kortizol: 20,7, TİT: N

Önce oral K⁺ desteği azaltılarak kesildi. Anti-HT ilaçlarında önce diüretikleri kesildi. Sonra ARB dozları giderek azaltıldı. Valsartan 80 mg + lercadipin 10 mg düşürüldü. Bu dozlarla devam edildi. Kan basıncı regüle seyretti. Kreatinin: 0,81, Na: 137, K: 4,8, TİT: N.3 ay sonra kan basıncı regüle ve rutinlerinde değişim olmamıştı. Hastamız bu süreçte 11 kg zayıflayarak ağırlığı 84 kg olmuştu.

Teşekkür

Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Girişimsel Radyoloji Ünitesine Adrenal venöz örnekleme için teşekkür ederiz.

Kaynaklar

1. Monticone S, D'Ascenzo F, Moretti C, Williams TA, Veglio F, Gaita F, Mulatero P. Cardiovascular events and target organ damage in primary aldosteronism compared with essential hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018 Jan;6(1):41-50.
2. Lim V, Guo Q, Grant CS, Thompson GB, Richards ML, Farley DR, Young WF Jr. Accuracy of adrenal imaging and adrenal venous sampling in predicting surgical cure of primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Aug;99(8):2712-9.
3. Rossi GP, Auchus RJ, Brown M, Lenders JW, Naruse M, Plouin PF, Satoh F, Young WF Jr. An expert consensus statement on use of adrenal vein sampling for the subtyping of primary aldosteronism. *Hypertension.* 2014 Jan;63(1):151-60.
4. Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H, Stowasser M, Young WF Jr. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 May;101(5):1889-916.

Primer Adrenal Lenfoma



Zehra ERDEMİR, Mustafa ÜNÜBOL

*Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma
Hastalıkları Bilim Dalı*



Olgu: 74 yaşında kadın hasta, Kuşadası-Aydın, evli, ev hanımı

Şikayet: Öksürük

Öykü: Yaklaşık 1 aydır kuru öksürük yakınması mevcut. Ateş ve balgam eşlik etmiyor. Bu yakınmalar ile göğüs hastalıkları tarafından istenmiş olan toraks bilgisayarlı tomografi (BT)'sinde sürrenalde nodul saptanması üzerine hasta endokrinolojiye yönlendirilmiş.

Öz geçmişi: Ek hastalık ya da ilaç kullanımı yok. Alkol ve sigara kullanmıyor.

Soygeçmiş: Önemli özellik yok.

Fizik muayene: Patolojik muayene bulgusu saptanmadı.

Laboratuvar

Böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, tam kan sayımı, LDH, sedimantasyon, TSH, serbest T4, açlık glukoz değerleri normal saptandı.

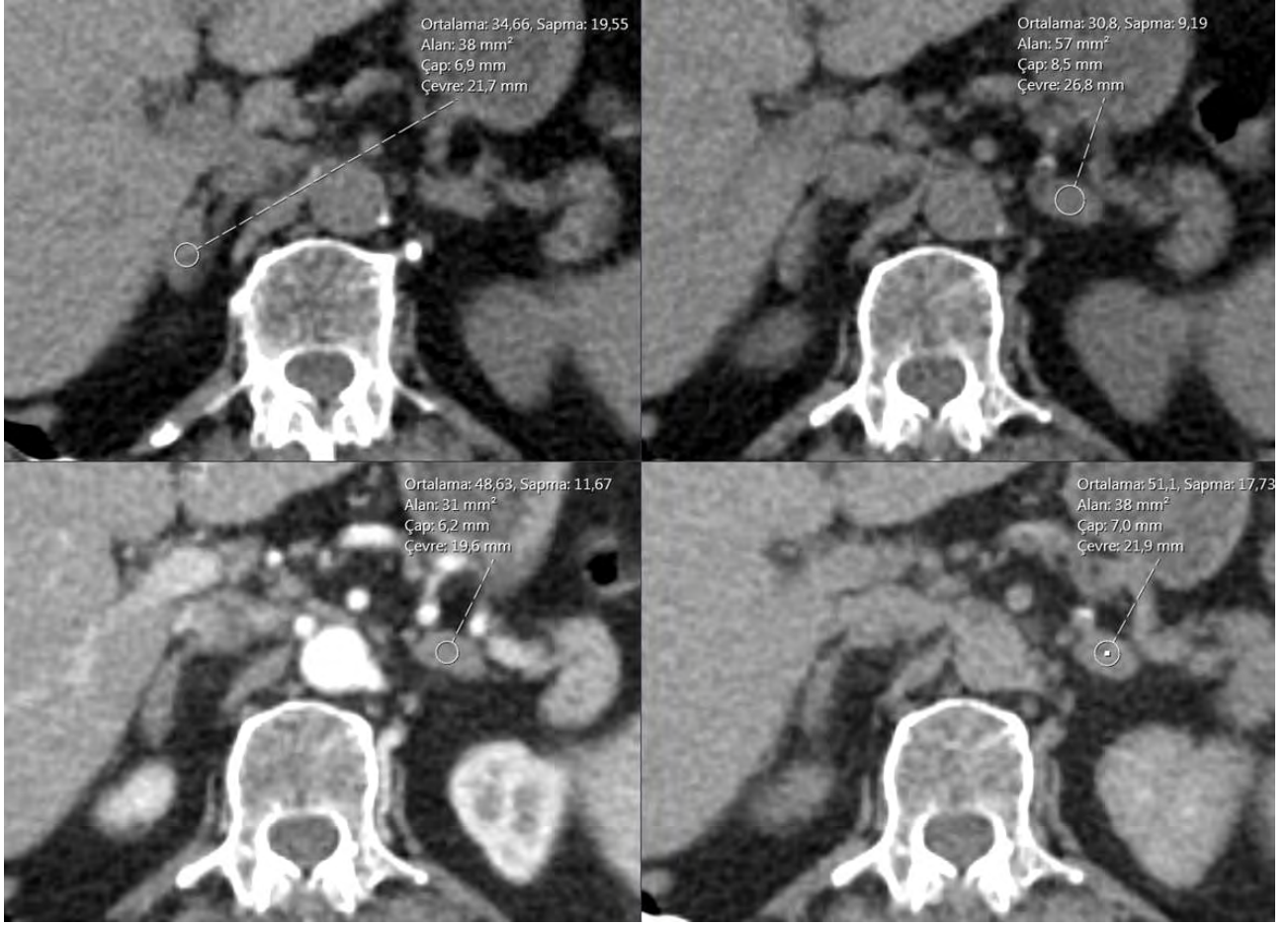
Tablo 1. Laboratuvar

Parametre	Sonuç
Bazal kortizol	12 mcg/dL
1 mg deksametazon supresyon testi	1,8 mcg/dL
Aldosteron	12 ng/dL
Plazma Renin Aktivitesi (PRA)	2 ng/mL/h
Aldosteron/PRA	<20
17 hidroksi progesteron	0,3 ng/mL
24 saat idrarda metanefrin (0-261 mcg/gün)	190 mcg
24 saat idrarda normetanefrin (0-521 mcg/gün)	230 mcg

Görüntüleme

7/9/2020 Sürrenal BT (Şekil 1)

- Sol sürrenal bezde;
 - Gövde kesiminde 10 mm çapında
 - Absolu ve relative washout değeri indeterminal aralıkta
 - Lateral krusunda 8 mm diffüz kalınlaşma



Şekil 1. Kontrastlı Sürrenal BT

- Sağ sürrenal bezde;
 - Lateral krusunda 5 mm diffüz kalınlaşma

Hastadan sürrenal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) istendi. Ancak hastanın, Covid-19 pandemisi nedeni ile istenmiş olan tetkikini hastaneye gelmek istemediği için yaptırmadığı öğrenildi. Yaklaşık 6 ay sonra ateş yüksekliği, bulantı-kusma, halsizlik ve genel durumunda düşüklük şikayetleri ile hasta acil servise başvurdu.

Fizik Muayene

Vücut ısısı: 39 C

Kan Basıncı: 70/40 mmHg

Kalp tepe atımı: 112/dk

Dil kuru

Batın hassas, defans ve rebaund yok

Ense sertliği yok, enfeksiyon odağı yok

Ek patolojik muayene bulgusu yok

Tablo 2. Laboratuvar

Tam kan sayımı (Hb/lökosit/trombosit)	9,9 gr/dl/13 bin/105,10 ³
CRP	120 mg/L
Sedimantasyon	90 mm/h
Üre mg/dl	40 mg/dL
Cr	1.2 mg/dL
ALT	50 U/L
AST	57 U/L
Sodyum	134 mmol/L
Potasyum	4 mEq/L
08:00 kortizol değeri	2,3 µg/dL
ACTH (1 mcg) uyarı testi	Pik kortizol yanıtı: 2,2 µg/dL
ACTH	347 pg/mL



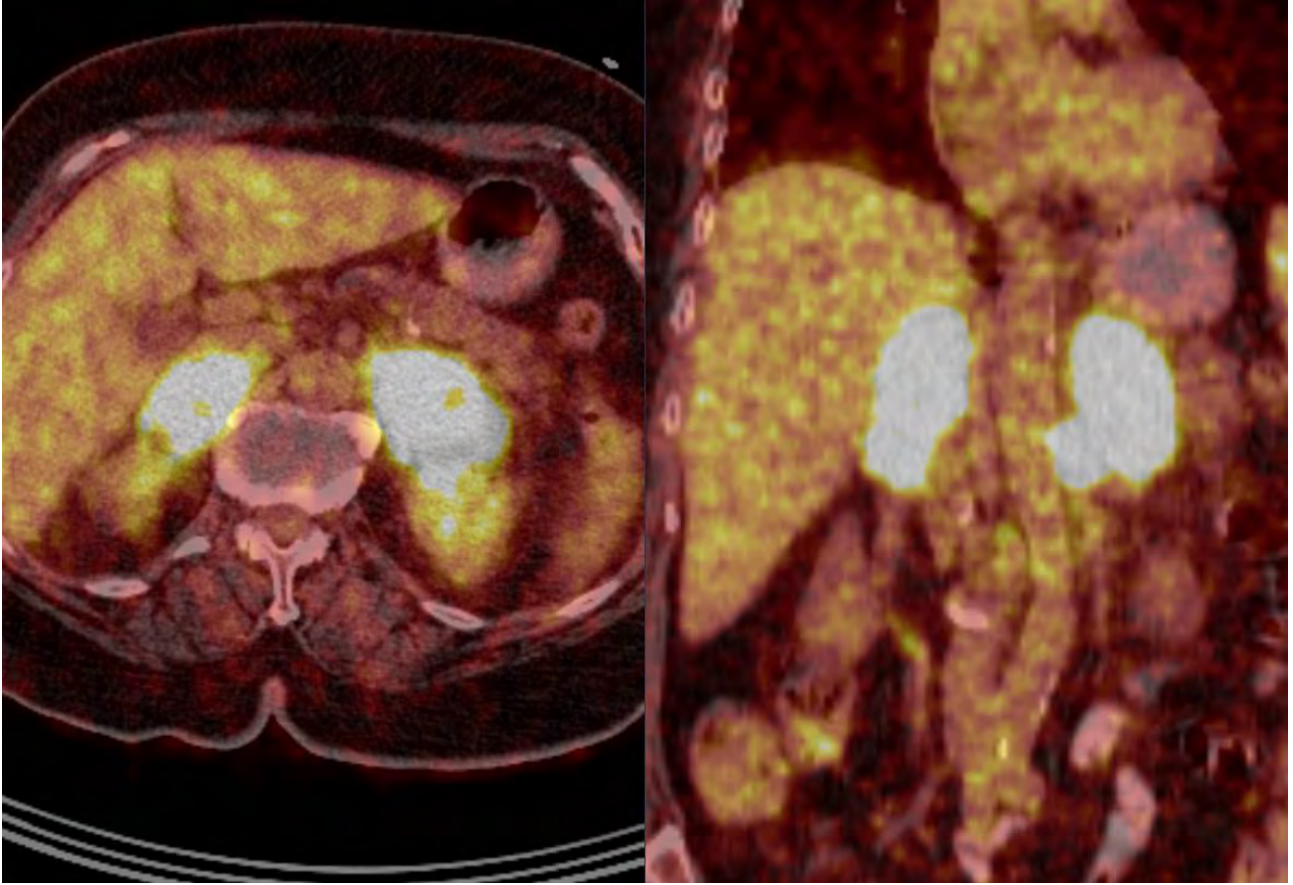
Şekil 2. Kontrastlı Sürenal BT

Abdomen BT (17/3/2021) (Şekil 2)

- Sağ sürenal bezde;
 - 57x34 mm boyutunda hipodens lezyon
- Sol sürenal bezde;
 - 50x39 mm boyutunda hipodens lezyon
- Giderek artan kontrast paterni göstermesi nedeni ile washout hesaplanamadı.

Hastadan F-18 fluoro-2-deoksi-glikoz (FDG) pozitron emisyon tomografi/BT (PET/BT) istendi. (Şekil 3) PET BT'de;

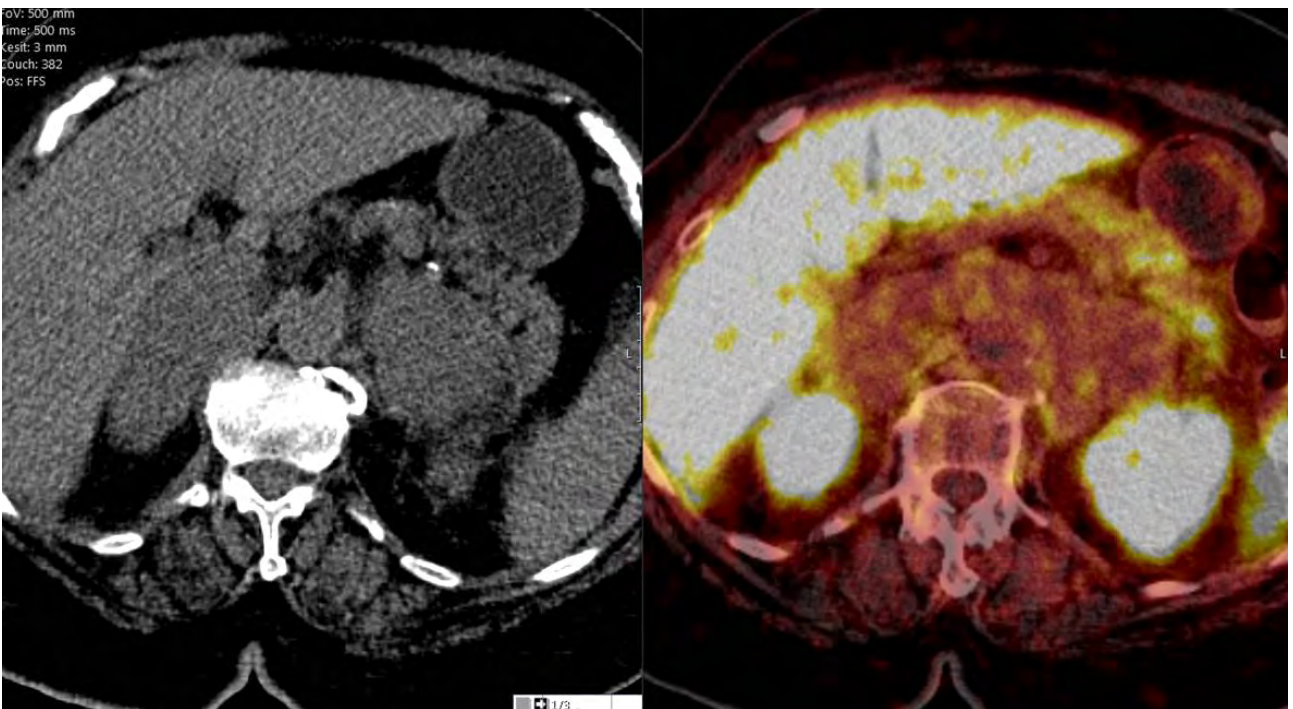
- Sağ akciğer orta lobda 1,2x0,8 cm nodülde artmış FDG tutulumu (SUV max: 5,2)
- Sol aksillerde kısa aksı 0,9 cm lenf nodlarında artmış FDG tutulumu (SUV max: 5,6)
- Sağ sürenalde 7,0x3,0 cm, sol sürenalde 7,3x5,2 cm kitle lezyonlarında patolojik FDG tutulumu (SUV max: 34,2)
- Sol paraaortik 2,4x1,6 cm nodüler yumuşak doku dansitesinde artmış FDG tutulumu (SUV max: 31,2) saptandı.



Şekil 3. Onkolojik PET-BT

Hastanın çekilen Ga-68 işaretli PET BT'sinde sol supra ve infraklavikular, aksiller ve retroperitoneal multipl lenf nodları hafif düzeyde somatostatin

ekspresyonu göstermekteydi. Ayrıca bilateral sürrenal kitle lezyonları mevcut olup bu kitleler somatostatin reseptör eksprese etmiyordu (Şekil 4).



Şekil 4. Ga-68 işaretli PET BT

FDG PET-BT'de sürrenal bezde tutulum olup Ga-68 ile işaretli PET BT'de sürrenal bezde tutulum olmaması nedeni ile hematolojik malignite-lenfoma ön tanıda düşünüldü. Aksiller lenf nodundan biyopsi yapılmasına karar verildi. Aksiller lenf nodu eksizyonel biyopsi patolojisi: "Diffüz büyük B hücreli lenfoma (germinal merkez dışı kökenli)"

olarak raporlandı. Hasta adrenal yetmezlik replasman tedavisine devam edilerek hematolojiye devredildi. İlk kür kemoterapi sonrası nötropenik ateş gelişti. Genel durumu kötüleşen hastada lenfomanın kranial tutulumu nedeni ile beyin ödemi gelişti. Hasta tedavinin 1. ayında kaybedildi.

Tartışma

Adrenal insidentalomalar (Aİ) genellikle başka nedenlerle çekilen görüntüleme yöntemleri sırasında tesadüfen saptanırlar. Sıklıkları gün geçtikçe artmaktadır. Aİ'ler bilateral olarak da saptanabilmektedir. Bilateral adrenal insidentaloma prevalansı %0,3-0,6'dır. Yapılan çalışmalarda adrenal insidentalomaların yaklaşık %15'inin bilateral olduğu bildirilmiştir. Bilateral Aİ saptandığında tek taraflı lezyonlarda olduğu gibi fonksiyonel olup olmamaları ve malignite açısından değerlendirmeleri yapılmalıdır. Bilateral adrenal kitle yapan nedenler tabloda verilmiştir (Tablo 3). Bilateral adrenal kitlelerin olduğu 18 hastayı içeren bir vaka serisinde; 6 hasta feokromositoma, 4 hasta primer adrenal lenfoma, 4 hasta nonfonksiyone kortikal adenom, 2 hasta sürrenale metastaz, 1 hasta primer hiperaldosteronizm, 1 hasta da cushing sendromu tanısı almıştır. 208 adrenal insidentaloma hastasının değerlendirildiği bir çalışmada; 36 hastada (%17,31) bilateral Aİ saptanmıştır. 208 hastanın %9'unda adrenal metastaz saptanırken, metastaz olan 19 hastanın 10'unda Aİ bilateral olarak bildirilmiştir. Bu seride bilateral sürrenal insidentaloma saptanan hastaların %27,8'inde etyolojide adrenal metastaz yer almaktadır.

Primer adrenal lenfomalar, lenfomalar içinde çok nadir görülen bir gruptur. Literatürde yaklaşık 250 vaka bildirimine mevcuttur. En yaygın alt tipi diffüz büyük B hücreli lenfomadır ve prognozu çok kötüdür. 1 yıllık sağkalım oranları yaklaşık %17,5 olarak bildirilmiştir. Fransa'da adrenal lenfomalı 28 hastadan oluşan bir kohortta; bilateral adrenal lenfoma prevalansının %71 olduğu, bilateral lenfomalı 11 hastanın 8'inde (%73) adrenal yetmezlik geliştiği görülmüştür. Adrenal beze metastaz ya da lenfoma dışında primer adrenal kaynaklı malignitelerde addison hastalığı gelişmesi nadir bir durumdur. Ancak lenfomalarda bu durum farklıdır. Primer adrenal lenfomalarda %50'den fazla adrenal yetmezlik geliştiği bildirilmiştir.⁵ Primer adrenal lenfomalarla ilgili literatürde 4-17 cm'e kadar kitle boyutu bildirilmiştir ve bu çalışmalarda adrenal yetmezlik gelişimi ile kitle boyutu arasında korelasyon saptanmamıştır. Bu nedenle primer adrenal lenfomalarda boyuttan bağımsız olarak adrenal yetmezlik açısından tanı anında değerlendirme yapılmalıdır. Lenfomaya bağlı B semptomları ile adrenal yetmezlik kliniği benzer olabileceği için bu hastalarda kilo kaybı, ateş yüksekliği, halsizlik gibi semptomları malignite kaynaklı olarak değerlendirmeden önce adrenal yetmezlik açısından tetkik yapılması hayati önem taşımaktadır. Adrenal lenfoma düşünülen olgularda tanı için biyopsi önerilmektedir. Adrenal kitlelere yapılacak biyopsi işlemi öncesi feokromasitoma ekarte edilmelidir.

Sonuç olarak, bilateral adrenal insidentaloma saptanan olgularda nadir görülse de adrenal lenfoma mutlaka akılda tutulması gereken bir tanı olmalıdır.

Tablo 3. Bilateral adrenal insidentaloma ayırıcı tanısında en sık nedenler

Ekstra adrenal lezyonlar

Pankreas, dalak, böbrek lezyonları
Teknik artefaktlar

Adrenal lezyon

Adrenal tümör ve hiperplazi
Bilateral makronoduler adrenal hiperplazi
Adenom
Feokromasitoma
Adrenal karsinom
Konjenital adrenal hiperplazi
ACTH bağımlı hiperplazi

Adrenal dışı tümör

Lenfoma
Metastaz
Myolipom

Enfeksiyon

Tüberküloz
Histoplazmozis
Blastomikozis

İnfiltratif

Amiloidoz

Adrenal hemoraji

Kaynaklar

1. Young WF Jr. Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass. New England Journal of Medicine 2007 356 601–610.
2. Patrova J, Jarocka I, Wahrenberg H & Falhammar H. Clinical outcomes in adrenal incidentaloma: experience from one center. Endocrine Practice 2015 21 870–877. 7.
3. Zhou J, Ye D, Wu M, Zheng F, Wu F, Wang Z, Li H, et al. Bilateral adrenal tumor: causes and clinical features in eighteen cases. (1573–2584).
4. Kasperlik-Zeluska AA, Rosłonowska E, Słowinska-Srzednicka J, et al. Incidentally discovered adrenal mass (incidentaloma): investigation and management of 208 patients. Clin Endocrinol (Oxf) 1997; 46:29.
5. Majidi F, Martino S, Haase M, Chortis V, Arlt W, Ronchi CL, et al. . Multicenter case series of primary adrenal lymphoma (PAL). Blood 2017;130:1562–2.
6. Laurent C, Casasnovas O, Martin L, Chauchet A, Ghesquieres H, Aussedat G, Fornecker LM, Bologna S, Borot S, K et al. Adrenal lymphoma: presentation, management and prognosis. Queensland Journal of Medicine 2017 110 103–109.
7. Kacem K, Zriba S, Lakhil RB, Bouteraa W, Aissaoui L, Amor RB, Abdennebi YB, Ali ZB, Abid HB, Meddeb B. Primary adrenal lymphoma. Turk J Haematol. 2014;31:188–191.
8. Wang J, Sun NC, Renslo R, Chuang CC, Tabbarah HJ, Barajas L, French SW. Clinically silent primary adrenal lymphoma: A case report and review of the literature. Am J Hematol. 1998;58:13.

Konjenital Adrenal Hiperplazi ve İnfertilite



**Gülay ŞİMŞEK BAĞIR, Filiz HAYDARDEDEOĞLU,
Melek Eda ERTÖRER**

*Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve
Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı,
Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Hastanesi*



Olgu: 36 yaşında, kadın hasta

Şikâyeti: Çocuk sahibi olamama

Özgeçmiş: İlk adet yaşı; 15, o dönemden beri adetler düzensiz (oligomenore)

- 26 yaşında iken labial füzyon operasyonu (perinoplasti / operasyon notunda; kliteromegali ve labia majorlerde klitoris altına kadar füzyon hali)

- Anne ile baba akraba, eşi akrabası değil

İlaçlar: Yok

Alışkanlıkları: Sigara, alkol kullanmıyor

Soygeçmiş: Özellik yok

Fizik Muayane: Kan Basıncı: 120/70 mm Hg, Boy: 151cm, kilo: 63,2 kg

- Baş-boyun: Tiroid nonpalpabl, LAP yok
- Kardiyak mua: Ritmik, normokardik
- Solunum Sistemi: Doğal
- Abdominal mua: Doğal
- Dış genitali bakıda normal ve aşıkâr tüylenme izlenmedi.

Hormon Biyokimyası

FSH: 3,96 mIU/mL (1,37-9,9)

LH: 1,43 mIU/mL (1,68-15)

Estradiol (E2): 110 pg/mL (30-119)

Progesteron: 32,6 ng/mL (0,15-1,4)

17 OH-P: 55,6 ng/mL (0,11-1,08)

Tablo 1. Laboratuvar bulguları

Parametre	Sonuç
Glukoz	87 mg/dL (74-106)
Serum cr	0,71 mg/dL (0,7-1,3)
Na	137 mmol/L (136-145)
K	4,6 mmol/L (3,5-5,1)
Kortizol*	2,7 mcg/dL (4,3-22,4)
PRA	4,1 ng/mL/saat (0,2-1,6)
Total testosteron	2,7 ng/mL (0,14-0,53)
Progesteron	32,6 ng/mL (0,15-0,3)
17 OH-P	55,6 ng/dL (0,11-1,08)
DHEA-S	535 mcg/dL (35-430)
Androstenedion	2,87 mcg/L (0,9-3)
TSH	2,1 uiU/mL (0,4-4,67)
free T4	15,2 pmol/L (11,5-22,7)
Prolaktin	8,5 ng/mL (2,8-29,2)

PRA: Plasma renin aktivitesi, 17-OHP: 17-Hidroksiprogesteron, *Sabah erken saatte (08:00-09:00) kortizol

Görüntüleme

Tüm Batın BT: Bilateral sürrenal noduler hiperplazi izlendi.

Tüm Batın MR: Uterus, her iki over normal lokalizasyonunda izlendi.

Sorunlar: Adet düzensizliği, infertilite, labial füzyon operasyonu, boy kısalığı olan hastada laboratuvar bulguları 21 alfa hidroksilaz eksikliğine bağlı klasik konjenital adrenal hiperplazi (KAH) ile uyumlu idi.

- ↓ Serum kortizol
- ↑ Total testosteron
- ↑ 17-OH progesteron
- ↑ Progesteron
- ↓↓↓
- 21 OH Eksikliği KAH

Yapılan genetik analiz sonucunda hastada CYP21A2 - HOMOZİGOT mutasyonu (c.518T>A (p.I173N) (p.I173Asn) saptandı.

Anne ve babanın ise heterozigot taşıyıcı oldukları saptandı.

Klinik izlem: 21alfa hidroksilaz eksikliği olan klasik KAH'lı fertilitte isteği olan hastamıza; metil prednizolon 4 mg/gün, fludrokortizon 50 mcg/gün başlandı. Üç aylık tedavi ile progesteron düzeyi 9.0 ng/ml (0,15-0,3)'a geriledi sonrasında spontan mensturasyon başladı. Takipte prednol 4 mg+ 4 mg+ 8 mg yapıldı. Progesteron düzeyi 2,7 ng/ml'a geriledi. Bu süreçte eşinin genetik profili de normal olarak raporlanan hastanın takibi kliniğimizde devam etmektedir.

Konjenital adrenal hiperplazili hastalarda glukokortikoidler (GKK); hipokortizolemi tedavisi, CRH-ACTH aks stimülasyonunu düzenleyerek adrenal androjen üretimini azaltılması, fertilitenin sağlanması (**foliküler faz progesteron-0,6 ng/mL = 2 nmol/L, 17OH-P < (değişken) 8,0 ng/ml and andostenodion -N**), erken gebelik kaybını engelleyebilmek ve gebelik devamını sağlayabilmek amacı ile kullanılır. Hastalarda kullanılan GKK'ler hidrokortizon, prednisolon ve deksametazondur. Fertilitte sağlanmasında genellikle hidrokortizon veya prednisolon tercih edilir.

Konjenital Adrenal Hiperplazi

- Adrenal kortekste kortizol biyosentezi için gerekli enzimlerin aktivitesinde tam kayıp veya ciddi azalma ile karakterize, otozomal resesif genetik hastalıklardan birisidir. En sık görülen formu 21 α -hidroksilaz enzim eksikliğidir.
- (21 α -hidroksilaz; progesteron - deoksikortikosteron (DOC), 17-Hidroksiprogesteron (17-OHP) - 11-deoksikortizol dönüşümünü sağlayan enzimdir).
 - ♦ 21 α -hidroksilaz enzim eksikliği: Kortizol ve aldosteron sentezi azalır ve bilateral adrenal hiperplazi (artmış ACTH aktivitesi sonucu) gelişir. Progesteron ve 17 OH-P bloke olan alandan itibaren androjen sentez yolağına akumule olur.
 - ♦ 21 alfa hidroksilaz eksikliğinin 3 tipi vardır.
- Klasik tuz kaybettiren veya ciddi virilizan KAH: Ambiguous genitalya (temel özellik), yenidoğanda ciddi tuz kaybı ile giden form.
- Basit virilizan tip
- Non-klasik tip (NKAH)- ılımlı non-klasik form: Ambiguous genitalyanın bulunmadığı daha hafif bir formdur, genellikle yaşamın ileri evrelerinde ortaya çıkar veya asemptomatik kalırlar. Bozulmuş kortizol sentezi genellikle addison krizine neden olmaz)

- ◆ Hastalarda prematur pubarş, hiperandrojenizm bulguları (orta-ağır), infertilite (menstrual bozukluk, kronik anovulasyon ve anatomik deformiteler nedeni ile), irregüler menstrual sikluslar (oligomenore..) ve kardiyovasküler ve metabolik komorbiditeler (suprafizyolojik dozda GKK kullanımı, uzun dönem artmış adrenal androjen maruziyeti nedeni ile) izlenir.
- ◆ Tedavide amaç eksik hormonların yerine konması ile neonatal tuz kaybı ve adrenal krizin önlenmesi, adrenal andojen sentezinin azaltılmasıdır. Kadın hastada ise düzenli menstrual siklusların sağlanması, hirsutizm ve akne progresyonunun yavaşlatılması ve fertilitenin sağlanması hedeflenir.

Kaynaklar

1. Karlsson L, et al. Novel non-classic CYP21A2 variants, including combined alleles, identified in patients with congenital adrenal hyperplasia. Clin Biochem. 2019
2. Van der Grinter Hlc, et al. Congenital Adrenal Hyperplasia—Current Insights in Pathophysiology, Diagnostics, and Management. Endocrine Reviews, 2022
3. Schröder M, et al. Novel treatments for congenital adrenal hyperplasia. Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders, 2022

Nadir Rastlanılan Hipergonadotropik Hipogonadizm; 17 alfa Hidroksilaz Eksikliğine Bağlı Konjenital Adrenal Hiperplazi Olgusu



Fulya ODABAŞ, Gamze AKKUŞ

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı



Olgu: 22 yaşında, kadın hasta, şehir dışında yaşıyor, çalışmıyor

Şikayet: halsizlik ve tansiyon yüksekliği

Hikaye: 16 yaşında pubertenin başlamaması ile hipergonadotropik hipogonadizm tanısı almış. Karyotip analizi 46,XX olarak saptanmış. Uterus hipoplazik ve overler izlenememiş. E2+progesteron kombine hormon replasman tedavisi başlanmış. Menstruasyon sağlanmış.

20 yaşında yüzde ödem ve tansiyon yüksekliği sebebi ile doktor başvuruları olmuş. Dış merkezde hipokalemi sebebiyle kalınor tedavisi de verilmiş.

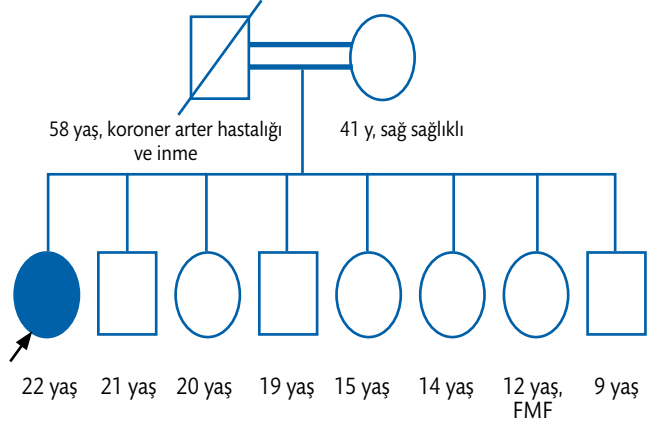
Öz Geçmiş: Normal vajinal yolla termde doğmuş. 14 yaş ovarian yetmezlik, 2017 anevrizmal kemik kist operasyonu.

Kullanmakta Olduğu İlaçlar: Kalınor

Alışkanlıkları: Sigara ve alkol kullanmıyor.

Soygeçmiş: Baba 58 y, kah ve karotis arter stenozuna sekonder inme ile exitus o dönemde gelişen ciddi hipokalemi.

Kardeşler: Üç erkek 4 kız sağ sağlıklı, 12y/k 1 yıldır FMF+ perikardial effüzyon+ takiplerinde hipokalemi mevcut.



Fizik Muayene: Boy: 174 cm, Kilo: 84 kg, BMI: 27,8 kg/m², Kan basıncı: 140/80 mmHg, Nabız: 75/dk ritmik

Dış genital kadın cinsiyet ile uyumlu

Tanner evrelemesi meme:2 pubik ve aksiller kıllanma 1

Önokoid görünümde

Miyopati bulguları izlendi.

Diğer sistemlerin muayenesi doğal

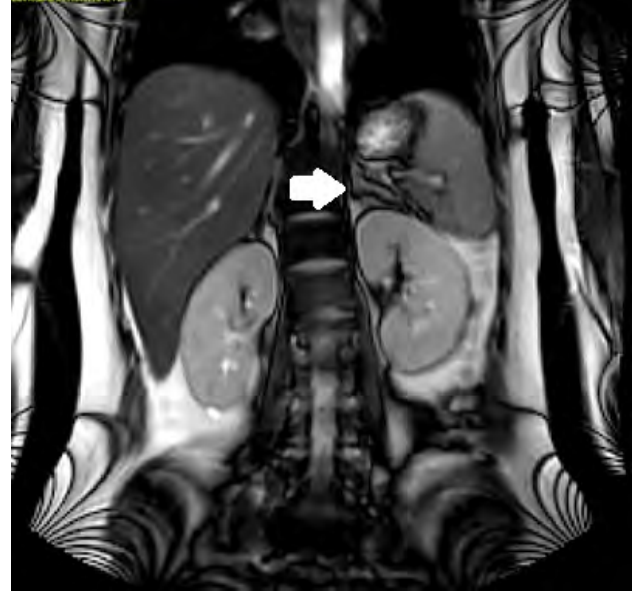
Laboratuvar Bulguları

Tablo 1. Hormon ve serum biyokimyası

Biyokimya değerleri	
Parametre	Sonuç
WBC (10 ³ /mL)	8400
HB (g/dl)	13,4
PLT (10 ³ /mL)	202000
ALT (U/L)	44
CK (U/L)	1296
Glukoz (mg/dL)	87
BUN (mg/dL)	16,5
Kreatinin (mg/dL)	0,69
GFR (mL/dk/1,73 m ²)	124
K (mmol/L)	3,4
Na (mmol/L)	144
Hormon profili	
ACTH (pg/mL)	87
Kortizol (µg/dL)	0,45
DHEAS (µg/dL)	1,4
Total testosteron (ng/mL)	0
Prolaktin (ng/mL)	9,92
FSH (mIU/mL)	81,41
LH (mIU/mL)	29,61
Estradiol (pg/mL)	<15
TSH (mIU/L)	4,19
sT4 (rg/dL)	0,97
Aldosteron (pg/mL)	228,2
Renin plazma aktivitesi (ng/mL/hr)	0,77
17-OH (ng/mL)	1,518
Androstenedion (ng/mL)	2,57
n-Deoksikortizol (ng/mL)	2,55
Metanefrin Normetanefrin	Normal

Görüntüleme

• Batın MR



Şekil 1. Batın MR görüntüleri. Sol surrenal bezde lateral bacadaki nodülerite şeklinde en geniş yerinde 1,5 cm ulaşan kalınlaşma izlendi.

DEXA: Femur total BMD: 0,678 T: -2,2 Z:-2,2 Lomber L1-L4:0,747 T:-2,7 Z:-2 osteoporoz ile uyumlu bulundu.

Klinik Gidiş

Hipogonadizm sebebiyle aldığı hormon replasman tedavisine devam edildi. Osteoporozu olan hastaya Ca ve D vitamin desteği sağlandı.

Tıbbi genetikten hipogonadizm ve konjenital hiperplazi ön tanılarımız için mutasyon analizi istendi (Şekil 2).

Hastamıza 17 alfa hidroksilaz eksikliği tanısıyla deltacortil 5 mg başlandı.

Uterus ve overleri görüntülemeyen hastanın hipogonadizmi MCM9 ve IGSF10 geninde saptanan mutasyon ile ilişkilendirildi. Normotansif seyreden hastanın oral potasyum replasman ihtiyacı kalmadı.

Refere Edilen Hekim/ Kurum:	ÇÜTF Balcalı Hastanesi		
Materyal Türü:	Periferik Kan		
Araştırılan Genler ve Yapılan Çalışmalar:	Yeni nesil dizileme yöntemi (Illumina MiSeq/NextSeq 550) ile <i>CYP21A2</i> , <i>CYP11B1</i> , <i>CYP11B2</i> , <i>HSD3B2</i> , <i>CYP17A1</i> , <i>STAR</i> , <i>POR</i> ve <i>CDKN1A</i> genleri çalışılmıştır (Tüm kodlayan bölgeler ve ekzon intron bağlantı noktaları)		
Sonuç:	Gen	Nükleotid Değişimi	Amino Asit Değişimi
Klinik Anlamı Olan Varyantlar:	<i>CYP17A1</i>	-	-
Yorum: Yapılan çalışmalarda hastada <i>CYP17A1</i> geninde ekzon 1-6'da homozigot delesyon saptanmıştır. Hastaya aile taraması yapılması ve genetik danışmanlık verilmesi önerilir.			

Refere Edilen Hekim/ Kurum:	ÇÜTF Balcalı Hastanesi		
Materyal Türü:	Periferik Kan		
Araştırılan Genler ve Yapılan Çalışmalar:	Yeni nesil dizileme yöntemi (Illumina MiSeq/NextSeq 550) ile <i>SOHLH1</i> , <i>MCM9</i> , <i>SRY</i> , <i>SRA1</i> , <i>FOXL2</i> , <i>DMRT2</i> , <i>SF1</i> , <i>PROK2</i> , <i>KAL1</i> , <i>WT1</i> , <i>HS6ST1</i> , <i>FGFR1</i> , <i>DMRT1</i> , <i>PROKR2</i> , <i>DCAF17</i> , <i>GNRH1</i> , <i>GNRHR</i> , <i>KISS1</i> , <i>TAC3</i> , <i>TACR3</i> , <i>LHCGR</i> , <i>MCM8</i> , <i>RSP01</i> , <i>WNT4</i> , <i>CBX2</i> , <i>FHR</i> , <i>BMP15</i> , <i>IGSF10</i> ve <i>KISS1R</i> genleri çalışılmıştır (Tüm kodlayan bölgeler ve ekzon intron bağlantı noktaları)		
Sonuç:	Gen	Nükleotid Değişimi	Amino Asit Değişimi
Klinik Anlamı Olan Varyantlar:	<i>MCM9</i>	c.911A>G (Heterozigot)	p.N304S
	<i>IGSF10</i>	c.7511 dupA (Heterozigot)	p.Y2504*
Yorum: Yapılan çalışmalarda hastada <i>MCM9</i> geninde c.911A>G (p.N304S) varyantı heterozigot olarak tespit edilmiştir. Tespit edilen bu varyant daha önce tanımlanmış olup literatürde Ovarian Disgenesis 4 ilişkilendirilmiştir. Ancak bu varyant heterozigot olarak tespit edildiğinden hasta bu gen açısından taşıyıcı olarak değerlendirilmiştir.			
Ayrıca hastada <i>IGSF10</i> geninde c.7511dupA (p.Y2504*) varyantı heterozigot olarak tespit edilmiştir. Tespit edilen bu varyant daha önce tanımlanmamış yeni bir varyant olup klinik önemi bilinmemektedir. <i>IGSF10</i> geni literatürde Pubertede Gecikme ile ilişkilendirilmiştir.			
Hastaya aile taraması yapılması ve genetik danışmanlık verilmesi önerilir.			

Şekil 2. Tıbbi genetik konsültasyon sonuçları

Konjenital Adrenal Hiperplazi (KAH)

- Konjenital adrenal hiperplazi (KAH), en sık görülen (klasik tipi; 1:16.000-nonklasik tipi 1:600 doğum) genetik hastalıklardan birisidir ve otozomal resesif kalıtılır. Hastalık, kolesterolde kortizol biyosentezine kadar olan biyokimyasal süreçte gerekli 5 enzimden birinin eksikliği sonucu meydana gelir.
- Kortizol biyosentezindeki eksiklik (hafif-orta veya ciddi) sonucu ACTH sekresyonu artmakta ve adrenal bezlerin hiperplazisi ve biriken ara ürünlerin (ara hormonların) diğer steroid hormon sentez yollarına kayması sonucu farklı klinik tablolar ile karşımıza çıkmaktadır.
- En sık görülen iki enzim eksikliği 21 hidroksilaz (vakaların %90'ı) ve 11 beta hidroksilaz (vakaların %5'i) eksikliğidir.
- CYP17A1 enzimi hem 17 α -hidroksilaz hem de 17-20 liyaz aktivitesi taşımaktadır.
- 17 α Hidroksilaz (OH) eksikliği pediatri yaş grubundan ziyade erişkin dönemde ortaya çıkan konjenital adrenal hiperplazi subtipidir. Tahmini görülme sıklığı 1/50.000'dir.
- 17-OH eksikliğinde hem adrenal hem gonadal fonksiyonlar etkilenir. Erkeklerde seksüel gelişim anomalisi, XX fetuslarda primer amenore ve sekonder sex karakterlerinin gelişmemesi vardır.
- Deoksikortikosteron artışı sodyum tutulumu, hipertansiyon ve hipokalemiye yol açarken kortikosteron (glukokortikoid aktivitesi nedeniyle) kortizol olmasa da hastaları adrenal krizden korumaktadır (1).
- 17 α -hidroksilaz/17,20-liyaz eksikliği tanısı klinik, biyokimyasal ve moleküler özelliklere dayanır. Bununla birlikte, bu bozukluğun klinik ve biyokimyasal sunumları oldukça değişkendir ve hastaların %10-15'i tanı anında normotansiftir. Bu nedenle genetik tanı, doğrulayıcı tanı için kritik öneme sahiptir (2).
- Tedavide deksametazon, spironolakton, fenotipik kızlara östrojen replasmanı, gerekirse vaginoplasti, genotipik erkeklere gonadektomi yapılmalıdır (1).

Kaynaklar

- 1 Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Adrenal ve Gonadal hastalıklar kılavuzu, 2020: 87-97.
2. Geller DH, Auchus RJ, Mendonça BB, Miller WL, The genetic and functional basis of isolated 17,20-lyase deficiency, Nat Genet. 1997 Oct;17(2):201-5.

Nöroendokrin Tümörü Lokalize Edilemeyen Bir Ektopik ACTH Sendromu Olgusu ve Medikal Tedavi ile Uzun Dönem Takibi

Sema ÇİFTÇİ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği



Olgu: 67 yaşında kadın hasta, evli, ev hanımı, İstanbul doğumlu, İstanbul'da yaşıyor

Şikâyeti: Halsizlik, bel-bacak ağrıları, çabuk yorulma, kilo alma, yüzde şişme, nefes darlığı

Hikâye: Yaklaşık 7 yıldır DM, HT, HL tanıları olan hastanın tedavi altında kan şekeri regülasyonu, kan basıncı normal seyrederken son 6-7 aydır regülasyonu bozulmuş ve bu dönemde yaklaşık 10 kg almış. Son dönemde şikayetlerine nefes darlığı da eklenince Kardiyoloji polikliniğine başvurmuş ve yapılan anjiyografide koroner arter hastalığı saptanarak stent takılmış ve medikal tedavisi düzenlenmiş. Bu arada bel ağrısı için gittiği Fizik Tedavi polikliniğinde vertebral fraktür ve osteoporoz saptanmış. Dış merkezde başvurduğu hekim tarafından Cushingoid özellikleri farkedilen hasta hem bu açıdan hem de sekonder osteoporoz açısından ileri tetkik ve tedavi amacıyla tarafımıza yönlendirilmiş.

Özgeçmiş: Tip 2 diabetes mellitus, hipertansiyon, hiperlipidemi

İlaçlar: Sitagliptin 100 mg, insülin glarjin 18Ü/gece, kandesartan+hidroklorotiazid atorvastatin, spiranolakton, nebivolol, furosemid, asetilsalisilik asit

Alışkanlıkları: Sigara ve alkol yok

Soygeçmiş: Özellik yok

Fizik Muayane: Genel durum iyi, şuur açık, oryante-koopere, ateş: 36,8°C. Yüz yuvarlak, hipertemik, trunkal obezite ve minimal supraklaviküler dolgunluk var, miyopati, ekimozlar, strialar yok. Boy: 155 cm, kilo: 94 kg ve VKİ: 39.1 kg/m². Kan basıncı: 140/90 mmHg, NDS: 88/R. Tiroid non-palpabl ve diğer sistem muayeneleri normal.

Laboratuvar Tetkikleri

AKŞ: 190 mg/dL, HbA1c: %6,9, BUN: 14 mg/dL, Cr: 0.9 mg/dL, Na: 134 mmol/L, K: 3,5 mmol/L, T.kol: 256 mg/dL, TG: 221 mg/dL, LDL-kol: 162 mg/dL, HDL-kol: 36 mg/dL, Ca: 9,8 mg/dL, P: 3,3 mg/dL, ALP: 69 U/L, GGT: 12 U/L, SGOT: 13U/L, SGPT: 25 U/L, LDH: 457 U/L, Alb: 4,3 g/L, Fe: 46 µg/dL, TDBK: 297 µg/dL, B12: 294 pg/mL, 25OHD: 18 ng/mL, PTH: 45 pg/mL, Lökosit: 9,9 10³/µL, Hb: 11,9 g/dL, Hct: %37,1, Trombosit: 269 10³/µL idi.

Hormonal değerlendirilmede, FT4: 0,96 ng/dL, TSH: 0,9 mIU/L, FSH: 10 mIU/mL, LH: 1,9 mIU/mL, E2: 8 pg/mL, PRL: 11 ng/dL, **Bazal**

kortizol: 30 µg/dL, ACTH: 56 ve 85 pg/mL (0-46), DHEAS: 305 µg/dL, 24 h UFC: 132 µg/gün (<45)

2 gün 2 mg DXM sup.: 9,1 µg/dL, tek doz 8 mg DXM sup.: 14,2 µg/dL

Komorbidite Taramaları

Tiroid USG: Normal

Batın USG: Hepatosteatoz

EKO: LVH, Dej. Kalp kapak hast.

KMD: L1-4 T-skor:-4,1, Femur boyun T-skor:-1,9

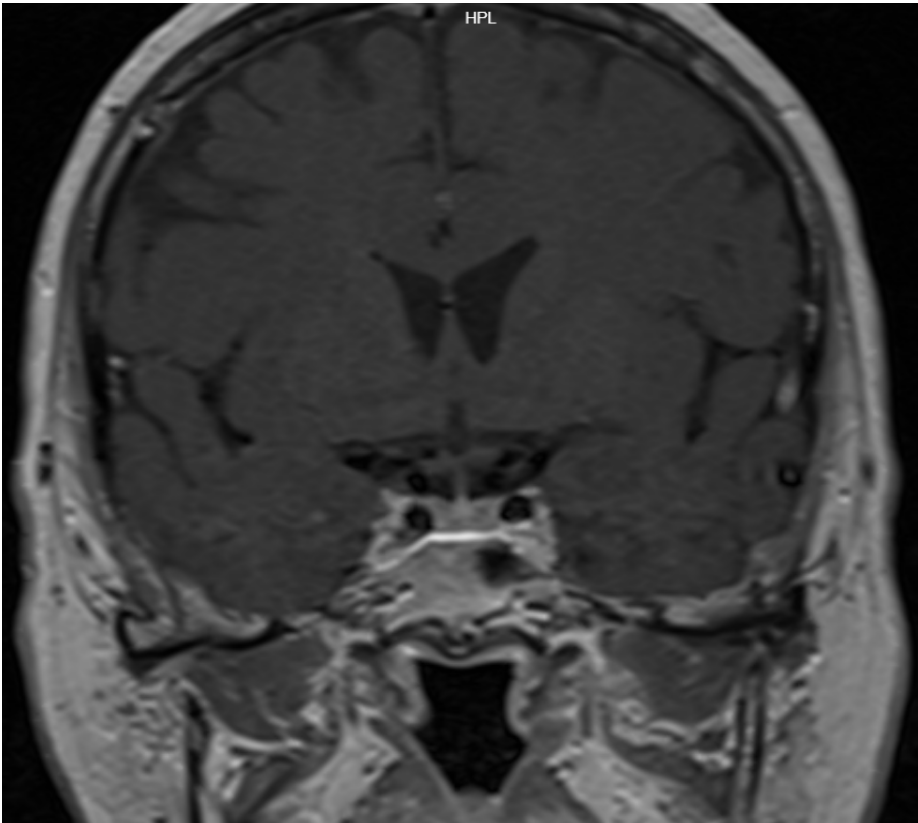
Klinik Seyir: DM tedavisi için sitagliptin devam edilirken insülin glarjin doz titrasyonu yapıldı ve metformin eklendi. Kandesartan+HCTZ dozu arttırıldı, diğer ilaçlarına devam edildi. Kalsiyum ve D vitamini replasmanı sonrası teriparatid başlandı. ACTH bağımlı Cushing sendromu tanısı konan hastaya ilk önce kontrastlı hipofiz MRG (Şekil 1) çekildi ve herhangi bir lezyon görülmedi.

Tablo 1. CRH ile inferior petrosal sinüs örneklemesinde ACTH düzeyleri

	Sağ ACTH (pg/ml)	Sol ACTH (pg/ml)	Perifer ACTH (pg/ml)
-1 dk	72	43	40
0 dk	55	45	44
2 dk	58	46	48
5 dk	61	52	37
10 dk	71	46	47

Bunun üzerine CRH ile inferior petrosal sinüs örnekleme (Tablo 1) yapıldı ve ACTH düzeylerine göre ektopik ACTH sendromu tanısı kondu.

Etyolojide en sık bronşiyal karsinoid olduğu için toraks HRCT (Şekil 2) çekildi. Buna göre *sağ akciğer orta lob medial segmentte 8,5x6 mm boyutlarında parankimal nodül*, komşuluğunda plevroparankimal bantlar saptandı. Ga68 PET-CT (Şekil 3) ise “sağ akciğer orta lob medial segmentte 8 mm parankimal nodülde Ga68 DOTATATE tutulumu yok ve tüm vücut taramada da başka bir tutulum saptanmamıştır” olarak raporlandı.



Şekil 1: Hipofiz MRG; T1-kontrast coronal



Şekil 2: Toraks HRCT sağ akciğer orta lob medial segmentte 8,5x6 mm boyutlarında parankimal nodül



Şekil 3: Ga-68 PET-CT; sağ akciğer orta lob medial segmentte 8 mm parankimal nodülde Ga-68 DOTATATE tutulumu yok

Ayrıca çekilen batın MRG'de de nöroendokrin tümör açısından şüpheli bir lezyon saptanmadı. Radyoloji tarafından akciğerdeki lezyon pulmoner arter dalına oldukça yakın parlak bir lezyon (NET?) olabilir denmesine rağmen Nükleer tıp ile yeniden konsülte edildiğinde lezyonda hiç tutulumun olmadığı söylemesi ve Göğüs cerrahisinin de lokalizasyon nedeniyle lezyon wedge rezeksiyon ile çıkarılmayıp daha büyük bir cerrahi gerekeceği veya biyopsi ile de bulunamayabileceğini söylemesi üzerine bu aşamada akciğerdeki lezyona yönelik bir girişim düşünülmedi. HT, DM, hipokalemi medikal tedavi ile kontrol altına alınabildiği ve osteoporoz için spesifik tedavisi devam ettiği için bu aşamada hastaya bilateral sürrenalektomi de düşünülmedi ve medikal tedavi ile izlem kararı alındı.

Ketokonazol 200 mg 2x1 tb/gün başlanan hastada 2 hafta sonra KCFT normal gelmesi üzerine 600 mg/gün dozuna çıkıldı. 3. ay kontrolünde gerek klinik gerekse laboratuvar parametrelerinde belirgin düzelme gözlemlendi.

- Bazal kortizol: 30 µg/dL → 11 µg/dL
- ACTH: 85 pg/mL → 56 pg/mL
- 24 h UFC: 132 µg/gün (<45) → 19 µg/gün (<45)
- KCFT normal seyretti.
- İnsülin dozları azaltılarak kesildi, A1c: %6,3, normotansif

Medikal tedaviye iyi yanıt alınan hastada ketokonazol ile bir süre daha devam edilmesi ve görüntüleme

tekrarları planlandı. Ancak görüntülemeleri yapılamadan araya Covid-19 pandemisi girmesi nedeniyle hastaya bir dönem ulaşılamadı. O dönemde yaklaşık son 3 aydır ketokonazol almayan hasta kan şekeri ve TA regülasyonunda bozulma ile başvurdu. Servise yatışı yapılan hastanın fizik muayenesinde TA: 160/90 mmHg, NDS: 104/R, çok yaygın ödem (+), dispneik, ortopneik, akciğer bazallerde kreptan raller saptandı. Laboratuvarında hipokalemi, prerenal azotemi, lökositozu vardı, idrar yolu enfeksiyonu da saptandı ve HbA1c: %9.5 düzeylerinde idi. Kortizol: 45 µg/dl, ACTH: 126 pg/ml, DHEAS: 1000 µg/dL idi. K replasmanı başlanan hastaya bazal-bolus insülin tedavisine geçildi, idrar yolu enfeksiyonu için antibiyoterapi başlandı, Kardiyoloji konsültasyonu ile antihipertansif tedavi, kontrollü diüretik verildi ve dış merkez kardiyolojide başlanan apixaban 5 mg devam edildi. KCFT normal olan hastaya ketokonazol 2x200 mg başlanarak görüntülemeleri planlandı. Çekilen torax HRCT görüntülemesinde akciğerdeki lezyon benzer boyutta idi ve yine Ga-68 PET-CT görüntülemesinde Ga-68 DOTATATE tutulumu yoktu. Bu aşamada hastanın mevcut durumu nedeniyle görüntülemeler yine hiperkortizolemik iken yapıldığı için ketokonazol ile kortizol düzeyleri düştüğünde görüntüleme tekrarı kararı alındı. Çünkü bazı karsinoid tümörlerde yüksek kortizole bağlı olarak SSR2 down-regülasyonu olabilir ve bu tümörler kortizol düzeyleri düşünce artan SSR2 sayesinde vizüalize edilebilirler. Ketokonazol 3x200 mg ile ödemleri, şikayetleri gerileyen hastada kan şekeri ve TA regüle oldu. Prerenal azotemi, elektrolit imbalansı düzeldi ve hasta taburcu edildi.

Ketokonazol başlanmasından 3 ay sonraki kontrolde Cushingoid bulgularında belirgin gerileme görüldü, bolus insülinleri kesildi. Bazal kortizol, ACTH, DHEA-S ve 24h-UFC düzeylerinde de azalma saptanırken karaciğer fonksiyon testleri de normaldi. Hipokortizolemik olduğu bu dönemde Ga68-PET CT çekildi ancak yine akciğerdeki lezyonda ya da vücutta başka bir odakta anlamlı bir tutulum yoktu. Bu aşamada Göğüs cerrahisi ile yeniden konsülte edilen hastada lezyonun biyopsiye uygun olmadığı ve orta lobektomi gibi büyük bir cerrahi gerekeceği belirtildi, bu durum hasta yakınları ile de paylaşıldı ve ardından onların da böyle bir cerrahi istememeleri üzerine medikal tedavi ile takip kararı alındı.

Burada nöroendokrin tümörü net lokalize edilemeyen bir ektopik ACTH sendromu vakamızda medikal tedavi ile toplamda 32 aylık seyrini bildirdik. Son ziyaret itibarıyla;

- **Ketoral 2x200 mg** → bazal kortizol: 9 µg/dL + hipotansiyon, hipoglisemiler (+) → **ketoral 200 mg/gün** ↓
- DM-HT regüle
- Teriparatid (18 ay), ardından 1 defa zoledronik asit 5 mg (+Ca-D vit replasmanı) ile KMD↑
- Takipte apiksaban 5 mg altında herhangi bir tromboembolik olay görülmedi
- Yaklaşık 3 yıllık takipte bir görüntüleme **normokortizolemik iken** yapılmasına rağmen NET odağı bulunamadı
- **Ketoral 200 mg yeterli gelmezse** → *block and replace planlandı.*

Sonuç olarak;

- EAS tanısını koymak kadar, lokalize etmek de zordur.
- Lokalize edilemeyen nöroendokrin tümörlerde erkenden bilateral sürrenalektomiye gitmeden önce, hiperkortizolemi baskılanarak belli aralıklarla sinitigrafik yöntemlerin tekrarlanması denenmelidir.
- Medikal tedavilerle de uzamış remisyonların olabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır
- Multidisipliner yaklaşım tanıdan tedaviye kadar her aşamada çok önemlidir.

Kaynaklar

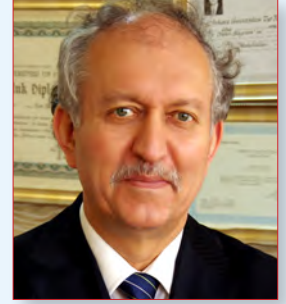
1. Herrera-Martínez AD, Felders RA, de Herder WW, Castaño JP, Gálvez Moreno MÁ, Dogan F, van Dungen R, van Koetsveld P, Hofland LJ. Effects of Ketoconazole on ACTH-Producing and Non-ACTH-Producing Neuroendocrine Tumor Cells. *Horm Cancer*. 2019 Jun;10(2-3):107-119.
2. Corcuff JB, Young J, Masquefa-Giraud P, Chanson P, Baudin E, Tabarin A. Rapid control of severe neoplastic hypercortisolism with metyrapone and ketoconazole. *Eur J Endocrinol*. 2015 Apr;172(4):473-81.
3. Hayes AR, Grossman AB. The Ectopic Adrenocorticotropic Hormone Syndrome: Rarely Easy, Always Challenging. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2018 Jun;47(2):409-425.
4. Young J, Haissaguerre M, Viera-Pinto O, Chabre O, Baudin E, Tabarin A. Management of Endocrine Disease: Cushing's syndrome due to ectopic ACTH secretion: an expert operational opinion. *Eur J Endocrinol*. 2020 Apr;182(4):R29-R58.

Nadir Bir Pankreas NET Vakası



**Canan ŞEHİT KARA, Serra ALPÖZEN,
Fahri BAYRAM**

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve
Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Kayseri



Olgu: 62 yaşında kadın

Şikâyeti: halsizlik, acıkma hissi, kan şekeri düşüklüğü

Hikâye: 2005 yılında kilo kaybı nedeni ile yapılan tetkiklerde *diabetes mellitus* teşhisi konulan hastada ayrıca *pankreas başında 5 cm ve karaciğerde çok sayıda metastatik lezyonlar* saptanmış. Pankreas ve karaciğerdeki kitlelerden biyopsiler alınan hastaya *karaciğere metastaz yapan düşük dereceli (grade 1) pankreas nöroendokrin tümör (NET)* tanısı konulmuş (**Şekil 1, 2**).

Metastatik pankreas NET tanılı hastanın pankreas-taki kitlesinin süperior mezenterik vene invazyonu olması nedeniyle *inoperabl* kabul edilmiş. Diyabet açısından metformin, linagliptin ve insülin tedavileri başlanmış. Medikal onkoloji bölümünce Ocak 2006 tarihinde **oktreotid 20 mg/ay** başlanmış. 2009 yılında kitle boyutlarında artış olması nedeni ile **oktreotid** dozu **30 mg/ay** olarak artırılmış.

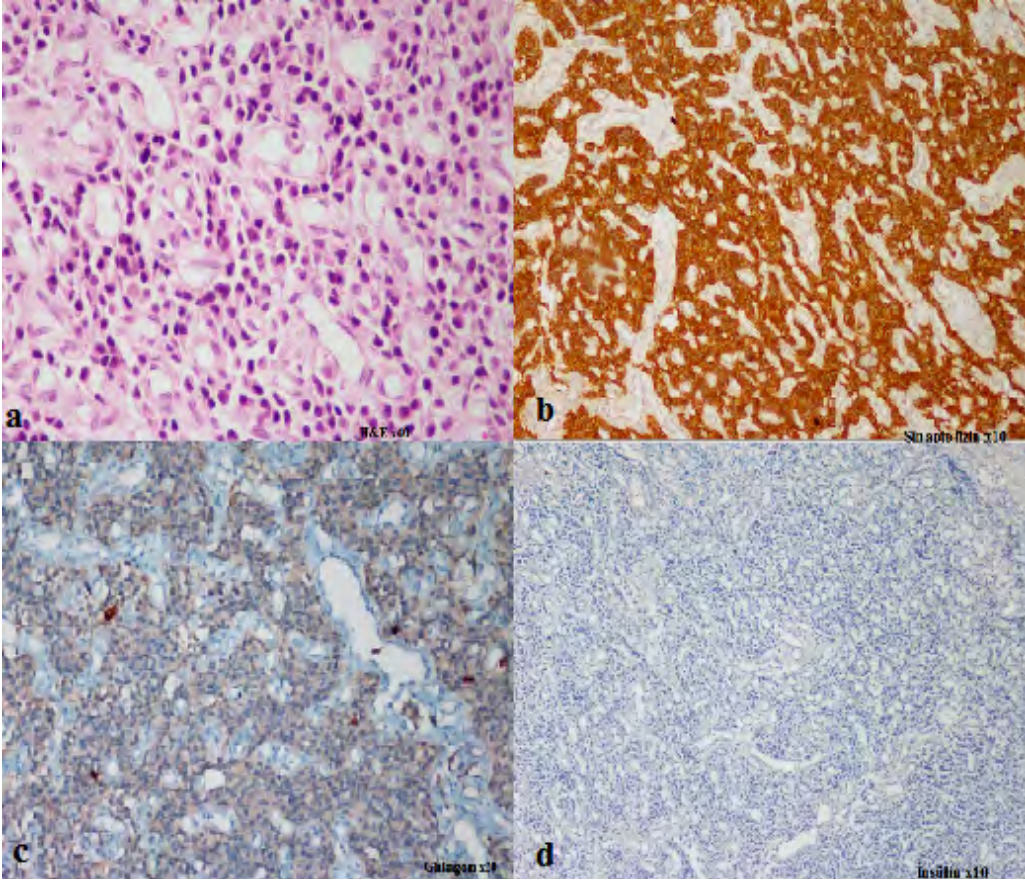
2015 yılında ishal şikâyeti başlayan ve kitle boyutlarında artış saptanan hastaya Ga68 DOTATATE görüntülemesi yapılmış.

Ga68 DOTATATE sonucu

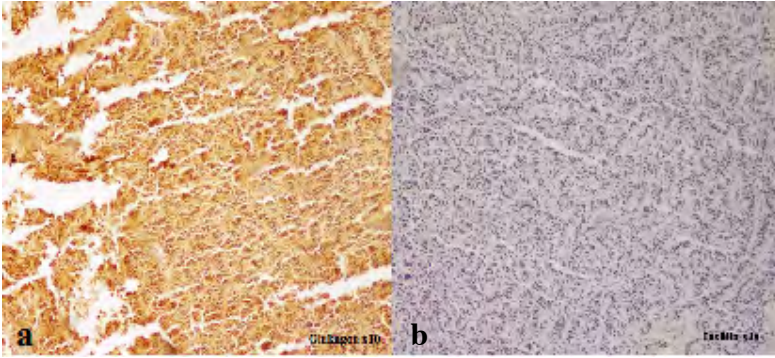
- Pankreas başında 92x82x93 mm boyutunda, yoğun Ga-68 peptid tutulumu gösteren kitle lezyonu (*primer malign süreç*),
- Karaciğerde büyüğü sağ lobun büyük kısmını dolduran, toplam boyutu 100x58x127 mm, yoğun Ga-68 peptid tutulumu gösteren çok sayıda hipodens lezyonlar (*metastaz*),
- Sağ humerus başı posterolateral kesiminde yoğun Ga-68 peptid tutulumu gösteren hiperdens lezyon (*metastaz*) (**Şekil 3**).

Hastaya Aralık 2015-Mart 2018 tarihleri arasında toplam **8 seans PRRT** uygulanmış. 2017 yılında oktreotid 30 mg/ay tedavisi kesilerek **lanreotid 120 mg/ay** başlanmış. Mayıs 2016'da humerustaki metastatik bölgeye toplam **2000cGy radyoterapi** uygulanmış.

Ekim 2020'de her iki bacakta *gezici eritematöz lezyonlar* gelişmesi nedeni ile dermatoloji kliniğine başvuran hastanın yakın dönemde *derin ven trombozu* geçirdiği, *diyabet* tanısı ile takipli



Şekil 1: Pankreas biyopsisi immünohistokimyasal boyama görüntüleri: **a)** Ki-67 <math><1\%</math>, **b)** Sinaptofizin diffüz pozitif, **c)** glukagon seyrek pozitif, **d)** insülin negatif boyalı



Şekil 2: Karaciğer biyopsisi immünohistokimyasal boyama görüntüleri **a)** Glukagon seyrek pozitif, **b)** İnsülin negatif boyalı (ki-67 görüntüsü temin edilemedi)

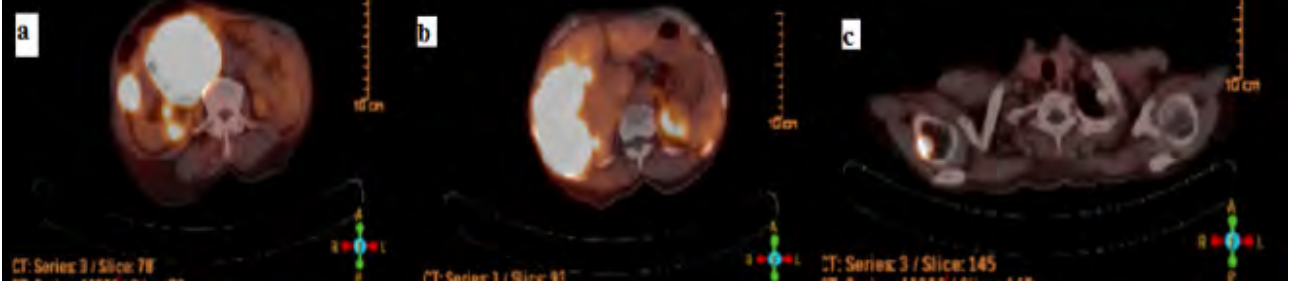
olduğu, **kilo kaybı** ve **kronik ishal** şikâyetleri olduğu görülmesi üzerine **glukagonomadan** şüphelenilerek glukagon düzeyi gönderilmiş. *Plazma glukagon düzeyi >500 pg/mL* saptanan hasta medikal onkolojiye yönlendirilmiş. Medikal onkoloji bölümünde yapılan değerlendirmede kitlelerinde progresyon saptanması üzerine **3 seans** daha **PRRT** tedavisi uygulanmış ve lanreotid 120 mg/ay devam edilmiş.

Hasta Kasım 2021 tarihinde tarafımıza son 2-3 ay içinde başlayan, insülin tedavisi kesilmesine rağmen devam eden **hipoglisemi** şikayetiyle başvurdu. Hipoglisemisi dökümanente edilen hasta ileri tetkik ve tedavi amaçlı endokrinoloji servisimize

yatırıldı. Hipoglisemi anında hastadan glukoz, insülin, c peptid ile sabah saatlerinde kortizol ve IGF-1 değerleri gönderildi (**Tablo 1**).

Tablo 1. Hipoglisemi anındaki insülin, c peptid değerleri ile sabah saatindeki kortizol, IG-1 değerleri

Glukoz (mg/dl)	c-peptid (ng/ml)	IGF-1 (ng/ml)	insülin (μ u/ml)	kortizol (μ g/dl)
25	11,7	107	44,5	26,7
24	11,3	106	39,2	
35	12	106	43,3	



Şekil 3: a) Pankreas baş kesiminde yaklaşık 9 cm kitle, b) Karaciğerde toplam boyutu 12 cm'ye ulaşan kitleler, c) Sağ humerus başında metastatik lezyon

Endojen hiperinsülinemik hipoglisemi ayırıcı tanılarından *insülin otoimmün sendrom* açısından gönderilen insülin antikor düzeyi normal sınırlarda saptandı. *Paraneoplastik hipoglisemi* açısından gönderilen IGF-2 düzeyi normaldi.

Hastanın Ocak 2022 tarihli kesitsel görüntülemelerinde karaciğerde çok sayıda en büyüğü 3cm'ye varan metastatik kitleler ve pankreasta ~4x3,5cm kitle saptandı.

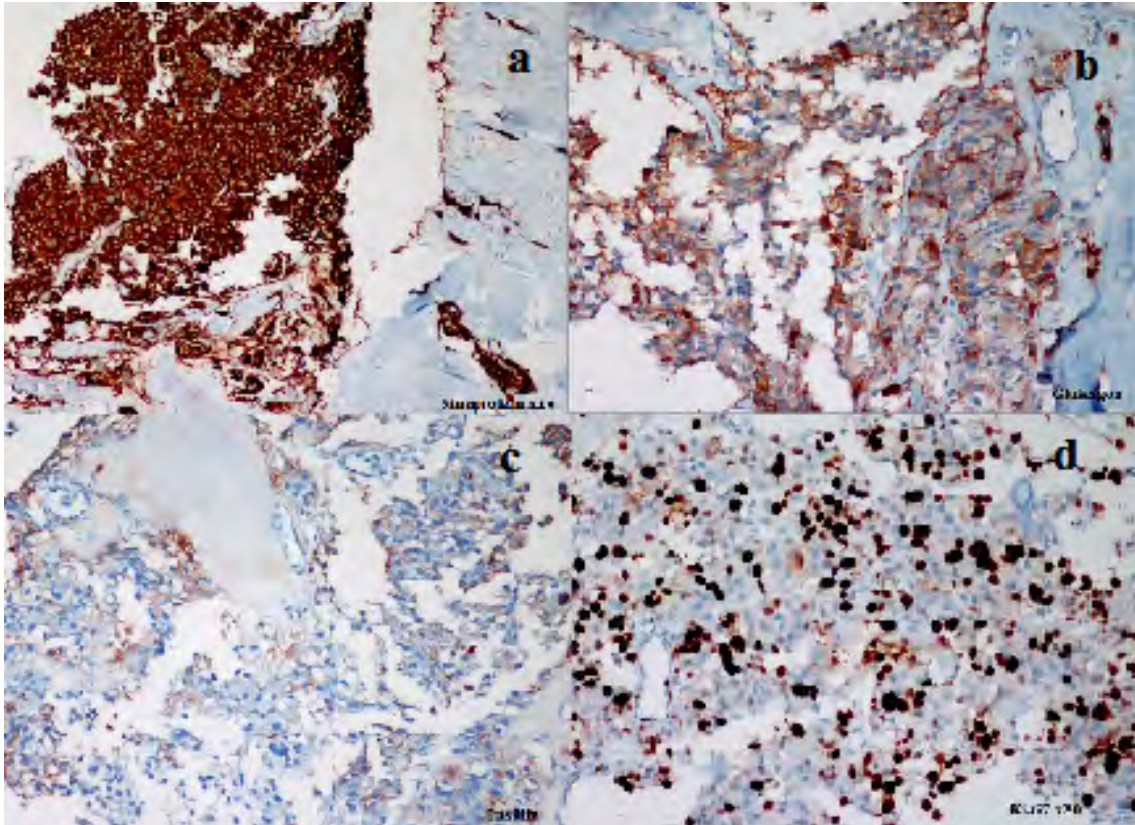
*Erciyes NET Konseyi'*nde yapılan değerlendirmede karaciğer ve pankreastaki kitlelerden yeniden

biyopsi alınması ve güncel Ga68 DOTATE yapılması önerildi.

Pankreas Biyopsisi Patoloji Raporu

Tümöral lezyonda Sinaptofizin ile pozitif; Kromogranin ile pozitif; Tripsin ile soluk pozitif; İnsülin ile seyrek fokal pozitif; Glukagon ile pozitif; Ki-67 ile %35 oranında pozitif boyanma izlendi.

Tanı: Nöroendokrin Karsinom (Şekil 4).



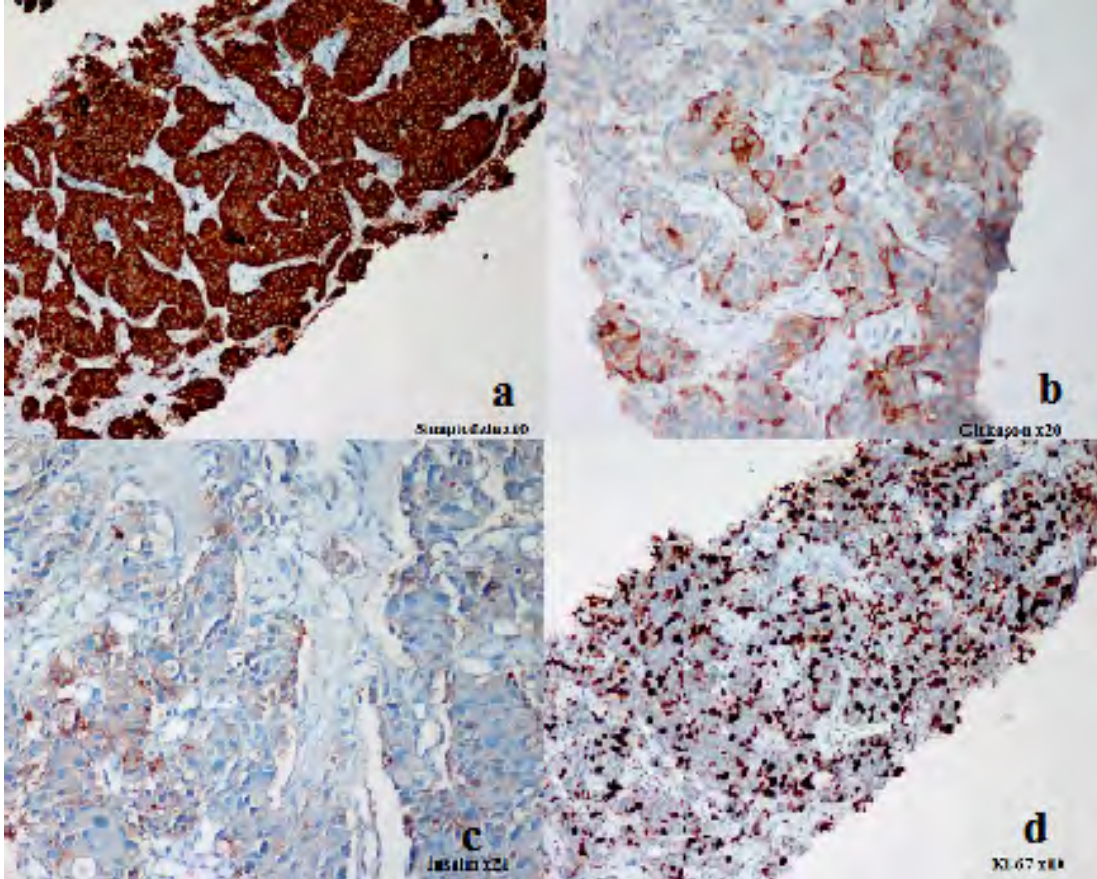
Şekil 4: Pankreas biyopsisi a) sinaptofizin yaygın pozitif, b) Glukagon seyrek soluk pozitif, c) İnsülin seyrek soluk pozitif, d) Ki-67 >%35

Karaciğer Biyopsisi Patoloji Raporu

Tümöral lezyonda Sinaptofizin ile pozitif; Kromogranin ile pozitif; Tripsin ile negatif, İnsülin

ile seyrek soluk pozitif; Glukagon ile seyrek soluk pozitif; Ki-67 ile %35 oranında pozitif sonuç izlendi.

Tanı: Nöroendokrin Karsinom (Şekil 5).



Şekil 5: Karaciğer biyopsisi **a)** sinaptofizin yaygın pozitif, **b)** Glukagon seyrek soluk pozitif, **c)** İnsülin seyrek soluk pozitif, **d)** Ki-67 >%35

Ga68 DOTATATE sonucunda *karaciğerde büyüğü 36x25 mm boyutunda çok yoğun Ga-68 DOTA TATE tutulumu gösteren yaygın kitlesel lezyonlar, pankreas başında 57x44x40 mm boyutunda yoğun Ga-68 DOTA TATE tutulumu gösteren düzensiz sınırlı kitle lezyonu* saptanan hasta genel cerrahi bölümü ile **küçültücü cerrahi** açısından görüşüldü. Hasta operasyona uygun görülmedi. Hastaya

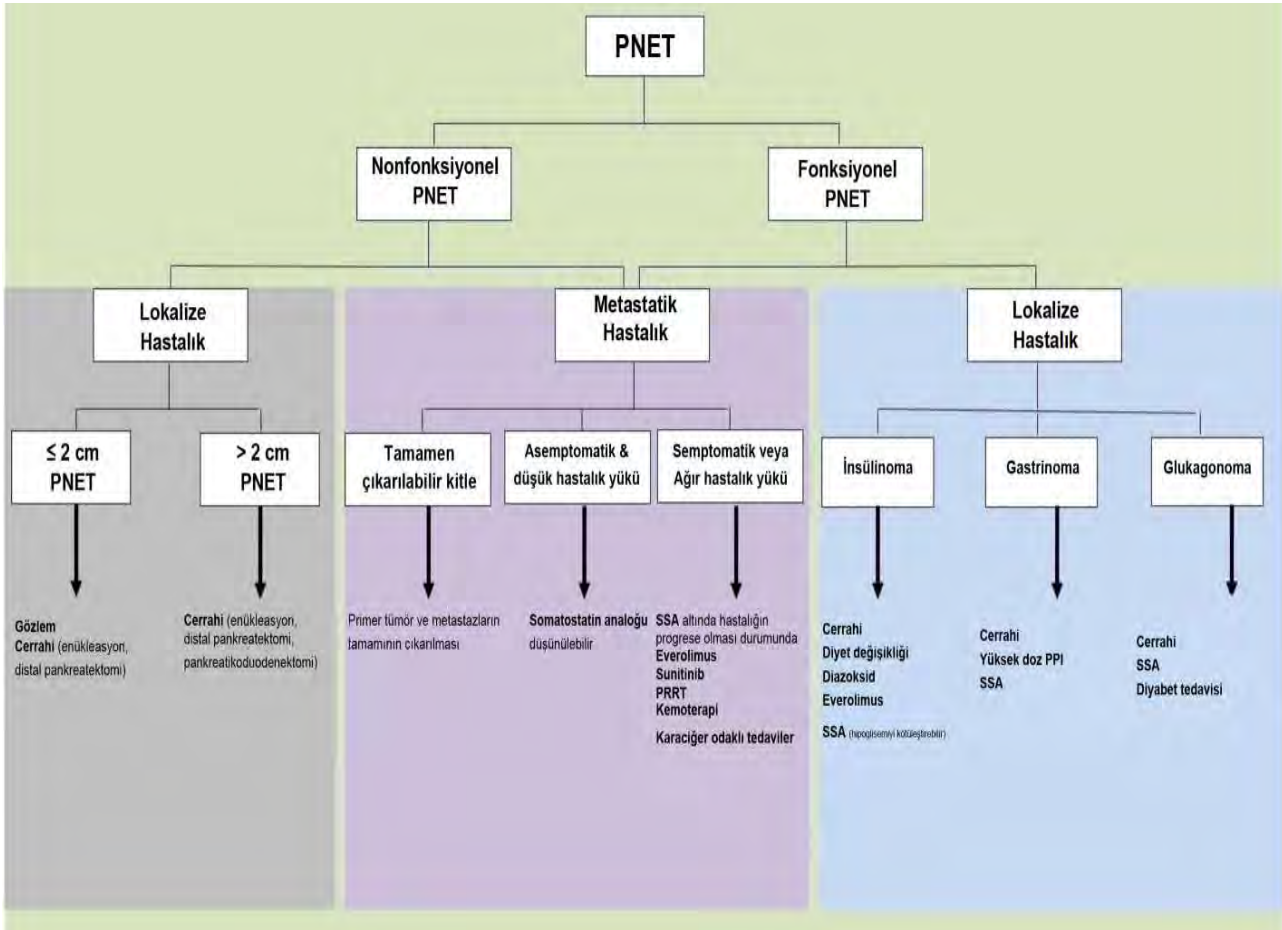
günlük **sandostatin kısa etkili 3x0,1 mg** başlandı. Diazoksid yurt dışından temin edilemedi. Hipoglisemilerinde belirgin bir düzelme gözlenmeyen hasta kemaoterapi verilmesi amacı ile medikal onkoloji bölümüne devir edildi. Hastaya medikal onkoloji bölümünde **Karboplatin+ etoposid** tedavisi uygulandı. Kemoterapi sonrası hastanın hipoglisemileri belirgin şekilde azaldı.

Pankreas Nöroendokrin Tümörler (PNET)

PNET'ler yıllık insidansı 100000'de 1-1,5 olarak bildirilen nadir tümörlerdir. Hormon salgılayıcı özelliklerine göre fonksiyonel veya non-fonksiyonel olarak 2 gruba ayrılırlar. Çoğunluğu (%70-90) non-fonksiyonel tümörler oluşturmaktadır. Non-fonksiyonel pNET'lerin %60-90'ı malign karakterdedir. NET'lerde malign benign ayırımı yapılması sitolojik veya histolojik olarak çok zor olup lokal invazyon veya metastaz varlığına göre malign tanısı konulmaktadır. Fonksiyonel pNET'ler salgıladıkları hormon ve peptidlere bağlı klinik tablolara yol açarken non-fonksiyonel tümörler bası etkisi oluşturacak boyutlara gelene kadar veya metastaz yapana kadar sessiz kalabilirler. Çoğunluğu sporadik olmakla birlikte pNET'lerin çeşitli ailesel sendromlarla (MEN tip 1 sendromu, VHL, nörofibromatozis tip 1, tüberöz skleroz) ilişkili olabileceği her zaman akılda bulundurulmalıdır.

Bu vaka takdiminde tanı anında nonfonksiyonel özellik gösteren ancak takibinde glukagonoma ve sonrasında insülinoma kliniği gözlenen nadir bir pankreas NET vakası sunulmuştur.

Tablo 2. PNET tedavi algoritması



*PNET tedavi algoritması (1 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır)

Kaynaklar

1. Akirov A, Larouche V, Alshehri S, Asa SL, Ezzat S. Treatment Options for Pancreatic Neuroendocrine Tumors. Cancers 2019; 11(6): 828.
2. Batcher E, Madaj P, Gianoukakis AG. Pancreatic Neuroendocrine Tumors. Endocrine Research 2011; 36(1): 35-43.
3. Zandee WT, de Herder WW. The Evolution of Neuroendocrine Tumor Treatment Reflected by ENETS Guidelines. Neuroendocrinology 2018;106(4):357-365.

Multipl Endokrin Neoplazi Sendromu 1



**Özge ÖZER, Göknur YORULMAZ,
Medine Nur KEBAPÇI**

*Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı*



Olgu: 25 yaşında kadın hasta

Şikâyeti: Galaktore

Hikâye: 2003 yılında ilk çocuğunu dünyaya getirdikten iki yıl sonra galaktore şikâyetinin devam etmesi üzerine dış merkeze başvuruyor. Yapılan tetkikler sonucu prolaktin düzeyinin yüksek (100 üzeri) olduğu söylenerek kabergolin tedavisi başlanıyor. Şikâyeti geçiyor. 2005 yılına kadar kabergolini düzensiz olmak üzere kullanıyor ve bu sene ikinci çocuğu da sağ sağlıklı olarak dünyaya geliyor. Sonrasında 2012 yılında kontrol amaçlı Eskişehir Osmangazi Üniversitesi takibine giriyor.

Özgeçmiş: Bilinen kronik hastalık öyküsü yok.

Soygeçmiş: Erkek kardeş → op. paratiroid adenom, pankreasta kitle lezyonu (operasyon öyküsü yok). Baba → op. paratiroid adenomu, mediastende kitle eksizyonu (NET)+kemik metastazı

Fizik Muayane: Genel durum iyi, şuur açık, oryante-koopere, ateş: 36,6 °C, nabız: 72/dk, kan basıncı: 120/60 mmHg, solunum: 17/dk, Diğer fizik muayene bulguları olağandı.

Klinik Seyir: Başvuruda değerleri; prolaktin 55 ng/mL (kabergolin tedavisi altında) ve diğer ön hipofiz hormonları normaldi.

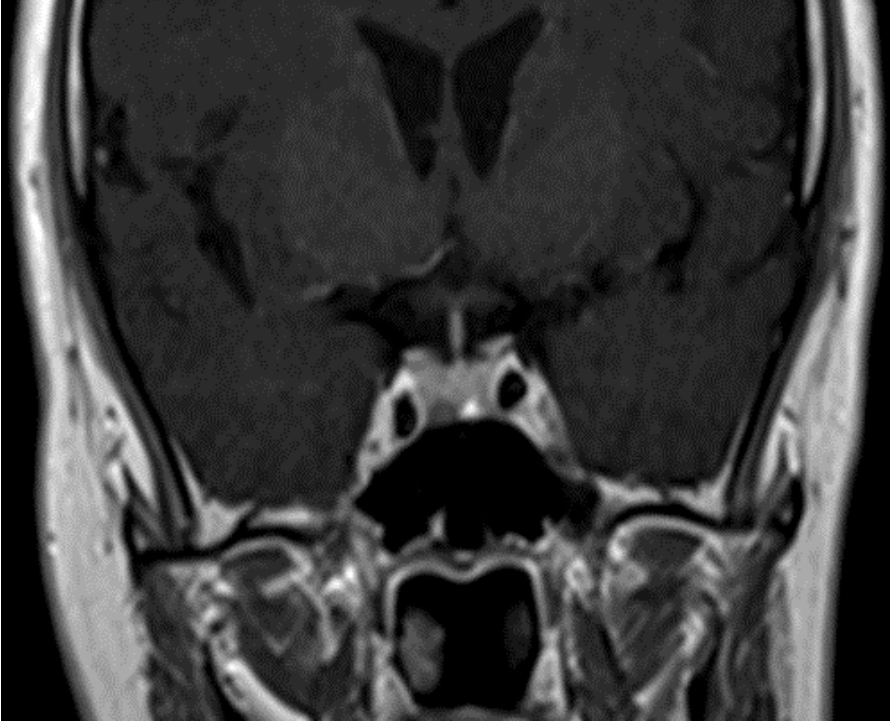
Laboratuvar

Tablo 1. Hormon ve serum biyokimyası

Parametre	Sonuç	Referans aralık
Kalsiyum (mg/dl)	10,5	8,6-10,2
Albümin (g/dl)	3,8	3,5-5,2
Fosfor (mg/dl)	2,52	2,7-4,5
Parathormon (pg/ml)	211	15-65
25-OH vitamin D (nmol/L)	31	25-80
Kreatin (mg/dl)	0,62	0,5-0,9
24 saatlik idrar kalsiyum (mg/gün)	349,5	100-300
Tubuler fosfat reabsorpsiyonu	%69	70> (PHPT için)
Cl/fosfor	40	>35 (PHPT için)

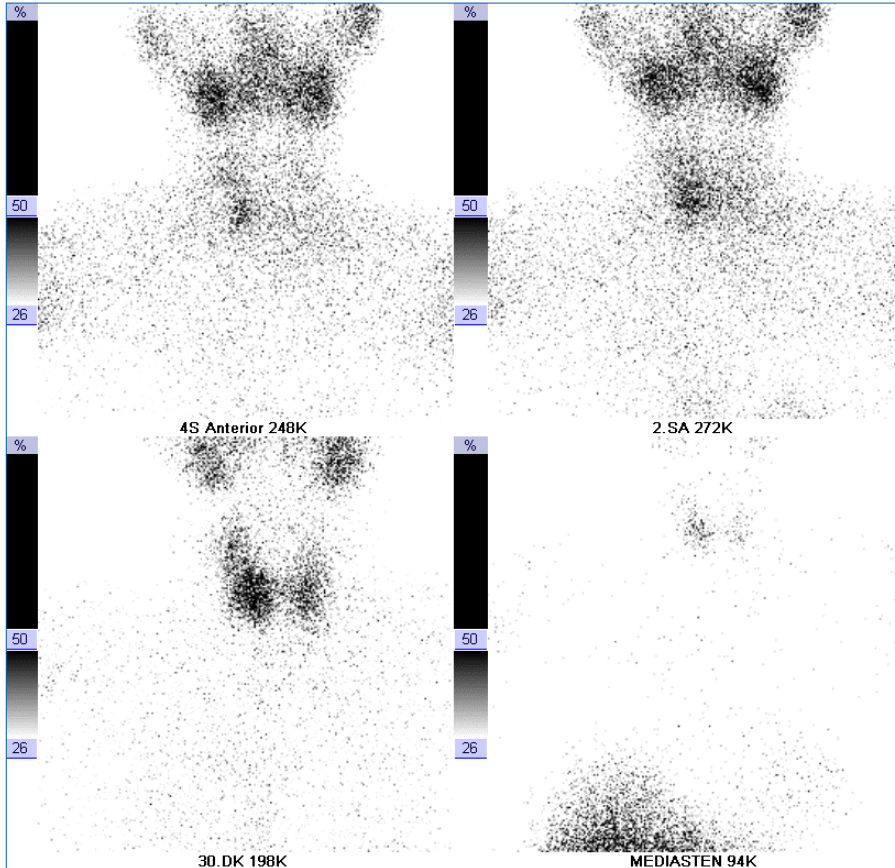
Görüntüleme

- **Hipofiz MR**



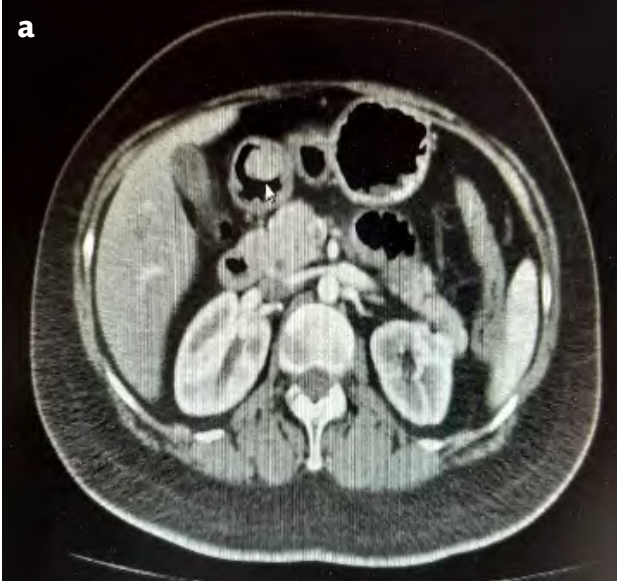
Şekil 1. Hipofiz MR: Hipofiz bezine kıyasla düşük kontrastlanan 3 x 4 mm boyutlarında mikroadenom ile uyumlu alan.

- **Paratiroid Sintigrafisi**



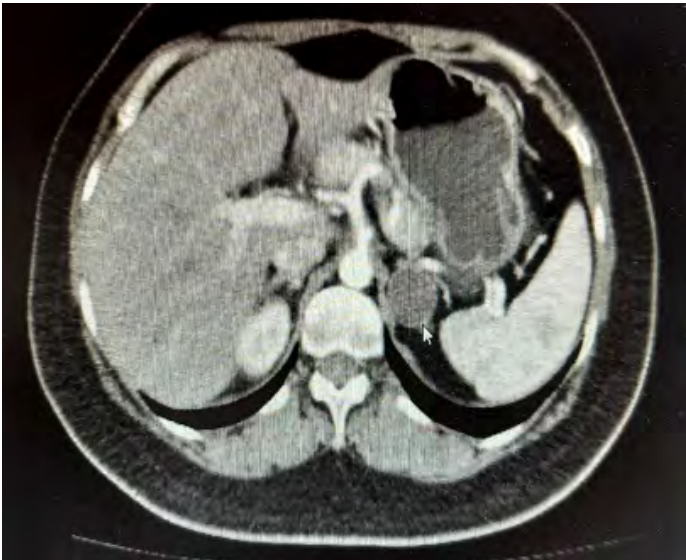
Şekil 2. Sağ tiroid loju inferior kesimde paratiroid adenomu/ hiperplazi? varlığı ile uyumlu bulgular.

- **Abdomen BT**



Şekil 3. **a)** midedeki kitle görünümü. **b)** pankreas baş kesimi düzeyinde yaklaşık 1 cm çapında. **c)** pankreas gövde-kuyruk bileşkesi kesimi yaklaşık 6 mm lezyon görünüm dikkati çekmiştir.

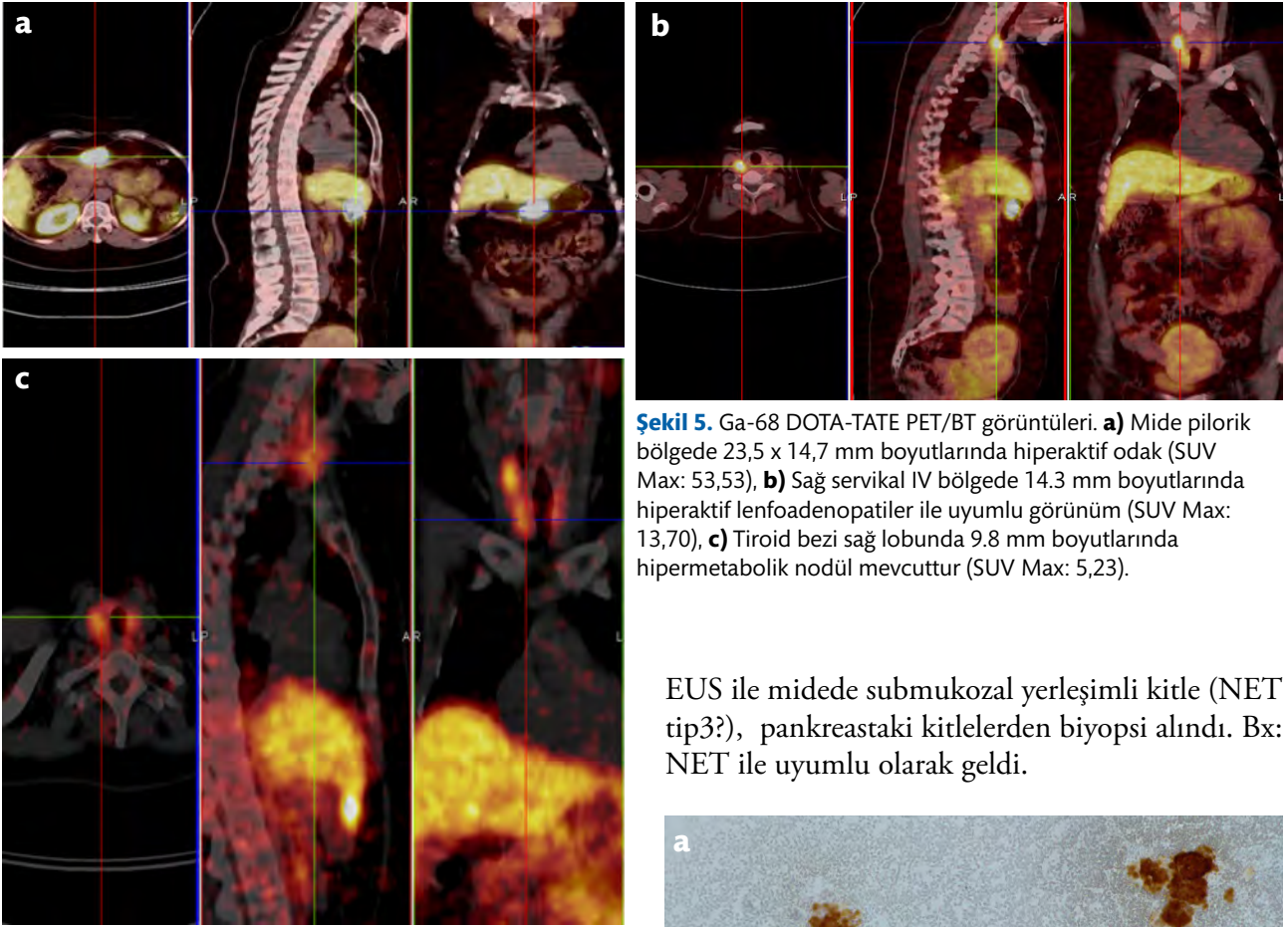
- **Sürrenal BT**



Şekil 4. Sol sürrenal bez gövde kesiminde yaklaşık 26x26 mm kontrastsız incelemede ortalama 8 HU dansitesinde ölçülen adenom lehine görünüm.

Hastanın fonksiyonel değerlendirmesinde nonfonksiyonel sürrenal adenom olarak değerlendirildi.

• Ga-68 DOTA-TATE Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi



Şekil 5. Ga-68 DOTA-TATE PET/BT görüntüleri. **a)** Mide pilorik bölgede 23,5 x 14,7 mm boyutlarında hiperaktif odak (SUV Max: 53,53), **b)** Sağ servikal IV bölgede 14.3 mm boyutlarında hiperaktif lenfoadenopatiler ile uyumlu görünüm (SUV Max: 13,70), **c)** Tiroid bezi sağ lobunda 9.8 mm boyutlarında hipermetabolik nodül mevcuttur (SUV Max: 5,23).

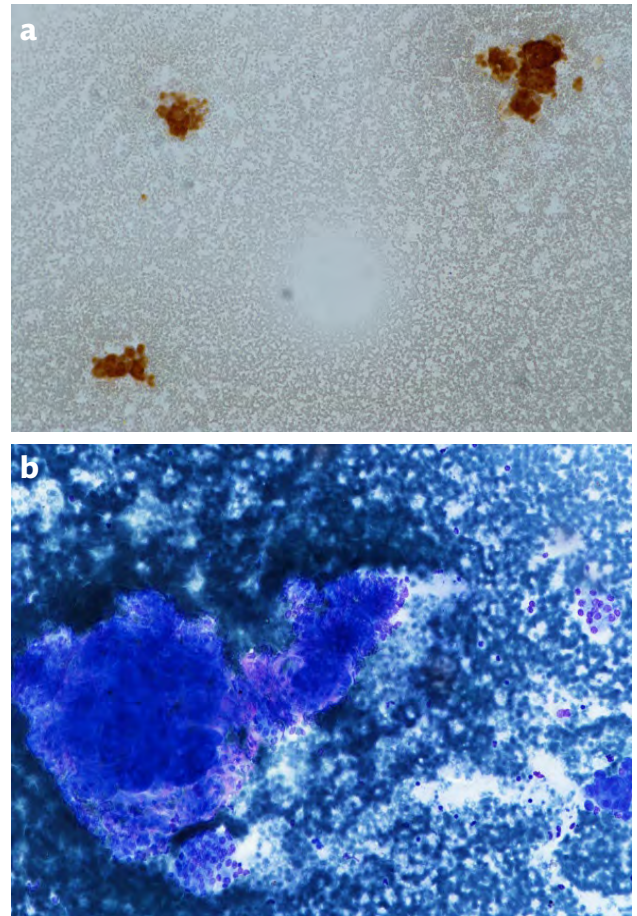
EUS ile midede submukozal yerleşimli kitle (NET tip3?), pankreastaki kitlelerden biyopsi alındı. Bx: NET ile uyumlu olarak geldi.

Tiroid USG: Sağ tiroid lobu üst pol orta kesim ve orta kesim alt pol yerleşimli 24x12mm ve 22x10 mm 2 adet hipoekoik nodül, sol tiroid lobunda 3x3 mm hipoekoik nodül.

Hastadan MEN ön tanısıyla genetik analiz gönderildi. Kandan gastrin, kalsitonin ve kromogranin A düzeylerine bakılıyor. **Kromogranin A: 147,2 ng/mL (0-100), Gastrin düzeyi: 122 (13-115), Kalsitonin: 50,6 pg/mL (0-5)** olarak görüldü. Hastanın mide antrumundanki lezyona yönelik endoskopik biyopsi ve pankreas lezyonlarına yönelik EUS işlemi yapıldı.

Patoloji Sonuçları

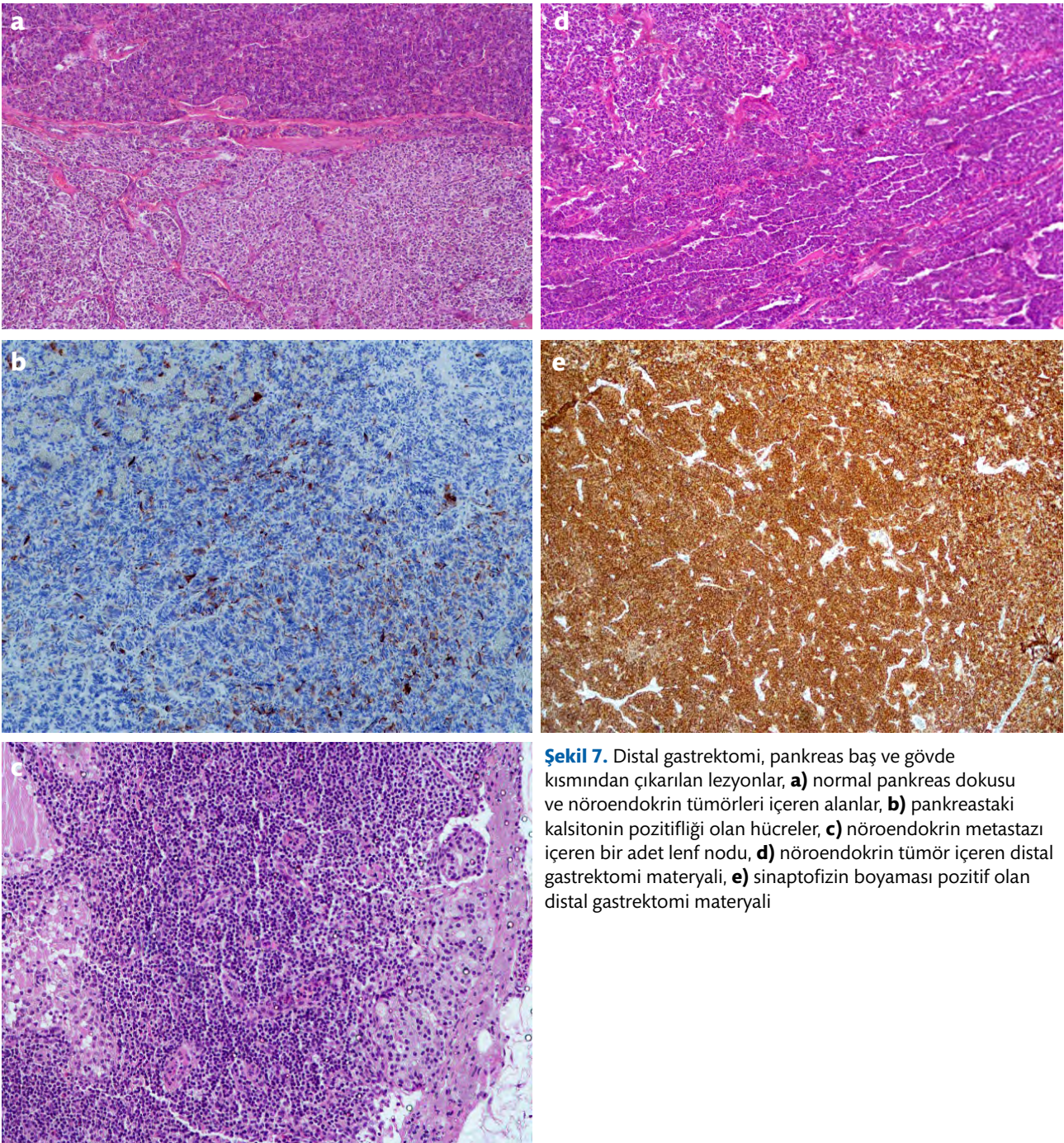
Endoskopik bx: Mikronodüler, lineer ve basit nöroendokrin hücre hiperplazisi, mukozal atrofi, orta-şiddetli kronik aktif gastritis bulguları izlenen fundik ve pilorik tip mide mukozaları, antrum büyük kurvatur ön duvar işaretli gönderilen materyal H.pylori pozitif olarak raporlandı.



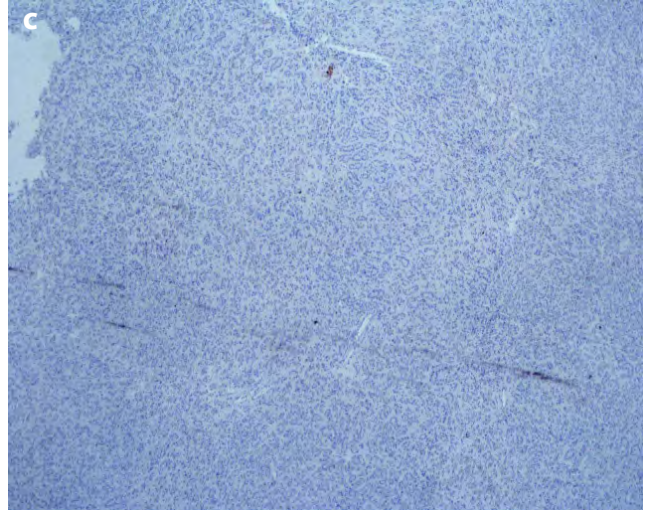
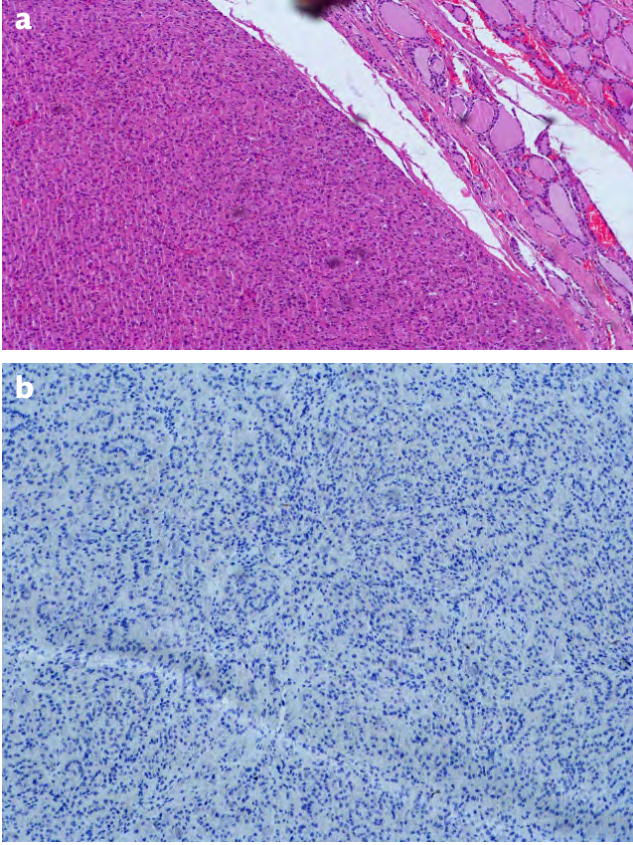
Şekil 6. a) EUS sonucu snaptofizin pozitifliği görülen pankreas sitolojisi, **b)** nöroendokrin tümör açısından şüpheli alan

- Hastanın hiperkalseminin devam etmesi nedeniyle paratiroid operasyonu oldu. Çıkarılan dokular paratiroid hiperplazileri olarak raporlandı.
- Daha sonra mideye ve pankreasa yönelik op. Yapıldı. Distal gastrektomi NET grade 2, pankreas gövde ve kuyruk kısmından gönderilen materyaller NET grade 1 geldi.
- Post-op gönderilen kalsitonin <2 olarak görüldü.
- Tiroid sağdaki nodülün TİİAB foliküler neoplazi şüphesi içermesi üzerine de total tiroidektomite yönlendirildi. Patoloji; follüküler adenom olarak geldi.

Patoloji Sonuçları



Şekil 7. Distal gastrektomi, pankreas baş ve gövde kısmından çıkarılan lezyonlar, **a)** normal pankreas dokusu ve nöroendokrin tümörleri içeren alanlar, **b)** pankreastaki kalsitonin pozitifliği olan hücreler, **c)** nöroendokrin metastazı içeren bir adet lenf nodu, **d)** nöroendokrin tümör içeren distal gastrektomi materyali, **e)** sinaptofizin boyaması pozitif olan distal gastrektomi materyali

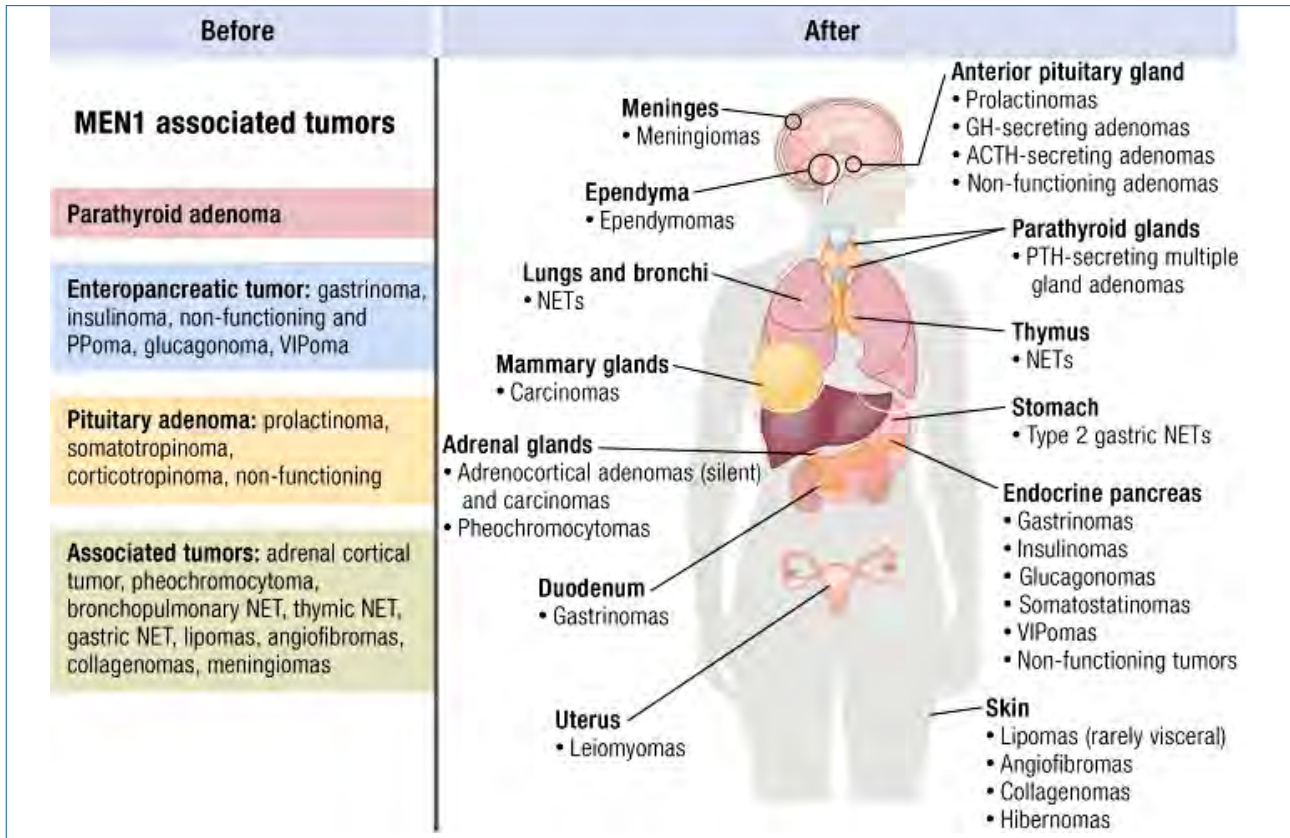


Şekil 8. Total tiroidektomi materyali. **a)** normal trioid alanı ve folliküler adenom olan hücreler, **b)** sinoptofizin negatif boyanması, **c)** kalsitonin negatif boyanması

- **Genetik analiz:** MEN1 gen mutasyonu saptandı
- Postoperatif kontrollerinde hiperkalseminin düzeldiği görüldü.
- Distal gastrektomi ve pankreastaki kitlelerin eksizyonu sonrası ikinci aydaki Ga-68 DOTA-TATE PET/BT görüntülemesinde sağ tiroid lobunda artmış aktivite tutulumu (SUVmax:8) olarak görüldü.
- Tiroidektomi sonrası yapılan Ga-68 DOTA-TATE PET/BT görüntülemesinde; uterus fundus büyük boyutlarda artmış aktivite tutulumu izlenmiştir, myom uteri? Olarak raporlandı.
- **Sonuç** → Medikal tedavi ile izlem
Levotroksin (1x 100 mcg)
Kabergolin (haftada iki gün 1 mg)
Kalsiyum karbonat ve vitamin D3
→Myom açısından kadın doğum hastalıkları bölüm takibinde.

Multiple Endokrin Neoplazi Sendromu 1

- Çoklu endokrin tümörler yani “multipl endokrin neoplaziler” (MEN) iki veya daha fazla endokrin bezde hormon üreten tümörle karakterize, nadir görülen, çoğunluğu otozomal dominant kalıtılan hastalıklar olmakla birlikte sporadik de görülebilmektedir.
- MEN1, paratiroid bezlerinin (hastaların büyük çoğunluğunda 50 yaşına kadar görülür), ön hipofiz bezinin ve enteropankreatik endokrin hücrelerinin tümörlerine yatkınlık vardır.
- Hiperparatiroidizm olguların yaklaşık %95’inde, pankreatik tümörler %41’inde, hipofizer adenomlar ise hastaların %30’unda ortaya çıkmaktadır. Bununla birlikte geniş bir klinik spektrumu vardır (Şekil 9).
- MEN 1 geni 11. kromozomun uzun kolunda (11q13) lokalizedi.
- Hiperparatiroidizm veya hipergastrinemi ile başvuran hastalar dikkatli bir şekilde aile hikâyesi açısından sorgulanmalıdır.
- MEN 1 saptanırsa hastanın ailesine genetik danışmanlık yapılır ve genetik testler uygulanır.
- Ailede MEN1 gen mutasyonu saptanan hastalara çocukluktan itibaren hayat boyunca yılda bir kez biyokimyasal testler uygulanması önerilir.
- MEN 1’li ailelerde yapılan çalışmalarda hiperparatiroidizmin 8 yaşında bile görülebileceğini ortaya koymuştur.
- Pankreas nöroendokrin tümörleri (pNET’ler), tüm pankreas neoplazmalarının yaklaşık %1-2’sini oluşturan nadir bir kanser grubudur. pNET’lerin yaklaşık %10’u, MEN1 gibi endokrin tümör sendromlarında ortaya çıkar.



Şekil 9. MEN1 ile ilişkili tümörler [3]

Kaynaklar

1. Thakker RV, et al., Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). J Clin Endocrinol Metab, 2012. 97(9): p. 2990-3011.
2. Thompson R and Landry CS. Multiple endocrine neoplasia 1: a broad overview. Therapeutic advances in chronic disease, 2021. 12: p. 20406223211035288.
3. Brandi ML, et al. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1: Latest Insights. Endocr Rev, 2021. 42(2): p. 133-170.
4. Marini F, et al. Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms in Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. Int J Mol Sci, 2021. 22(8).

46,XY Cinsiyet Gelişim Bozukluğu: Bir Olgu Sunumu



**Filiz Mercan SARIDAŞ¹, Şebnem ÖZEMRİ SAĞ²
Soner CANDER¹, Özen ÖZ GÜL¹**

¹Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Bursa

²Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Bursa



Olgu: 19 yaş kadın hasta, bekâr, üniversite öğrencisi

Anamnez: Daha öncesine ait bilinen sistemik hastalık öyküsü olmayan hasta 15 yaşında iken primer amenore nedeniyle dış merkez kadın hastalıkları ve doğum polikliniğine başvurmuş. Hastanın burada yapılan pelvik ultrasonografisinde uterus ve overler izlenmeyerek sağ inguinalde 19x13x16 mm, sol inguinalde 14x13x19 mm izoekoik lezyonlar saptanması üzerine endokrinolojiye refere edilmiş. Ancak ailesi sosyal kaygılarla hastaya ileri tetkik yaptırmamış. 4 yıl sonra halen adet göremeyen hasta bulunduğu şehirde endokrinoloji polikliniğine başvurmuş. İleri tetkik amaçlı tarafımıza yönlendirilmiş.

Özgeçmiş: Özellik yok.

Soygeçmiş: Bir kız kardeş, 6 yaşında iken inguinal herni operasyonu geçirmiş (testis yapısı); diğer kız kardeş, sağlıklı.

Anne ve baba arasında akrabalık mevcut (2.derece kuzen)

Fizik Muayene: Boy: 175 cm Kilo: 63 kg BKİ: 20,5 kg/m²

Dış genitalya kadın fenotipinde, labiumlar ve kör vajen mevcut. Kılınma: aksiller bölgede yok, pubik bölge Tanner evre 2. Meme gelişimi yok; Tanner evre1.

Laboratuvar

Hastanın başvuru esnasındaki laboratuvar değerleri Tablo 1’de görülmektedir.

Tablo 1. Başvurudaki laboratuvar değerleri

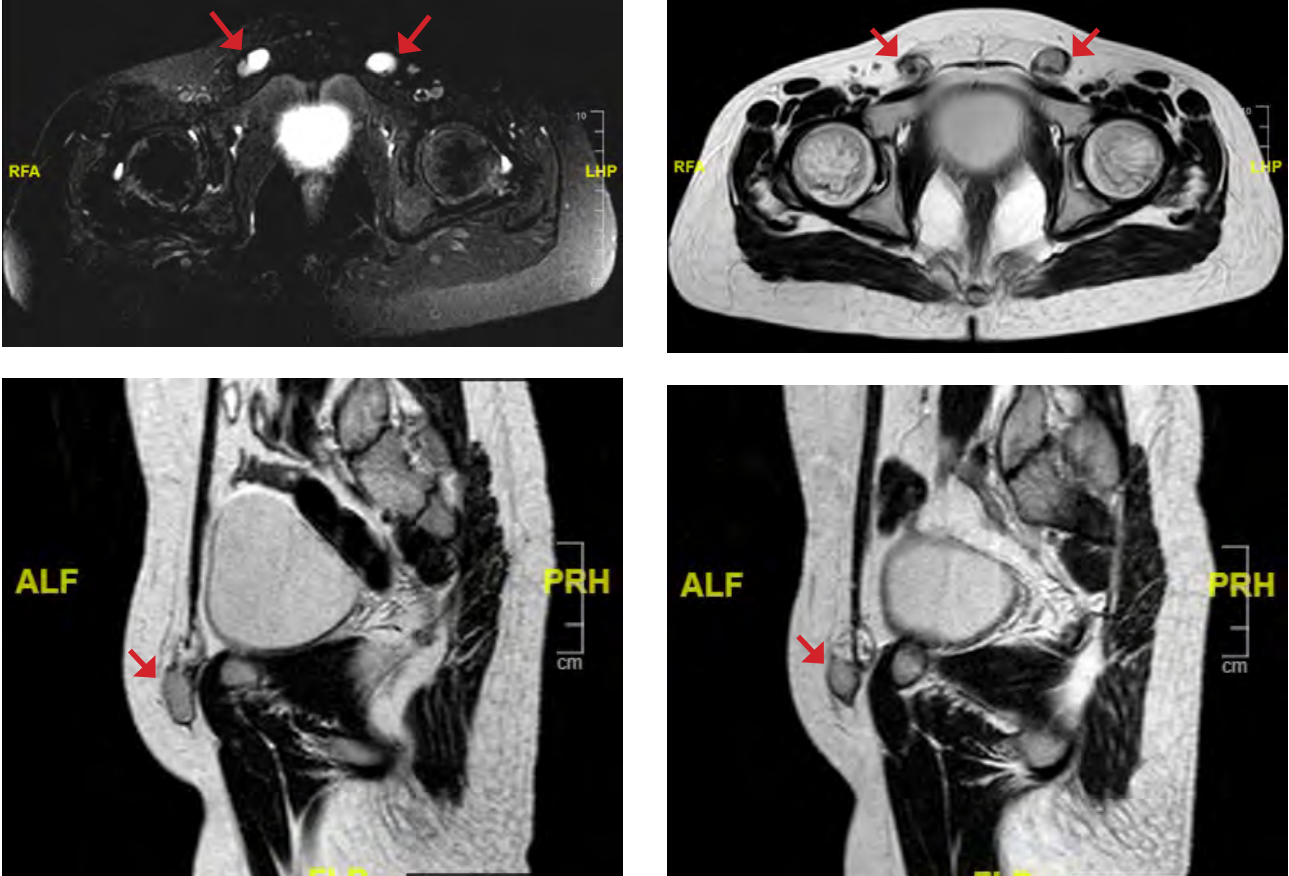
Tetkik (birim)	Sonuç	Normal aralık
FSH (IU/L)	13,96	0,95-11,95
LH (IU/L)	22,03	0,57-12,07
Estradiol (ng/L)	<10	11-44
T (mcg/L)	0,19	2,4-8,7
DHT (pcg/mL)	73,21	250-1000
A (ng/mL)	0,64	0,3-3,3
17 OH P (ng/mL)	1,56	0,2-2,3
DHEAS (mcg/dL)	364,6	134,2-407,4
TSH (mU/L)	1,4	0,35-4,94
sT4 (ng/dL)	1	0,7-1,48
Beta HCG (IU/L)	<1,2	0.1-5
Prolaktin (mcg/L)	5,5	1,2-29,93
ACTH (ng/L)	22,9	5-46
Kortizol (mcg/dL)	10,2	3,7-19,4
AMH (ng/mL)	90,7	1,3-14,8

FSH: Folikül Stimulan Hormon, LH: Luteinize Hormon, T: Total testosteron, DHT: Dihidrotestosteron, A: Androstenodion, 17 OH P: 17 OH progesteron, DHEAS: Dehidroepiandrostenodion sülfat, TSH: Tiroid Stimulan Hormon, sT4: Tiroksin, HCG: Human Corionic Gonadotropin, ACTH: Adrenokortikotropik hormon, AMH: Anti Mülleryan Hormon

Görüntüleme Tetkikleri

Suprapubik Pelvik Ultrasonografi: Sağ inguinal bölgede 24x11x11 mm, sol inguinal bölgede 23x12x12 mm olarak ölçülen cilt altı yağ dokusu içerisinde iki adet testis dokusu ile uyumlu görünüm. Bilateral overler ve uterus demonstre edilemedi.

Kontrastlı Pelvik Manyetik Rezonans (MR): Uterus ve overler izlenmedi. Her iki inguinal kanalda simetrik görünümde büyüğü yaklaşık 2 cm çapında periferinden boyanan alanlar (Şekil 1).



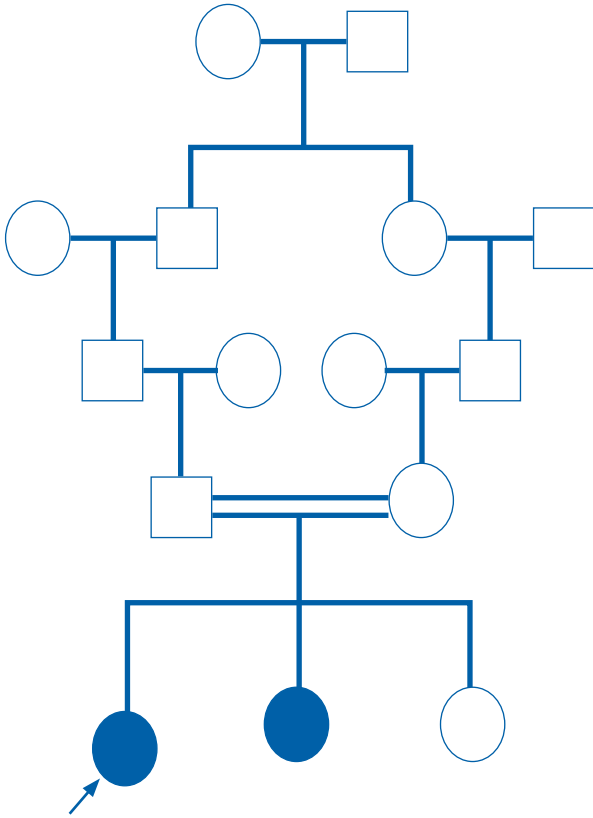
Şekil 1: İnmemiş testisler (Kontrastlı pelvik MR; aksiyal ve sagittal kesitler, kırmızı oklar)

Genetik Analizde

Kromozom analizi 46,XY ve FISH (Fluorescence in situ Hybridisation) yöntemi ile SRY pozitif saptandı. Hastaya yapılan klinik ekzom analizi sonucunda klinik ile ilişkili olarak Luteinizing hormone / choriogonadotropin receptor (LHCGR) geninde p.Phe621Leu (c.1863T>A) heterozigot varyant ve LHCGR geninde p.Tyr623* (c.1869T>A) heterozigot varyant saptanmıştır. Varyantın hastada konfirmasyonu ve ailesinde segregasyonun belirlenmesi için sanger dizileme ile analizi önerilmiştir. LHCGR gen sekans analizinde de LHCGR p.Phe621Leu (c.1863T>A) Heterozigot LHCGR p.Tyr623* (c.1869T>A) Heterozigot mutasyon saptandı.

Anne ve babada akrabalık olan (Şekil 2) ailede, diğer aile fertlerine de genetik analiz yapıldı. Aynı mutasyon baba ve 46,XY karyotipli kız kardeşte de saptandı. Annede bu mutasyonlar saptanmazken 46,XX kardeşte test sonuçlandırılmadı.

Primer amenore ile başvuran hastanın yapılan fizik muayenesinde sekonder seks karakterlerinin gelişmediği görüldü. Laboratuvar tetkiklerinde beta-hCG, prolaktin ve tiroid fonksiyon testleri normal saptandı. FSH sınırda yüksek, LH belirgin yüksek, total testosteron ve dihidrotestosteron düşük, androstenedion normal, AMH yüksek olduğu görüldü.



Şekil 2: Pedigri analizi

Bunun üzerine iç genital organların değerlendirilmesi için yapılan ultrasonografi ve sonrasında yapılan pelvik MR görüntüleme uterus ve overlerin olmadığı ve her iki inguinal kanalda testis yapısı olduğu görüldü. Bu aşamada hastaya karyotip analizi yapıldı. Karyotip analiz sonucu 46,XY ve FISH analizinde SRY pozitif saptandı. Hastamızda 46,XY cinsiyet gelişim bozukluğu (CGB) düşünüldü. 46,XY CGB'den gonadal disgenezi ve testosteron sentez ya da etkisindeki defektler ön tanı listesine alındı. Serum testosteron seviyesi düşük saptanan hastada ayırıcı tanı için hCG stimülasyon testi yapıldı (Tablo 2) ve testosteron ve androstenedion seviyelerinde artış saptanmadı.

Tablo 2. hCG stimülasyon testi

Zaman	T (mcg/L)	A (ng/mL)	B-hCG (IU/L)
Bazal	0,21	0,64	<1,2
72.saat	0,21	0,86	23,02

T: Testosteron, A: Androstenedion

Testosteron seviyesi düşük olması, hCG stimülasyonuna yanıt alınamaması nedeni ile testosteron etki kusurlarından androjen duyarsızlık sendromu ve bu testlere ek olarak T/DHT oranının düşük olması nedeniyle testosteron sentez kusurlarından 5 alfa redüktaz 2 eksikliği tanıları ekarte edildi. Steroid öncüllerinin ve 17OH progesteron seviyelerinin normal olması; hipokortizolemi klinik ve laboratuvar bulgularının olmaması nedeniyle steroid sentez bozuklukları tanılarından uzaklaşıldı. Testosteron sentez kusurlarından olan LHCG reseptör bozuklukları açısından LHCGR genini de içeren klinik ekzom dizi analizi yapıldı. İnmemiş testislere yönelik üroloji konsültasyonu sonrası bilateral orşiektomi yapıldı. Sağ ve sol orşiektomi materyalinden sertoli hücreleri ile döşeli atrofik görünümde seminifer tübül yapılarına sahip testis dokusu saptandı. Leydig hücreleri görülemedi. İmmünohistokimyasal boyamasında PLAP (placental like alkaline phosphatase) negatif saptandı. Histopatoloji ile de doğrulandıktan sonra kadın dış genitelyaya sahip 46,XY karyotipli cinsiyet gelişim bozukluğu olan olgumuzda mevcut klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgularla Leydig hücre hipoplazisi tip 1 tanısı konuldu. Plastik cerrahi konsültasyonu sonrası hastaya kör vajene yönelik vajinoplasti önerildi ancak hasta şu an için bu tedaviyi kabul etmedi.

Sekonder seks karakterlerinin gelişiminin sağlanması için hastaya günlük 100 mcg salınımlı transdermal estradiol replasmanı başlandı. Son tetkiklerinde estradiol düzeyi için hedef seviyeye ulaşıldı (Estradiol: 91 ng/L). Hastanın meme gelişimi ve aksiller ve pubik kıllanması sağlandı. Tanısı, kromozom analizi, gonad ve iç genital organları ile fertilité ile ilgili durumu psikiyatrist eşliğinde hastaya anlatıldı. LHCGR genetik bozukluğuna yönelik yapılan gen analizinin tanı koydurucu olmaması nedeniyle muhtemel tanımlanmamış gen defektlerinin tespiti için analizi devam etmektedir. Ailede klinik olarak etkilenen iki kardeş için duo-WES (tüm ekzom dizi analizi) planlandı.

Leydig Hücre Hipoplazisi

Nadir bir otozomal resesif geçişli 46,XY cinsiyet gelişim bozukluğudur. LHCGR genindeki mutasyonlar sonucu Leydig hücrelerindeki LHCGR'nin dolaşımdaki LH'a yanıt verememesi sonucu gelişir. Başlıca iki tipi bulunmaktadır:

Leydig hücre hipoplazisi tip 1 (aplazisi); ağır formlar

Leydig hücre hipoplazisi tip 2; mikropenis ve hipospadias gibi virilizasyon eksikliği ile seyreden daha hafif formları.

Leydig Hücre Hipoplazisi Tip 1 (aplazisi):

- Fenotip dişi, kız olarak yetişir.
- Yenidoğan ve çocukluk döneminde genellikle tanı alamazlar.
- Puberte döneminde memelerinin büyümemesi ve amenore yakınması ile başvururlar, zayıfta olsa pubik kıllanma vardır.
- Sertoli hücreleri normal olduğu ve AMH sentezleyebildikleri için mülleriye yapıları yoktur.
- Testisler skrotuma inmemiştir ve hacimleri normalden hafif küçüktür.
- Seminifer tübüller korunmuştur ancak olgun Leydig hücreleri yoktur.
- Epididimis ve vas deferens rudimenterdir.

Laboratuvar bulguları:

- FSH normal/yüksek
- LH düzeyi çok yüksek
- Bazal testosteron ve hCG uyarısı sonrası testosteron çok düşük
- Testosteron sentez basamaklarında yer alan öncül maddelerin hiç birinde artış yoktur.

Leydig Hücre Hipoplazisi Tip 2:

- Testosteron kısmende olsa sentezlenebilmekte, bozukluğun derecesine bağlı olarak mikropenis, hipospadias gibi yetersiz virilizasyon bulguları görülür.
- Testisler inmemiş veya yerindedir.
- Testis hacimleri beklenenden daha düşüktür. Ancak testis hacmini oluşturan ana yapılar seminifer tübüller olduğu için bu bulgu belirgin değildir veya gözden kaçabilir.
- Pubertal dönemde testis hacmi artar ancak penis büyümesi ileri derecede yetersizdir.
- Jinekomasti görülmez.

Laboratuvar bulguları:

- LH yüksek.
- Bazal testosteron yaşlarına göre düşüktür.
- Etkilenme derecesine bağlı olarak hCG testine yetersiz testosteron yanıtı alınır.

Tedavi

- Cerrahi tedavi (Gonadektomi)
 - Vajinoplasti / Vajinal dilatasyon
 - Östrojen tedavisi
 - Psikolojik destek
-
- ❖ Disgenetik gonadlarda germ hücrelerinin neoplastik transformasyonu 46,XY CGB hastalarının %20-30'unda meydana gelebildiğinden tanı konulduğunda gonadektomi yapılması önerilmektedir.
 - ❖ Cinsel olarak aktif bir yaşa geldiğinde bu olgulara genital inceleme yapılmalı ve gerekiyorsa vajinal dilatasyon uygulamasına başlanmalıdır. Vajinal dilatörlerin başarısız olduğu veya vajen yapısının iyi gelişmediği durumlarda vajinoplasti yapılmalıdır.
 - ❖ Östrojen tedavisinde ilk tercih transdermal östrojen olmalıdır. Erişkin doz 50-100 mcg/24 saat haftada 2 kez transdermal patch uygulamadır. Hepatik ilk geçiş etkisinin ve trombojenik etkisinin daha az olması, lipid profili üzerinde daha iyi sonuçlarının olması transdermal preparatın avantajlarıdır.
 - ❖ Profesyonel genetik danışmanlık ve psikososyal destek bu hastalarda önem arz etmektedir. Gonad yapıları ve karyotipleri ile bilgilendirmenin ortalama 15 yaş civarında yapılması önerilmektedir. Açıklama dikkatli ve yaşa uygun yapılmalı ve testis varlığı, uterus yokluğu, infertilite ve cinsel işlev konusunda hastaya ve ebeveynlere bilgi verilmelidir.
 - ❖ Cinsiyet gelişim bozuklukları etik ve sosyal yönleri ön planda olan tanı, takip ve tedavi aşamasında multidisipliner bir yaklaşımla ele alınmaları önem arz eden durumlardır.
 - ❖ Primer amenore ile başvuran olgularda ayrıntılı anamnez, sekonder seks karakterlerinin değerlendirilmesi sonrası beta hCG ölçümü, FSH, prolaktin ve tiroid fonksiyon testleri ilk basamak testler olmalıdır.
 - ❖ Kadın dış genitalyaya sahip bir cinsiyet gelişim bozukluğu olgusunda, uterus varlığının değerlendirilmesi ve sonrasında yapılan karyotip analizi tanıya gidişte major basamakları oluşturmaktadır.
 - ❖ Testosteron etki ve sentez defektlerinin değerlendirilmesi ve ayırıcı tanısında bazal ve/veya hCG stimülasyon testi sonrası ölçülen testosteron düzeyi önemini korumaktadır.
 - ❖ Leydig hücre hipoplazisi/aplazisi vakalarında LH düzeylerinde FSH'a göre belirgin yükseklik olması ve hCG stimülasyonuna testosteron yanıtı olmaması dikkat çekilmesi gereken noktalaradır.
 - ❖ Cinsiyet gelişim bozukluklarının %50'ye yakınında halen tanımlanmamış genetik defektlerin olduğu bilinmektedir.

Kaynaklar

1. Massanyi EZ, Dicarolo HN, Migeon CJ, Gearhart JP. Review and management of 46,XY disorders of sex development. *J Pediatr Urol.* 2013 Jun;9(3):368-79. doi: 10.1016/j.jpuro.2012.12.002. Epub 2012 Dec 29. PMID: 23276787.
2. Çömlek FÖ, Yıldız R, Seyrek F, Tütüncüler F. Leydig cell hypoplasia type 1 diagnosed in early childhood with inactivating mutation in LHCGR gene. *Oxf Med Case Reports.* 2021 Apr 28;2021(4):omab015. doi: 10.1093/omcr/omab015. PMID: 33948188; PMCID: PMC8081017.
3. Jahan S, Abul Hasanat M, Alam F, Fariduddin M, Tofail T. Leydig cell hypoplasia: a unique paradox in the diagnosis of 46,xy disorders of sex development. *AACE Clin Case Rep.* 2020 May 11;6(3):e117-e122. doi: 10.4158/ACCR-2019-0152. PMID: 32524024; PMCID: PMC7282282.
4. Wisniewski AB, Batista RL, Costa EMF, Finlayson C, Sircili MHP, Dénes FT, Domenice S, Mendonca BB. Management of 46,XY Differences/Disorders of Sex Development (DSD) Throughout Life. *Endocr Rev.* 2019 Dec 1;40(6):1547-1572. doi: 10.1210/er.2019-00049. PMID: 31365064.
5. Ahmed SF, Achermann J, Alderson J, Crouch NS, Elford S, Hughes IA, Krone N, McGowan R, Mushtaq T, O'Toole S, Perry L, Rodie ME, Skae M, Turner HE. Society for Endocrinology UK Guidance on the initial evaluation of a suspected difference or disorder of sex development (Revised 2021). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2021 Dec;95(6):818-840. doi: 10.1111/cen.14528. Epub 2021 Jun 22. PMID: 34031907.

Sekonder Hipogonadizmi Olan Erkek Olguda İnfertilitenin Beklenmeyen Nedeni



Eldeniz YUNUSOV, Mehmet Muhittin YALÇIN

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara



Olgu: 39 yaş erkek hasta, evli, iş makinesi tamircisi, Ankara doğumlu, Ankara'da yaşıyor

Şikâyeti: Baş ağrısı, Sağ gözde bulanık görme, Libido kaybı, Çocuk sahibi olamama

Hikâye: Sağ gözde görme kaybı, baş ağrısı ve libido azalması nedeniyle 5 yıl önce tetkik edilen hastanın hipofiz bezinde 45x28x40 mm adenom saptanmış. Fonksiyonel olmayan hipofizer makroadenom tanısı ile transsfenoidal hipofiz cerrahisi yapılmış. Cerrahi sonrası şikayetleri azalmış ve hipofizer hormon replasmanı ihtiyacı olmamış. Bu süreçte takiplerine devam etmemiş. Hasta son 3 yıldır tekrar başlayan, şiddeti giderek artan, zonklayıcı karakterde baş ağrısı, sağ gözde ilerleyici görme kaybı, libido azlığı, zaman zaman ereksiyon sorunu ve 12 yıldır evli olmasına rağmen çocuk sahibi olamama şikayetleri ile kliniğimize başvurdu.

Özgeçmiş: Bilinen başka hastalığı yoktu

İlaçlar: Düzenli kullandığı ilaç yoktu

Alışkanlıkları: Sigara, alkol kullanımı yoktu

Soygeçmiş: Anne, Baba sağlıklı, akrabalık yok, 1 erkek kardeş sağlıklı

Fizik Muayane: Genel durum iyi, şuur açık, oryante-koopere, ateş: 36,8°C, nabız: 82/dk, kan

basıncı: 125/80 mmHg, solunum: 16/dk, boy:161 cm, kilo: 71 kg, BMI: 27,4 kg/m², kulaç uzunluğu: 162 cm, üst/alt vücut oranı 0.85, önikoid vücut yapısı yok, sekonder seks karakterleri gelişmiş, sağ görme alanında anopsi, bilateral jinekomasti (sol ~3 cm, sağ ~2 cm), penis uzunluğu: 8 cm, bilateral testisler ~2 ml, ele gelen kitle yoktu. Diğer fiziki muayene bulguları normal saptandı.

Laboratuvar

LH-	1,50 IU/L (0,80-7,60)
FSH-	4,60 IU/L (0,70-11,0)
Total Testosteron-	36 ng/dL (262-1593)
Total Testosteron (kontrol)-	21 ng/dL
Prolaktin-	12,4 ng/mL
Estradiol (E2)-	<5 pg/ml (11-44)
TFT: Ötiroid	
ACTH-	33,3 pg/mL
Kortizol (sabah)-	14,9 µg/dL
1mg DST sonrası kortizol-	1,1 µg/dL
İGF-1-	101,7 ng/mL (53,3-215)

Karaciğer, böbrek ve diğer laboratuvar sonuçları normal sınırlar içerisinde idi.

Görüntüleme

Hipofiz MR: Sellayı dolduran suprasellar sisterni oblitere eden, İnfindibulumu ve Optik kiazmayı inferiordan basılayan, Bilateral ICA kavernözal segmentlerini laterale doğru iten, İV. kontrast madde enjeksiyonu sonrası periferinde heterojen kontrastlanma, santralde operasyona sekonder yağ içerikli materyalin izlendiği, 37x32x28 mm boyutlarında heterojen yapıda rezidü/nüks lezyon

Meme US: Her iki meme dokusunda sağda 25x13 mm, solda 34x12 mm boyutlarında fibroglandüler meme dokusu saptandı.

Skrotal USG: Her iki testis skrotumda izlenmiş olup boyutları normalden küçük izlendi. (sağ testis; 1.6 mL, sol testis; 1.4 mL).

Spermioqram incelemesi 15 gün ara ile iki defa değerlendirildi ancak hücre görülmedi. (azospermi)

Tartışma

Non-fonksiyone hipofiz adenomu düşünülerek hastanemizde transsfenoidal hipofiz cerrahi

yapıldı. İkinci cerrahiden sonra da hala 24x25x20 mm'lik rezidü hipofiz kitlesi vardı.

Hastamızın operasyon sonrası kontrollerinde baş ağrısı ve görmede azalma şikayetleri geriledi, fakat libido kaybı ve azospermi devam etmekte idi. Laboratuvarında gonad aksı dışında, diğer hipofiz akslarında eksiklik görülmedi. Hastamızın şikayetlerinin postpubertal dönemde başlamış olması, diğer sekonder hipogonadizmi düşündürecek fizik muayene ve laboratuvar bulgularının olmaması nedeniyle hipofizer kitle veya geçirilmiş hipofiz cerrahisine sekonder hipogonadizm düşünüldü. Hastanın fertilitate istemi olması nedeniyle, insan koryonik gonadotropin (hCG) (1500 ünite, 3 gün/hafta) başlandı. 3 ay sonra testis hacminin hala çok küçük ve testosteron seviyelerinin düşük olması nedeniyle hCG dozu 3 gün/hafta 3000 üniteye çıkarıldı ve 3 gün/hafta insan menopozal gonadotropin (hMG) 75 µg eklendi. Sperm üretiminde ve testis boyutunda herhangi bir gelişme olmaması nedeniyle 3 ay sonra hMG tedavisi 3 gün/hafta 150 µg'ye çıkarıldı. 9 ay hCG 3 gün/hafta 3000 ünite, hMG 3 gün/hafta 150 µg (toplam tedavi süresi 15 ay) rağmen tedaviye cevap alınamadı (Tablo 1).

Tablo 1.

	İlk hipofiz operasyonundan önce	İkinci hipofiz operasyonundan önce	Gonadotropin tedavisi öncesi	Gonadotropin Tedavisinden 15 ay sonra
T. Testosteron (ng/dL) (262-1593)	23,8	36,0	32,0	76,0
FSH (mIU/mL) (0.70-11.0)	6,5	4,6	4,1	5,5
LH (mIU/mL) (0.80-7.60)	1,97	1,50	1,71	1,64
Prolaktin (mg/mL) (2.50-17.0)	14,0	12,4	7,7	18,7
Testis Hacmi	(-)	(-)	Sağ: 1,6 mL Sol: 1,4 mL	Sağ: 1,4 mL Sol: 1,5 mL
Semen analizi	azospermik	azospermik	azospermik	azospermik

hCG dozu arttırılmasına rağmen yeterli testosteron düzeylerine ulaşılamayan hastada eşlik eden primer gonadal patoloji araştırmak amacı ile kromozomal analiz tayini istendi. Sitogenetik çalışmada 550. bant düzeyinde 46,XX karyotipi saptandı. PCR amplifikasyonu kullanılarak yapılan moleküler incelemede X kromozomuna lokalize olan SRY geni tespit edildi, AZFa, AZFb, AZFc gen bölgesinde delesyon saptandı. Bu sonuçla, SRY pozitif 46,XX testiküler bozukluk teşhisi koyuldu.

SRY (+) 46, XX testiküler bozukluğa sahip erkekte hiçbir tedavi spermatogenezi indükleyemediğinden gonadotropin tedavisi yerine testosteron tedavisi başlandı. Hasta ve eşine çocuk sahibi olmanın alternatif yolları (evlat edinme) önerildi. Ayrıca ihtiyaç duymaları halinde psikolojik destek almaları önerildi.

46, XX Testiküler Bozukluk

- 46, XX testiküler bozukluk, 46 XX karyotipine sahip erkeklerde görülen normal genital yapıdan ambigius genitalyaya kadar değişebilen genital yapı ile karakterize hastalıktır.
- İlk olarak de la Chapelle ve arkadaşları tarafından 1964 yılında tanımlanmıştır. 2005 yılında düzenlenen uluslararası multidisipliner uzlaşma toplantısında hastalığın adı “46, XX testiküler bozukluk” olarak belirlenmiştir.
- 46, XX testiküler bozukluğu, yaklaşık 20.000-25.000 erkek doğumunda bir görülmektedir.
- Y kromozomundaki cinsiyet belirleyici genin (SRY; Y kromozomunun kısa kolunun distal parçası üzerinde testis tayin eden faktörü içeren parça) X kromozomuna geçmesiyle (translokasyon), erkek fenotipinde gelişen fakat SRY geni pozitif 46 XX bireyler görülmektedir.
- 46, XX testiküler yetmezlikli hastaların yaklaşık %80’inde FISH ya da PCR amplifikasyonu yöntemleri ile SRY’nin pozitif olduğu gösterilmiştir. Bu hastaların yaklaşık %20’sinde ise SRY negatiftir.
- Y mozaizmi, sertoli hücrelerinin farklılaşmasını sağlayan SOX-3 ya da SOX-9 genlerinin mutasyon/overekspresyonları; SRY negatif 46, XX testiküler bozukluğa yol açabilmektedir.
- 46, XX testiküler bozukluğa sahip bireylerde genelde puberte döneminde serum testosteron seviyeleri normal olmasına rağmen erişkin çağda testosteron sentezi bozulmaktadır. %80’inde (daha çok SRY pozitif olanlarda) ikincil seks karakterleri normal olabilir. Fakat testisleri küçüktür (genellikle 5 ml’den küçük) ve jinekomastileri olabilir. Sperm üretilmediği için, çocuk sahibi olamazlar. Genellikle infertilite taramaları esnasında hipergonadotropik hipogonadizm ayırıcı tanısı esnasında tanı alırlar. Bu hastaların yaklaşık %20’sinde ise (daha çok SRY negatif olanlarda) doğum esnasında ambigius genitalya, inmemiş testis ve/veya anterior hipospadias görülebilir.
- 46, XX testiküler bozukluğa sahip hastalarda tipik androjen eksikliği belirtileri ve bulguları görülür. Bu nedenle yeterli testosteron replasmanı yapılarak hipogonadizmin yaratabileceği sorunlardan korunmak amaçlanır. Ek olarak hastalarda ruhsal durum bozukluğu, erektil disfonksiyon, belirgin jinekomasti gibi bulgular varsa multidisipliner yaklaşımlarla bireylerin sorunları azaltılmalıdır.
- 46, XX testiküler yetmezliği olan hastalara, testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE) operasyonu yapılsa bile sperm bulunamayacağı anlatılmalı ve gereksiz işlemlerden kaçınılmalıdır.

Bu Olgunun Klinik Pratiğe Yansımaları

- Hipogonadotropik hipogonadizmi olan erkeklerde fertilité isteği tedaviyi şekillendirir.
- Yeterli gonadotropin tedavisi ile sperm oluşumu zaman alabilir.
- Yeterli doz ve sürede gonadotropin tedavisi verilmesine rağmen yeterli testosteron seviyesine ulaşılamaması ya da sperm oluşumu gerçekleşmemesi durumunda primer testiküler nedenler araştırılmalıdır.
- Primer testiküler yetmezliği olan hastalarda “46, XX testiküler bozukluk” ayırıcı tanıda akla gelmelidir.

**Bu olgu Northern Clinics of Istanbul dergisinde yayınlanmıştır (DOI:10.14744/nci.2018.57625)*

Kaynaklar

1. Yalcin MM, Ozkan C, Akturk M, Percin FE, Altinova A, Karakoc A, ... & Cakir N. 46 XX male syndrome with hypogonadotropic hypogonadism: A case report. Northern clinics of Istanbul, 2019;6(3), 308.
2. de la Chapelle A, Hortling H, Niemi M, & Wennström J. XX sex chromosomes in a human male: first case. Acta Medica Scandinavica. 1964.
3. Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee PA, & Society LWPE. Consensus statement on management of intersex disorders. Journal of pediatric urology, 2006,
4. Ergun-Longmire B, Vinci G, Alonso L, Matthew S, Tansil S, Lin-Su K, ... & New MI. Clinical, hormonal and cytogenetic evaluation of 46, XX males and review of the literature. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism, 2005.
5. Jäger RJ, Harley VR, Pfeiffer RA, Goodfellow PN, & Scherer G. A familial mutation in the testis-determining gene SRY shared by both sexes. Human genetics, 1992.
6. Cox JJ, Willatt L, Homfray T, & Woods CG. A SOX9 duplication and familial 46, XX developmental testicular disorder. New England Journal of Medicine, 2011.
7. Moalem S, Babul-Hirji R, Stavropolous DJ, Wherrett D, Bağli DJ, Thomas P, & Chitayat D. XX male sex reversal with genital abnormalities associated with a de novo SOX3 gene duplication. American Journal of Medical Genetics, 2012.
8. Vetro A, Ciccone R, Giorda R, Patricelli MG, Della Mina E, Forlino A, & Zuffardi, O. XX males SRY negative: a confirmed cause of infertility. Journal of medical genetics, 2011.
9. Ryan NA, & Akbar S. A case report of an incidental finding of a 46, XX, SRY-negative male with masculine phenotype during standard fertility workup with review of the literature and proposed immediate and long-term management guidance. Fertility and sterility, 2013.
10. Anık A, Çatlı G, Abacı A, & Böber E. 46, XX male disorder of sexual development: a case report. Journal of clinical research in pediatric endocrinology, 2013.
11. Boucekkine C, Toubanc JE, Abbas N, Chaabouni S, Ouahid S, Semrouni M, ... & Fellous M. Clinical and anatomical spectrum in XX sex reversed patients. Relationship to the presence of Y specific DNA-sequences. Clinical endocrinology, 1994.
12. López M, Torres L, Méndez JP, Cervantes A, Pérez-Palacios G, Erickson RP, ... & Kofman-Alfaro S. Clinical traits and molecular findings in 46, XX males. Clinical genetic, 1995.

Nadir Görülen Bir Jinekomasti Sebebi: Testiküler Seminom



Sevede Nur FIRAT, Püren GÖKBULUT

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Endokrinoloji Bilim Dalı, Ankara



Olgu: 31 yaşında erkek hasta

Şikayeti: İki taraflı ağrılı meme büyümesi, yan ağrısı, bulantı-kusma.

Öykü: Üç aydır farkettiği iki taraflı, ağrılı meme büyümesi olan hastanın son bir aydır da künt vasıfta yan ağrısı ve bulantı kusması mevcutmuş. Meme büyümesi nedeniyle genel cerrahiye başvuran hasta Endokrinoloji polikliniğimize yönlendirilmiş.

Özgeçmiş: Özellik yok

Sigara: 5 paket/yıl (3 aydır bırakmış), **Alkol:** Sosyal içici, **Kullandığı ilaç:** -

Soygeçmiş: Özellik yok

Fizik Muayene: Boy: 181, Kg: 85, VKİ: 25,9

Ateş: 36,6 °C , **Nabız:** 92/dk ritmik, **TA:** 120/85 mmHg

Bilateral, simetrik meme ucundan eş merkezli uzanım gösteren yaklaşık 2 cm çapında ağrılı meme dokusu ele geliyordu (Şekil 1). Aksiller pubik kıllanması doğal idi. Skrotal bölgede kitle palpe edilmedi.

Meme USG: Bilateral meme ve aksiller bölge ultrasonografisinde sağ retroareolar bölgede 26x12



Şekil 1. Sağda belirgin olmak üzere bilateral jinekomasti

mm, solda 25x12 mm jinekomasti ile uyumlu doku saptandı.

Laboratuvar

Böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri: Normal

Elektrolitler: Normal

Hemogram: Normal

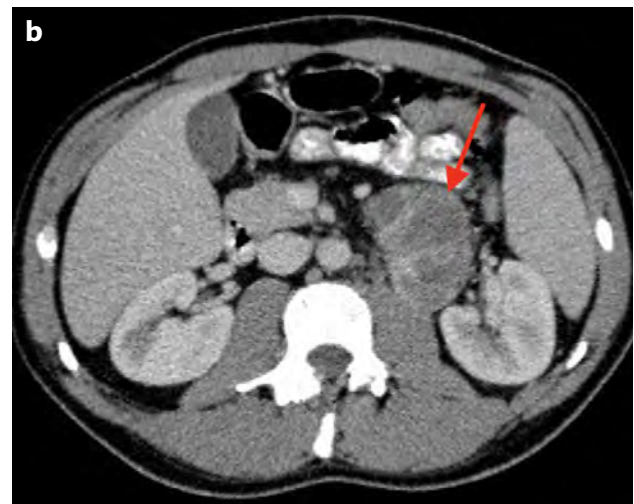
Hormonal değerleri Tablo 1 de gösterilmiştir.

Tablo 1. Tanı anındaki hormonal değerleri

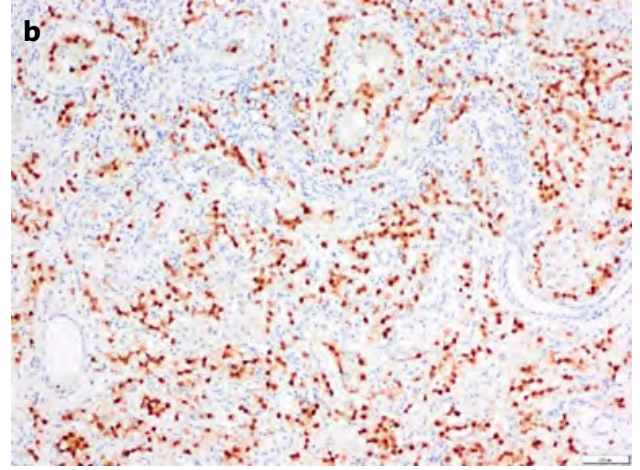
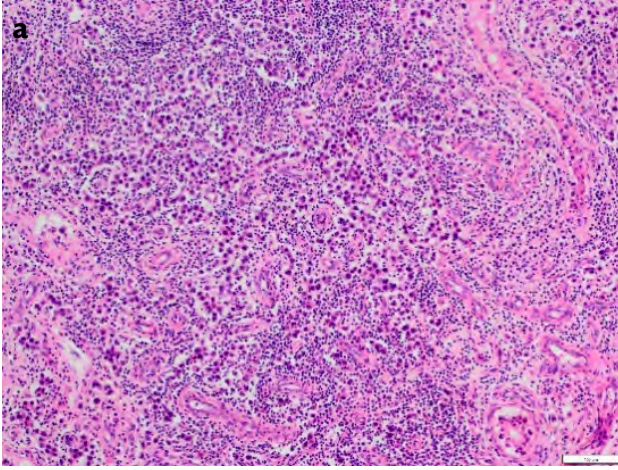
Total testosteron (ng /dL)	1389	(280-800)
Estradiol (ng/L)	388	(7,6-43)
FSH (IU/L)	<0.2	(1,5-12,4)
LH (IU/L)	<0,3	(1,7-8,6)
AFP (ug/l)	3.49	(7<)
β -HCG (mIU/mL)	> 10.000	(0-5)
TSH (mIU/L)	0,02	(0,4-3,77)
T4 (ng /dL)	1,7	(0,9-1,6)
LDH(IU/L)	389	(<248)

Hastanın β -HCG değerinin yüksek olması üzerine skrotal ultrason çekildi; sol testis parankiminde mikrolitiazis ile uyumlu çok sayıda milimetrik ekojeniteler, ayrıca sol testis parankiminde kamsal şekilde sınırları hafif belirsiz hipoeoik alanlar dikkati çekmiştir (orşit sekeli?) şeklinde raporlandı. Mevcut tirotoksikozuna yönelik bakılan TSH reseptör antikoru negatifti, tiroid ultrasonu normaldi ve sintigrafide nonhomojen aktivite tutulumu mevcuttu. Bu veriler ışığında hastanın

tirotoksikozu β -HCG yüksekliğine bağlı olarak düşünüldü. Çekilen testis ultrasonunda net bir kitle lezyon izlenmemesi üzerine, ekstra testiküller germ hücreli neoplazi olabileceği düşünülerek abdomen bilgisayarlı tomografi (BT) çekildi ve sol sürrenal gland lateral krusu ile ara yağ planı silinen ancak sürrenal dışı olduğu düşünülen, inferior kesiminde sol psoas kasından sınırlanamayan ~ 10 cm lik bir longitudinal düzlemde uzanan en geniş yerinde 68x 55 mm (APxT) ölçülen, periferik ağırlıklı heterojen kontrastlanma gösteren, geniş kistik-nekrotik alan barındıran, lobule konturlu kitle lezyonu izlenmiştir, konglomere nekrotik LAP ile uyumludur şeklinde raporlandı (Şekil 2). Metastaz açısından çekilen toraks BT de ise sağ akciğer alt lob anterobazal segmentte 5 mm çapında metastaz ile uyumlu olabilecek noduler lezyon saptandı. Hastaya tekrar edilen doppler ultrason ve testis MR sonuçları da değerlendirilerek üroloji tarafından sol orşiektomi operasyonu yapıldı. Patolojisi; insitu seminom ve leydig hücre hiperplazisi zemininde 0.6x0.6x0.3 mm çapında, parankimde sınırlı seminom olarak raporlandı (Şekil 3a-b). Hastaya postop 4 kür bleomisin, etoposide, cisplatin kemoterapi protokolü uygulandı. Takipte jinekomastisi düzelen hastanın, β -HCG değerleri normal değerlere geriledi. Operasyonun 1. yılında çekilen BT'sinde sol renal hilus düzeyindeki



Şekil 2. Tanı anındaki retroperitoneal, paraaortik konglomere lenfadenopatilerin a) koronal ve b) aksiyel BT görüntüleri



Şekil 3. Patolojik değerlendirme. **a)** İnvaziv seminom H/Ex100, **b)** İnvaziv Seminom Oct3/4 boyası x100



Şekil 4. Tedaviden 1 yıl sonraki batin BT'de retroperitoneal lenfoadenopatilerdeki regresyon

lezyonun 15x12 mm'e regrese olduğu izlendi (Şekil 4). Toraks BT deki nodul tamamen kaybolmuştu. Hasta biyokimyasal ve klinik olarak kür sağlanmış

ve jinekomastisi tamamen gerilemiş olarak takibe devam etmektedir. Başlangıç ve takipteki hormonal parametreleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Olgunun tedavi öncesi ve sonrası hormonal parametreleri

	İlk Başvuru	Operasyon öncesi	1.ay	3.ay	6.ay	12.ay	18.ay	24.ay	Referans aralığı
β-HCG (mIU/mL)	10.000	225.000	2545	234,5	15,9	5,5	<1,2	<0,20	(0-5)
Testosteron (ng/dl)	1389	1219	-	-	580	-	630	725	(280-800)
E2 (ng/L)	277	388	-	-	-	-	-	36,6	(7,6-43)
LDH (U/L)	389	409	243	195	231	-	151	163	(<248)

Jinekomastinin en sık sebepleri; İlaçlar, primer ve sekonder hipogonadizm ve kronik karaciğer hastalığı gibi durumlardır. Açıklanamayan sebepler ise hastaların yarısından fazlasını oluşturmaktadır.

Etiyopatogeneizde Rol Alan Faktörler

- Androjen üretiminde azalma
- Androjen reseptör blokajı/direnci
- SHBP artışına bağlı
- S.Testosteron azalması
- Rölatif s.östrojen/s.testoteran oranı artışı
- Estrojen üretim artışı
- Periferik östrojen dönüşümü artışı
- Östrojen benzeri etki
- Meme dokusunda östrojen duyarlılık artışı

Testiküler Neoplazmlar

- Germ hücreli tümör (GHT) (%95'i)
- Tanı anında %1–6 jinekomasti kötü prognoz göstergesi
- Trofoblastik hücrelerden hCG salgınır
- Testiküler veya ektopik hCG üretimine bağlı, T konsantrasyonları genellikle yüksek veya normaldir ve LH ve FSH konsantrasyonları baskılanmıştır.
- Aromataz aktivitesi ↑, E2 ↑
- GHT'lerin yaklaşık %55-60'ı saf seminom, %40-45'i non-seminomdur.
- GHT'lerin yaklaşık %95'i testislerde ortaya çıkar ve %5'i gonadların dışında gelişir, yani ekstragonadal germ hücreli tümör (EGGCT).
- EGGCT'ler genellikle vücudun orta hattında, örneğin retroperiton, mediasten veya beyinde bulunur ve bazen tanısız zorluklara neden olur.

Klinik Tanı

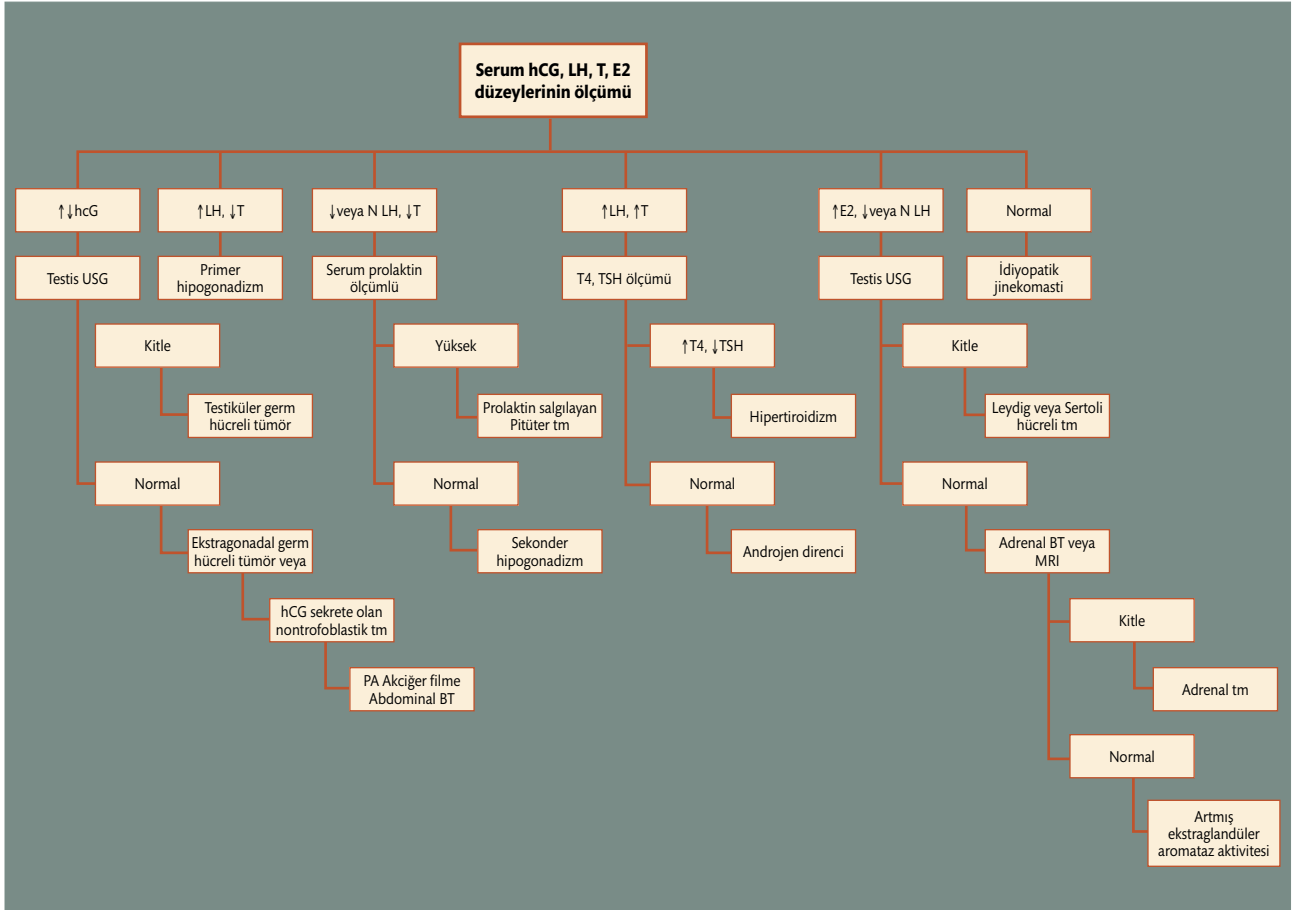
- %85-90 Hidrosel olsun ya da olmasın ağrısız kitle
- %10 Hastada ağrılı kitle
- %10 Metastaz Semptomları
- Yan Ağrısı, Hemoptizi, Bulantı-Kusma, Konvulsiyon, Patolojik Kemik Kırıkları
- Jinekomasti
- %30-40 Sertoli-Leydig Hücreli Tümör
- %5 Germ Hücreli Tümör
- Ülkemizde yapılan bir çalışmada %25 hasta kitleyi kendi kendine yaptığı muayene ile saptamıştır
- Testiste saptanan her kitle aksi ispat edilene kadar malign testis tümörü kabul edilmelidir
- **Tedavi:** Tüm testis tümörlerinde tedavi inguinal orşiektomidir. Histopatolojik ve klinik evreye göre; izlem, radyoterapi ve kemoterapi seçenekleri uygulanabilir.

Testis tümörleri
jinekomastinin nedenleri arasında
 %1-3'lük bir dilimi oluşturmaktadır. Özellikle ağırlı ve hızlı gelişen jinekomastisi olan genç erkek hastalarda mutlaka akla gelmelidir. Tümöre spesifik hormonlar her zaman yüksek saptanamayabileceğinden tüm hastalarda testisin muayenesi veya ultrason ile görüntülenmesi önem arzeder.

Testis kanserinde tedavideki gelişmeler ile 5 yıllık sağkalım >%95 olup kirable solid neoplazmalar arasında yer almaktadır. Özellikle hızlı ortaya çıkmış ve ağırlı jinekomasti ile gelen hastalarda prognozu oldukça iyi olan bu tümör grubu gözden kaçırılmamalıdır.

Jinekomasti Değerlendirme Algoritması

Tablo 3. Jinekomasti değerlendirme algoritması



Kaynaklar

1. Kanakis GA, Nordkap L, Bang AK, et al. EAA clinical practice guidelines-gynecomastia evaluation and management. *Andrology*. 2019 Nov;7(6):778-793.
2. Oldenburg J, Berney DM, Bokemeyer C, et al; ESMO Guidelines Committee. Testicular seminoma and non-seminoma: ESMO-EU-RACAN Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022; 19:0923-7534(22)00007-2.
3. Üroloji-Onkoloji Bülteni. Testis Kanseri 2018; 2(2):99-101.



ENDOKRİN VAKALAR-4

*Adrenal Gonadal Hastalıklar ve
Nöroendokrin Tümör Olguları*

Editör: **Doç. Dr. Eren GÜRKAN**



ENDOKRİN VAKALAR - 4

Adrenal Gonadal Hastalıklar ve Nöroendokrin Tümör Olguları

© Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği • 2022

Kitapta yer alan makalelerin bilimsel, etik ve hukuki sorumluluğu bütünüyle yazarlara aittir. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği ve Yayın Hizmetlerini yürüten BAYT Ltd. Şti. kitap için gönderilen yazıların Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygun olarak yapıldığını, kurumsal, etik ve yasal izinlerin alındığını varsaymıştır.

ISBN: 978-605-66410-7-7

1. Baskı: Eylül 2022



TÜRKİYE ENDOKRİNOLOJİ ve METABOLİZMA DERNEĞİ

Meşrutiyet Cad., Ali Bey Apt. 29/12

Kızılay 06420, Ankara

Tel: (0312) 425 2072

Faks: (0312) 425 2098

E_posta: president@temd.org.tr

www.temd.org.tr

Editör: **Doç. Dr. Eren GÜRKAN**



Grafik Tasarım ve Yayın Hizmetleri

BAYT Bilimsel Araştırmalar

Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti.

Ziya Gökalp Cad. 30/31

Kızılay 06420, Ankara

Tel. (0312) 431 3062

Faks (0312) 431 3602

Baskı

Miki Matbaacılık San. ve Tic. Ltd. Şti.

Matbaacılar San. Sitesi

1516 / 1 Sk. No: 27, Yenimahalle / Ankara

Tel. (0312) 395 21 28

Baskı Tarihi: 12 Eylül 2022



**“BÜYÜK İŞLER, MÜHİM TEŞEBBÜSLER; ANCAK,
MÜŞTEREK MESAİ İLE KABİL-İ TEMİNDİR.”**

MUSTAFA KEMAL ATATÜRK, 1925

SUNUM



Değerli Meslektaşlarım,

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMĐ) olarak en önemli amaçlarımızdan biri eğitimde standardizasyonu sağlamaktır. Bu amaca ulaşmak için, değişen ve güncellenen bilimsel veriler ışığında eğitim toplantıları düzenlemekte; kılavuzlar ve temel kaynak kitaplar hazırlayarak hekimlere ulaştırmaktayız.

Ulusal kongre ve kurslarımız dışında her çalışma grubumuz ülkemizin farklı bölgelerinde yılda bir veya iki kez eğitim etkinliği düzenlemektedir. Bu etkinliklerin, özellikle olgu sunumları eşliğinde, interaktif ve klinik pratiğe yönelik olması hedeflenmektedir. Bu etkinliklerde, alanında yetkin hocalarımız bilgi ve deneyimlerini aktarma ve genç meslektaşlarımız olgularını paylaşma fırsatı bulmaktadır.

TEMĐ Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Çalışma Grubu ile Nöroendokrin Tümörler Çalışma Grubu'nun ortak eğitim toplantısı olan 10. Adrenal Gonad ve Nöroendokrin Tümörler Sempozyumu, 11-12 Mart 2022'de Hatay'da, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi ev sahipliğinde başarılı bir şekilde gerçekleşmiştir. Daha önce farklı vakaların derlendiği üç kitaptan sonra "Endokrin Vakalar-4" ismiyle yayımlanan bu kitap, bu toplantıda sunulan ve interaktif bir şekilde tartışılan vakaların derlenmesi sonucu ortaya çıkmıştır.

Başta 10. Adrenal Gonad ve Nöroendokrin Tümörler Sempozyumu'nun Hatay'da gerçekleşmesi ve sempozyumda sunulan vakaların kitap olarak derlenmesini sağlayan Doç. Dr. Eren Gürkan olmak üzere, vakalarıyla katkıda bulunan tüm yazarlara teşekkürlerimi sunuyorum; kitabın tüm meslektaşlarımıza faydalı olmasını diliyorum.

Prof. Dr. Ayşegül ATMACA

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Yönetim Kurulu Başkanı

ÖNSÖZ



Değerli Meslektaşlarım,

Kral Sisifos koca bir kayayı dağın zirvesine kadar çıkartarak tepenin oyuğuna oturtmakla cezalandırılır. Günün sonunda tam kayayı yerleştireceği anda kaya yeniden yuvarlanır. Bu süreç sürekli ve sonuçsuz bir hal alır. Sisifos'un her türlü olumsuzluğa rağmen bu mücadelesi bilgelik yolunda mücadele edenlere örnek teşkil edecek niteliktedir. Bu mitolojik olay bizlerin günlük uğraşını yansıtıyor gibi görünmektedir.

Korona pandemisinde, zorlu maddi koşullara rağmen TEMD'e bağlı Adrenal Gonad ve Nöroendokrin Tümörler çalışma gruplarının 10. sempozyumunu Hatay'da Hatay Mustafa Kemal Üniversitemizin Atatürk Konferans salonunda başarı ile gerçekleştirdik. Bu toplantının programını hazırlarken çok sayıda olgu sunmayı planladık. Sonuçta bir olgu serisi oluştuğunu gözlemledik. Ciddi bir emeğin ürünü olan bu çalışmaların yayımlanmasının endokrinologların günlük pratiğine katkı sunacağını düşündük. Belleğimizde Prof. Dr. Dilek Yavuz Gogas hocamızın editörlüğünde hazırlanan ve TEMD tarafından yayımlanan 'Endokrin Vakalar 1-3' kitapları vardı. Konuyu derneğimiz yönetim kuruluna ilettik. Olumlu cevap gelmesi üzerine, bu kitapların devamı niteliğinde 'Endokrin Vakalar-4' kitabını yayımlamayı kararlaştırdık.

Eğitim ve araştırma hastanelerimizin hazırladığı toplam 12 olgu ile kitabımızı oluşturduk. Okuyucuya farklı kliniklerin tecrübelerinden yararlanma olanağı sunmaya çalıştık. Sempozyumun gerçekleşmesine ve sonuçta bu kitabın yayımlanmasına vesile olan duayen hocalarımıza teşekkürü borç biliyoruz.

Doç. Dr. Eren GÜRKAN

*Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı*

TEŞEKKÜR

10. Adrenal Gonad ve Nöroendokrin Tümörler Sempozyumunun gerçekleşmesindeki emekleri nedeniyle,

Adrenal Gonad grup başkanımız Prof. Dr. Engin Güney, başkan yardımcımız Prof. Dr. Nur Keleşçi ve Nöroendokrin Tümörler grup başkanımız Prof. Dr. Sema Yarman, başkan yardımcımız Prof. Dr. Güzin F. Yaylalı'ya,

Sempozyuma katkı sunan duayen hocalarımıza ve meslektaşlarımıza,

Sempozyumun gerçekleşmesinde konaklama, ulaşım ve sunumlara arka planda destek veren Konsensus Turizm'e ve güler yüzlü ve çalışkan personeline teşekkür ederiz.



İÇİNDEKİLER

SUNUM	iv
ÖNSÖZ	v
TEŞEKKÜR	vi
Olgu Sunumu - 1	Feokromositoma ve Ektopik Cushing Sendromu Mehmet SÜLE, Esen AKBAY, İlkcan ÇERÇİ KOÇAR, Ramazan GEN, Kerem SEZER	1
Olgu Sunumu - 2	Bilateral Feokromositoma ve Paraganglioma Birlikteliği: von Hippel Lindau Olgusu Mehmet SÖZEN, Alev SELEK, Berrin ÇETINARSLAN, Zeynep CANTÜRK, İlhan TARKUN, Damla KÖKSALAN	5
Olgu Sunumu - 3	Dirençli Hipertansiyon ile Prezente Conn Sendromu Eren GÜRKAN	11
Olgu Sunumu - 4	Primer Adrenal Lenfoma Zehra ERDEMİR, Mustafa ÜNÜBOL	17
Olgu Sunumu - 5	Konjenital Adrenal Hiperplazi ve İnfertilite Gülşay ŞİMŞEK BAĞIR, Filiz HAYDARDEDEOĞLU, Melek Eda ERTÖRER	23
Olgu Sunumu - 6	Nadir Rastlanılan Hipergonadotropik Hipogonadizm; 17 alfa Hidroksilaz Eksikliğine Bağlı Konjenital Adrenal Hiperplazi Olgusu Fulya ODABAŞ, Gamze AKKUŞ	27
Olgu Sunumu - 7	Nöroendokrin Tümörü Lokalize Edilemeyen Bir Ektopik ACTH Sendromu Olgusu ve Medikal Tedavi ile Uzun Dönem Takibi Sema ÇİFTÇİ	31
Olgu Sunumu - 8	Nadir Bir Pankreas NET Vakası Canan ŞEHİT KARA, Serra ALPÖZEN, Fahri BAYRAM	35
Olgu Sunumu - 9	Multipl Endokrin Neoplazi Sendromu -1 Özge ÖZER, Göknur YORULMAZ, Medine Nur KEBAPÇI	41
Olgu Sunumu - 10	46,XY Cinsiyet Gelişim Bozukluğu: Bir Olgu Sunumu Filiz Mercan SARIDAŞ, Şebnem ÖZEMİRİ SAĞ, Soner CANDER, Özen ÖZ GÜL	49
Olgu Sunumu - 11	Sekonder Hipogonadizmi Olan Erkek Olguda İnfertilitenin Beklenmeyen Nedeni Eldeniz YUNUSOV, Mehmet Muhittin YALÇIN	55
Olgu Sunumu - 12	Nadir Görülen Bir Jinekomasti Sebebi: Testiküler Seminom Sevde Nur FIRAT, Püren GÖKBULUT	59

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Yönetim Kurulu Üyeleri



Soldan Sağa; Prof. Dr. Mustafa Kulaksızoğlu (*Sayman*), Prof. Dr. Ayşegül Atmaca (*Başkan*), Prof. Dr. Sibel Güldiken (*Genel Sekreter*), Prof. Dr. İbrahim Şahin (*Üye*), Prof. Dr. Dilek Gogas Yavuz (*Araştırma Sekreteri*), Prof. Dr. Mustafa Cesur (*Başkan Yardımcısı*), Prof. Dr. Melek Eda Ertörer (*Üye*)

Feokromositoma ve Ektopik Cushing Sendromu



**Mehmet SÜLE, Esen AKBAY,
İlkan ÇERCİ KOÇAR, Ramazan GEN, Kerem SEZER**

*Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı*



56 yaş kadın

Başka bir merkezde kas güçsüzlüğü, cilt renginde koyulaşma, nefes darlığı nedeniyle tetkik edilen diyabetik ve hipertansif hasta. Tedavi ve takiplerinde hipokalemi ve alkaloz saptanması nedeniyle endokrinoloji konsültasyonu yapılmış.

Özgeçmiş: 10 yıldır D. mellitus, 21 yıldır hipertansiyon, 10 yıl önce tiroidektomi (nedeni bilinmiyor, patoloji benign)

Ramipril+hidroklorotiazid 10/12,5 mg, amlodipin 10 mg, insülin aspart, insülin glarjin U-300, metformin 2000 mg, empagliflozin 10 mg, levotiroksin 100 mcg kullanıyor.

Soygeçmiş: Özellik yok

Fizik Muayene: KB: 180/110 mmHg, Nabız: 102/dk, ritmik, Ateş: 37.3°C, Boy: 159 cm, Kilo: 84, VKİ: 33

Akciğer bazallerinde ince raller, kalp hızı ritmik, taşikardik. Diğer muayene bulguları normal. İlk laboratuvar bulguları Tablo 1'de verilmiştir.

Dış merkezde düşük doz deksametazon baskılama testlerinde supresyon olmaması, 24 saatlik idrarda kortizol düzeyinin yüksek olması nedeniyle

Tablo 1. Laboratuvar bulguları

Parametre	Sonuç	Referans aralık
Glukoz (mg/dL)	216	74-106
HbA1c (%)	9,1	<6,5
Kreatinin (mg/dL)	1,1	0,67-1,17
GFH (ml/dk/1.73 m ²)	71	>90
Potasyum (mmol/L)	2,5	3,5-5,1
Kan gazında pH	7,509	7,35-7,45
HCO ₃ mmol/L	35,3	22-26
TSH (mIU/L)	2,45	0,27-4,2
ACTH (ng/L)	298	0-46
Kortizol (nmol/L)	1018	184-623
1 mg DST (nmol/L)	924	<50
2 mg DST (nmol/L)	718	<50
8 mg DST (nmol/L)	670	
24 saatlik idrarda kortizol (nmol/L)	1225	20-292

Cushing Sendromu tanısı alan hastanın ACTH düzeyi oldukça yüksek saptanmış, 8 mg deksametazon ile kortizol baskılanmamış. ACTH bağımlı

Cushing sendromu tanısıyla yapılan hipofiz görüntülemesi normal saptanmış. Cushingoid görünümünün olmaması, belirgin hipokalemisi nedeniyle ektopik odak araştırılması amacıyla toraks ve abdominal BT yapılmış. Tomografide sağ adrenal bez lojunda yerleşim gösteren 40 HU dansitesinde ölçülen, aksiyel planda en geniş yerinde 38x30 mm boyutunda ölçülen nodüler lezyon izlenmiş, sol sürrenal bezde kalınlaşma saptanmış (Şekil 1).

Daha sonraki takiplerine merkezimizde devam edilen hastanın sürrenal kitlesi nedeniyle aldosteron, renin aktivitesi ve 24 saatlik idrarda fraksiyone metanefrinlerin düzeyi istendi (Tablo 2). Ektopik Cushing odağı açısından yapılan Ga-68 DOTATATE görüntülemesinde sağ sürrenal lojunda hipermetabolik santral nekroz alanı içeren kitlesel lezyon saptandı (Şekil 2).

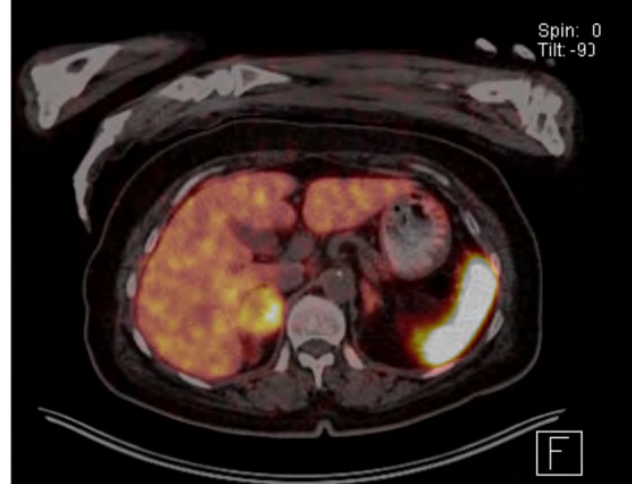
Tablo 2. Hormon paneli

Parametre	Sonuç	Referans aralık
Aldosteron (ng/dL)	<2,5	
Plazma renin aktivitesi (ng/ml/s)	0,51	
24 saatlik idrarda metanefrin (mcg/gün)	2345	(30-180)
Normetanefrin (mcg/gün)	1699	128-484

Görüntüleme



Şekil 1. Kontrastsız BT de sağ sürrenal lojundaki nodüler lezyon ve sol sürrenal bezde kalınlaşma



Şekil 2. Ga-68 DOTATATE görüntülemesinde sağ sürrenal lojunda hipermetabolik santral nekroz alanı içeren kitlesel lezyon

Klinik İzlem

Hastaya feokromositomadan kaynaklanan ektopik Cushing sendromu tanısı kondu. Alfa-1 bloker (doksazosin) ve kalsiyum kanal blokeri tedavisi altında, hipokalemisi düzeltilerek, pre-op hidrasyonu sağlanıp sağ sürrenalektomi yapıldı. Patoloji incelemesinde feokromositoma (PASS skoru düşük) ve kortikal hücreler hiperplastik rapor edildi. Feokromositoma kapsülü dışında Melan A ile boyanan adrenokortikal hücre adacıkları saptandı (Şekil 3). Post operatif dönemde steroid ihtiyacı olmayan hastanın kan basıncı ve diyabet regülasyonu sağlandı, preoperatif testleri düzeldi (Tablo 3).

Tablo 3. Pre-postoperatif hormon değerleri

	Pre-op	Post-op 3.ay
Bazal kortizol (nmol/L)	1018	463
1 mg DST (nmol/L)	924	12,44
24 saatlik idrarda metanefrin (mcg/gün)	2345,78	64,35
24 saatlik idrarda normetanefrin (mcg/gün)	1699,85	355,04



Şekil 3. Patoloji, feokromositoma kapsülü dışında Melan A ile boyanan adrenokortikal hücre

Ektopik ACTH bağlı Cushing Sendromu: Paraneoplastik Cushing Sendromu

Ektopik CRH üretimi oldukça nadirdir. Ektopik ACTH bağlı Cushing sendromu, farklı odaklarda, farklı histolojik diferansiyasyon ve agresiflik özelliği gösteren nöroendokrin tümörlerden düzensiz ACTH salgılanması sonucu ortaya çıkar. Bu tümörler iyi diferansiye bronşiyal tümörlerden (karsinoid) nöroendokrin karsinoma kadar geniş bir aralıkta yer alır. ACTH'a bağlı Cushing Sendromunun %8-19'unu oluştururlar. Genellikle adrenal korteksten masif bir kortizol salınımına neden olurlar. Çoğunlukla sporadik çok nadiren familial görülebilirler.

Ektopik ACTH salgılayan NET odakları

1. **Servikal kaynaklı:** Medüller TK %1 ↓
2. **Toraks kaynaklı:**
Bronşiyal NET (karsinoid) %20-30, tümörlet şeklinde olabilir
Timus NET leri %5-10
Torakomediastinel paraganglioma, oldukça nadir
Küçük hücreli, büyük hücreli bronşiyal NET'ler, masif ACTH
3. **Abdominal, retroperitoneal**
Pankreas %15
Feokromositoma/paraganglioma %5 ↓
4. **Çok nadir lokalizasyonlar:** meme, prostat, over, uterus, paratiroid, sarkom, mezoteliyoma.

Ektopik ACTH ve/veya CRH-üreten feokromositomaların özellikleri

- Feoların %1'i İnterlökinler, kalsitonin, ACTH ve CRH (%50'si ACTH)'ı içeren ektopik hormon salgılayabilir. Bildirilen olguların özellikleri gözden geçirildiğinde;
- Ort yaş 49, K/E: 2/1
- Cushing hastalığına göre daha erken klinik vermektedir.
- %85 hasta tipik Cushing Sendromu kliniği göstermektedir.
- %97 hastada ACTH/kortizol artımının klinik ve lab bulguları vardır.
- %3 hastada sadece histolojide pozitif ACTH boyanması saptanmıştır.
- Hem hiperkortizolizm hem de katekolamin sekresyonunun birlikte olması daha yüksek bir fatalite potansiyeli taşır.
- Hipokalemi %80 olguda görülür.
- Olguların %76'sında hipertansiyon vardır. Bu oran diğer ektopik Cushing lerden (%57) daha yüksektir. Diyabet ektopik Cushing de %56, ektopik ACTH salgılayan feolarda ise %84 oranında görülür.
- ACTH üreten feoların büyük çoğunluğu uniteral (çoğunlukla sol), bilateral feo saptanan MEN2A'lı tek bir olgu bildirilmiştir. ACTH-üreten feoların çoğu benign, malign bildirilen tek bir olgu var (karaciğer, akciğer ve over metastazlı).
- Post operatif steroid ihtiyacı kısa sürebilmektedir.

Bu Olgudan Çıkarılacak Klinik Pratik Bilgiler

ACTH'a bağlı Cushing Sendromu olgularında hastanın cinsiyeti, yaşı, kliniği, hiperkortizolizmin şiddeti, belirgin hipokaleminin olması, ektopik Cushing sendromu şüphesine neden oluyorsa, özellikle hipofiz MR normal olgularda IPSS'den önce boyun-pelvis bölgesini içeren ince kesitli BT yapılması tanısal olabilir.

Ektopik Cushing Sendromu olgularında BT'de saptanan adrenal kitleler, diğer insidental adrenal kitleler gibi hormonal olarak değerlendirilmelidir.

Feokromositomalar nadir de olsa ektopik hormon salgılayabilirler.

Kaynaklar

1. Young J, Haissaguerre M, Viera-Pinto O, Chabre O, Baudin E, Tabarin A. Management of Endocrine Disease: Cushing's syndrome due to ectopic ACTH secretion: an expert operational opinion. Eur J Endocrinol. 2020 Apr;182(4):R29-R58.
2. Elliott PF, Berhane T, Ragnarsson O, Falhammar H. Ectopic ACTH- and/or CRH-Producing Pheochromocytomas. J Clin Endocrinol Metab. 2021 Jan 23;106(2):598-608.
3. Ballav C, Naziat A, Mihai R, Karavitaki N, Ansorge O, Grossman AB. Mini-review: pheochromocytomas causing the ectopic ACTH syndrome. Endocrine. 2012 Aug;42(1):69-73.
4. Grigoryan S, Avram AM, Turcu AF. Functional imaging in ectopic Cushing syndrome. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2020 Jun;27(3):146-154.

Bilateral Feokromositoma ve Paraganglioma Birlikteliği: von Hippel Lindau Olgusu



**Mehmet SÖZEN¹, Alev SELEK¹,
Berrin ÇETINARSLAN¹, Zeynep CANTÜRK¹,
İlhan TARKUN², Damla KÖKSALAN¹**

¹Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

²Anadolu Sağlık Merkezi Endokrinoloji ve
Metabolizma Hastalıkları Kliniği



37 yaş erkek hasta, bekar, fabrika işçisi, Kocaeli doğumlu, Kocaeli'de yaşıyor

Şikâyeti: Kan basıncı yüksekliği

Hikâye: Yaklaşık iki yıldır aralıklı olarak kan basıncı yüksekliği yaşamakta olan hastanın, iki ay önce burun kanaması olmuş. Bu sırada ölçülen kan basıncı 170/110 mmHg saptanmış. Kan basıncı yüksekliğine baş ağrısı, çarpıntı, terleme ve titreme şikayetleri eşlik etmekteymiş. Aile hekimi tarafından ileri tetkik için endokrinoloji kliniğine sevk edilmiş.

Özgeçmiş: Tip 2 diabetes mellitus (2 yıldır), kronik inaktif Hepatit B

İlaçlar: Metformin 1000 mg 2x1

Alışkanlıkları: Sigara 15 paket/yıl, alkol ara ara

Soygeçmiş: Anne: Von-Hippel-Lindau (vHL), spinal kitle, serebrovasküler hastalık; Kuzen: beyinde kitle

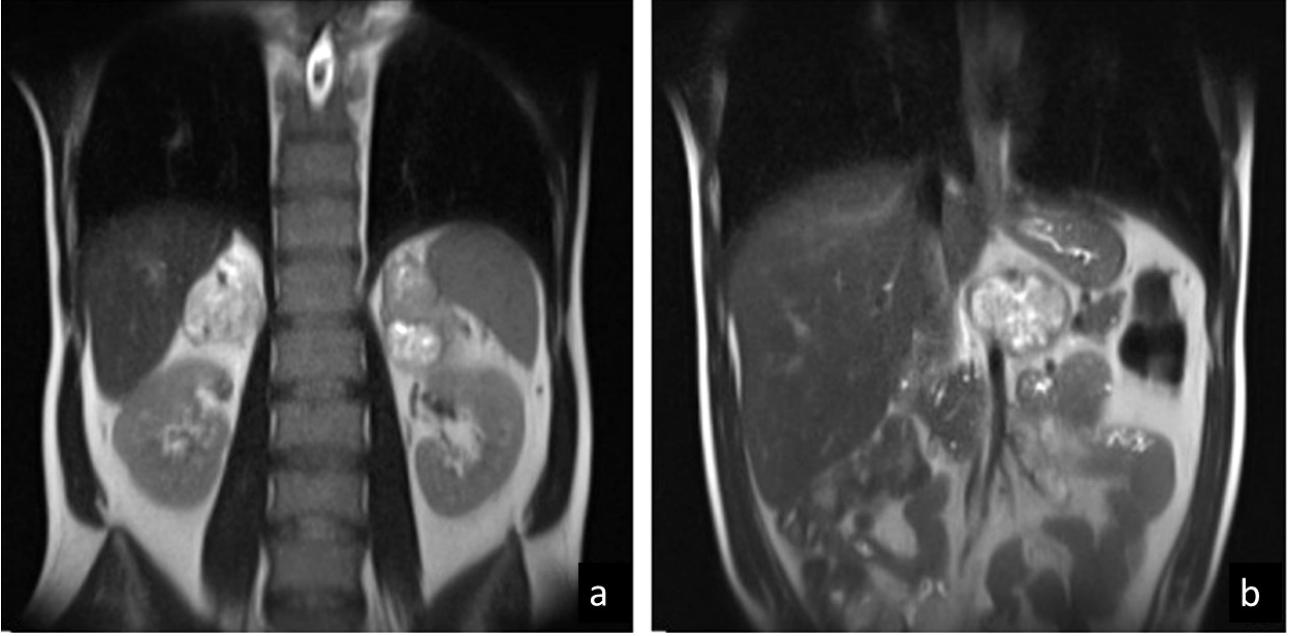
Fizik Muayane: Genel durum iyi, şuur açık, oryante-koopere, ateş: 36,8°C, nabız: 81/dk, kan basıncı: 120/70 mmHg, solunum: 17/dk, diğer fizik muayene bulguları olağandı.

Tablo 1. Hormon ve serum biyokimyası

Parametre	Sonuç	Referans aralık
Glukoz (mg/dL)	213	74-106
HbA1c (%)	9,4	<6,5
Kreatinin (mg/dL)	0,85	0,67-1,17
ALT (U/L)	16	<33
Albumin (g/dL)	3,7	3,5-5,2
Potasyum (mmol/L)	4,73	3,5-5,1
Düzeltilmiş Sodyum (mmol/L)	138	136-145
TSH (mIU/L)	2,2	0,27-4,2
ACTH (pg/mL)	53	0-45
Kortizol (ug/dL)	11,9	>18
DHEAS (mcg/dL)	108	35-560
Aldosteron (ng/dL)	8,7	3,7-43,2
Renin (uUI/mL)	32	5,3-99,1
Plazma Renin Aktivitesi (ng/mL/h)	4,54	0,06-4,69
İdrar metanefrin (µg/24 gün)	127	52-341
İdrar normetanefrin (µg/24 gün)	13160	88-444

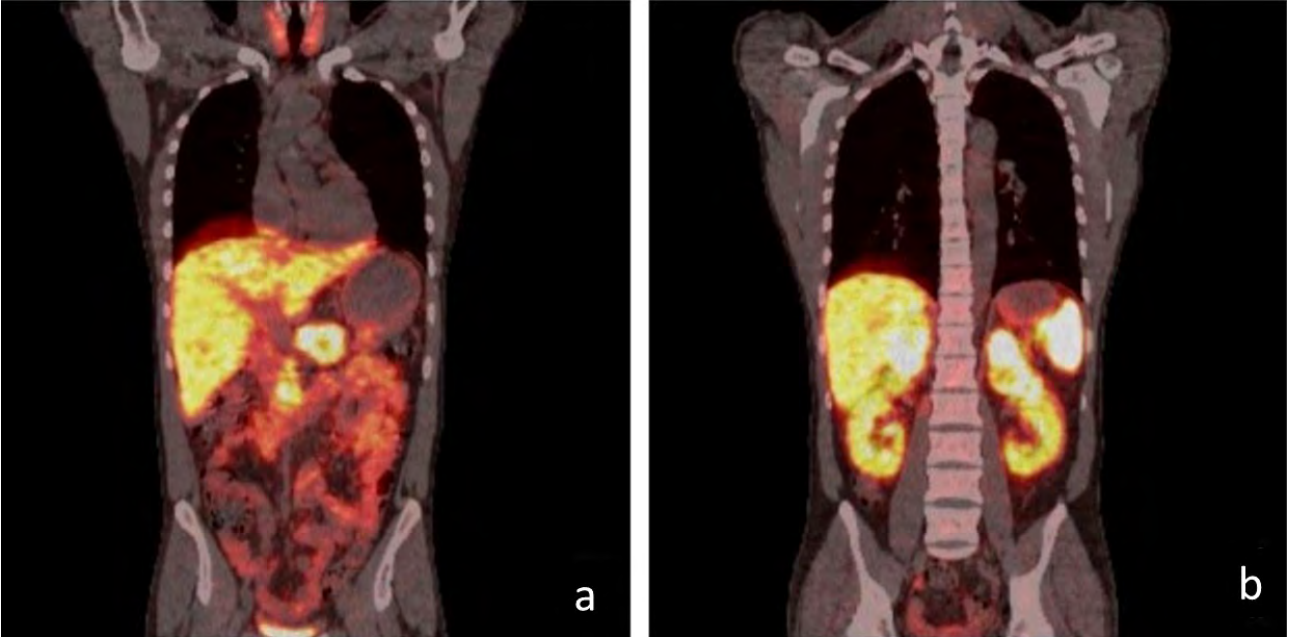
Görüntüleme

- Anatomik görüntüleme**



Şekil 1. Batın MR görüntüleri. **a)** Sağ sürrenal lojda 57x42 mm ve sol sürrenal lojda 58x37 mm, **b)** çölyak arter inferiorunda 53x35 mm multipl heterojen kitle.

- Fonksiyonel görüntüleme**



Şekil 2: Ga-68 DOTA-TATE PET/BT görüntüleri. **a)** L1 vertebra düzeyinde aort anterior komşuluğunda 57x41 mm, **b)** sağ sürrenalde 61x41 mm ve sol sürrenalde 57x42 mm malign düzeyde artmış aktivite tutulumu gösteren kitleler.

Ayırıcı tanı olarak bilateral Feokromositoma + paraganglioma (PGL) ya da bilateral malign feokromositoma + lenf nodu metastazı düşünülen hastanın sonuçları multidisipliner konseyde değerlendirildi. Bilateral sürrenalektomi ve batın içi kitellerin eksizyonu planlandı. Alfa reseptör bloker + oral ve IV sıvı replasmanı + tuzlu diyet ile preoperatif hazırlık sonrası hasta steroid şemsiyesi altında opere edildi.

Patoloji (Şekil 3)

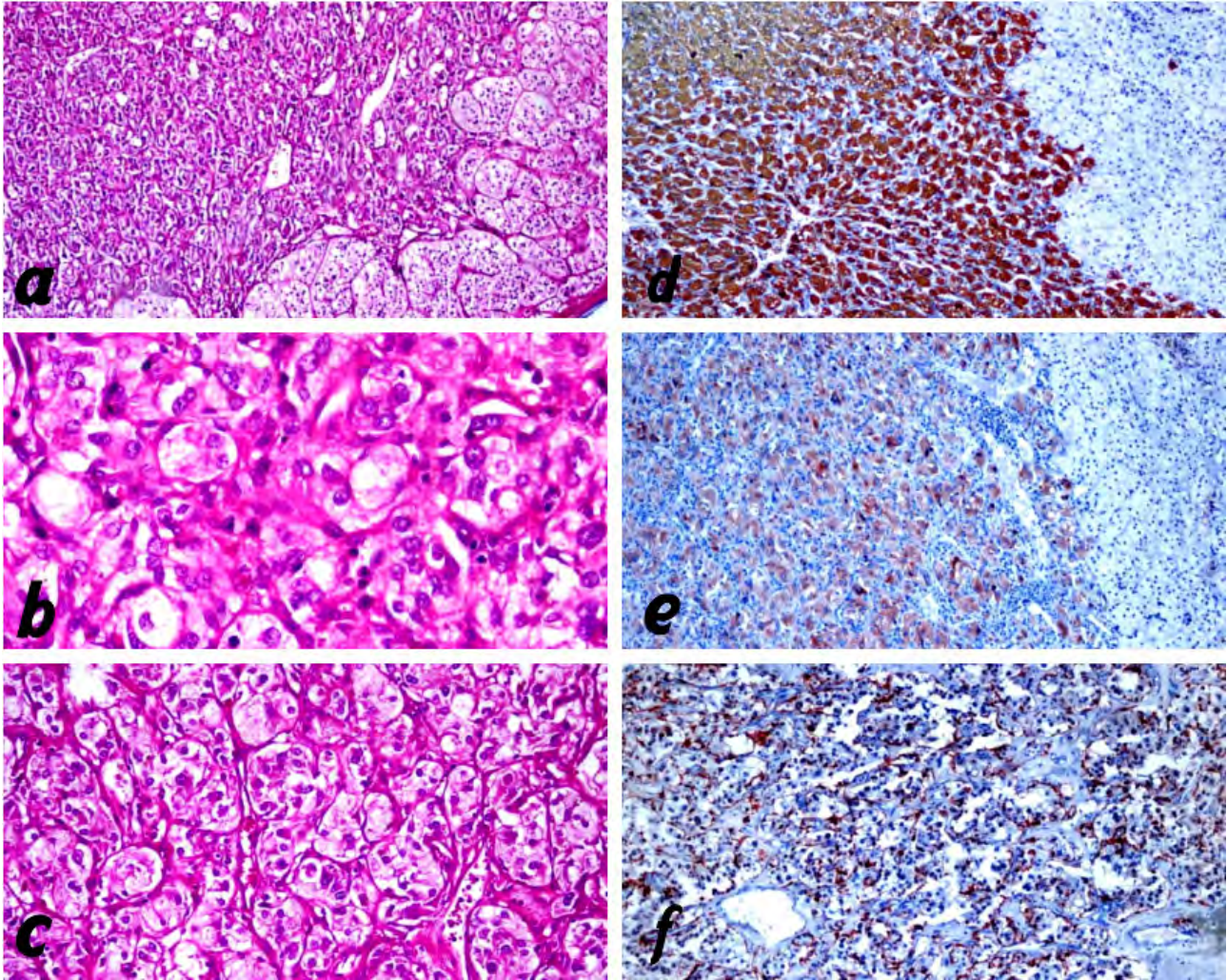
Sağ sürrenal: Feokromasitoma, ganglionörinomatöz komponentli

Sol sürrenal: Feokromasitoma, ganglionörinomatöz komponentli

Batın içi kitleler: Paraganglioma

- Kromogranin-A kuvvetli pozitif
- Sinaptofizin pozitif
- Melan-A negatif
- İnhibin non-spesifik pozitif
- Kalretinin negatif
- GAPP skor: 2

Genetik analiz: vHL gen mutasyonu saptandı



Şekil 3: Patolojik değerlendirme. **a)** Normal adrenal korteks ile çevrelenmiş, küçük yuvalardan oluşan tümöral lezyon (x40). **b)** Yuvaları oluşturan hücreler tuz-biber kromatin yapısına sahip, hafif nükleer atipi gösteren, yuvalar oluşturan hücreler, etraflarında iğsi görünümde destek hücreleri (sustentakular hücreler) ile çevrilmişler (x400). **c)** Batın içinden çıkartılan adrenaldeki feokromasitoma ile aynı morfolojik görünüme sahip tümöral lezyon. **d)** Tümörde pozitif kromogranin boyanma. **e)** Tümörde pozitif sinaptofizin boyanma. **f)** Tümör gruplarını çevreleyen sustentakular hücrelerde S-100 pozitif boyanma

Sendromun Diğer Bulgularının Taramaları

Literatür önerileri doğrultusunda diğer malignite taramaları yapıldı.

- Beyin MR: Patoloji izlenmedi
- Spinal MR: Patoloji izlenmedi
- Skrotal ultrasonografi: Bilateral minimal peritestiküler sıvı
- Baş-boyun muayenesi: İşitme olağan
- Göz muayenesi: Patolojik bulgu izlenmedi
- Batın MR: Ga-68 DOTA-TATE PET/ BT'deki pankreas tutulum karşılığı izlenmedi. Sağ böbrekte 12 mm lobüle kontürlü lezyon.
- Böbrekteki lezyon için hasta ürolojik değerlendirmeyi kabul etmedi.

Takip

- Postoperatif birinci ay kontrolünde bakılan 24 saat idrar metanefrin: 11,32 µg/gün (44-261), 24 saat idrar normetanefrin: 358 µg/gün (111-419) saptandı.
- Altıncı ay kontrolünde batın MR'da sağ böbrek alt polde 13x12 mm lezyon stabil seyretmekte. Ga-68 DOTA-TATE PET/ BT görüntülemeye pankreas gövdede yoğun artmış aktivite tutulumu, eski çalışma ile benzer özelliktedir. Abdomino-pelvik bölgede izlenen diğer kitle lezyonlar, güncel çalışmada izlenmedi.

Von-Hippel-Lindau (vHL) Hastalığı

- vHL hastalığı, merkezi sinir sistemi ve iç organlarda benign ve malign tümörlerin ve/veya kistlerin geliştiği kalıtsal bir kanser sendromudur.
- vHL hastalığının insidansı yaklaşık 36.000 canlı doğumda birdir, kromozom 3 (3p25-26) üzerinde bulunan vHL tümör baskılayıcı gendeki mutasyonlardan kaynaklanır.
- Vakaların yaklaşık %20'si sporadik olabilir.
- Çoklu ve bilateral tümörler sıklıkla görülür (Tablo 2).

Tablo 2. vHL hastalığının belirtileri

Tümör	Sıklık (%)	Başlangıç yaşı (Yıl)
Retinal hemanjiyoblastoma	60	25
Serebellar ve spinal hemanjiyoblastoma	65	33
Endolenfatik kese tümörleri	10	22
Renal berrak hücreli karsinomlar ve kistler	45	39
Feokromositoma	20	30
Pankreas kistleri, nöroendokrin tümörler	35-70	36
Epididim ve broad ligament kistadenomları	50	?

Etkilenen ailelerde spesifik genotip-fenotip korelasyonları, vHL alt tiplerinin tip 1 ve 2 olarak sınıflandırılmasına yol açmıştır (Tablo 3).

Tablo 3. Von Hippel-Lindau Sendromunun Sınıflandırılması

Tip	Klinik bulgular
Tip 1 (Feokromositoma için düşük risk)	Retina ve SSS HB, RCC, pankreas kistleri ve nöroendokrin tümörleri
Tip 2 (Yüksek Feokromositoma riski)	
Tip 2A (Düşük RCC riski)	Retina ve SSS HB,
Tip 2B (Yüksek RCC riski)	Feokromositoma, RCC, retina ve SSS HB, pankreas kist ve nöroendokrin tümörler
Tip 2C	Sadece Feokromositoma

HB, hemanjiyoblastom; RCC, renal hücreli karsinom; SSS, santral sinir sistemi

Hastalığın Takibinde Kullanılabilecek Pratik Bilgiler

- vHL hastalığının teşhisi konulduktan sonra, hastalar ömür boyu yıllık tarama programından geçmelidir. Lezyonlar herhangi bir zamanda sıra gözetmeksizin çıkabilir.
- Feokromositoma ve PGL tanılı tüm hastalarda genetik inceleme yapılmalıdır.
- Ailevi asemptomatik olgularda, Feokromositoma/PGL sürveyansında, plazma fraksiyone metanefrinleri tanımı dışlamada idrar metanefrinlerinden daha hassastır.
- Ailevi olgularda multisentrite ve metastaz nispeten sık görülmektedir bu nedenle fonksiyonel görüntüleme mutlaka yapılmalı ve olanaklar dahilinde ilk tercih 18F-fluorodihydroxy-phenylalanine (DOPA) PET, ikinci tercih ise Ga-68 DOTA-TATE PET/BT olmalıdır.
- Ailevi olgularda genetik danışmanlık ve mevcut mutasyonun sendromik özelliklerine göre yıllık tarama yapılması gereklidir.

Kaynaklar

- Varshney N, Kebede AA, Owusu-Dapaah H, Lather J, Kaushik M, Bhullar JS. A review of Von Hippel-Lindau syndrome. Journal of Kidney Cancer and VHL. 2017;4(3):20.
- Gläsker S, Neumann HPH, Koch CA, et al. Von Hippel-Lindau Disease. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. Endotext. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-.
- Chittiboina P, Lonser RR. von Hippel-Lindau disease. Handbook of clinical neurology. 2015 Jan 1;132:139-56.
- Lonser RR, Glenn GM, Walther M, Chew EY, Libutti SK, Linehan WM, Oldfield EH. von Hippel-Lindau disease. The Lancet. 2003 Jun 14;361(9374):2059-67.

Dirençli Hipertansiyon ile Prezente Conn Sendromu

Eren GÜRKAN

*Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı*



CK, 55 yaş, erkek, serbest meslek sahibi

Boy:178 cm, **Ağırlık:** 95 Kg, **VKİ:** 30 Kg/m²

Şikayeti: Baş ağrısı, denge bozukluğu, kan basıncı düzensizliği, horlama

Öyküsü: Bilinen 15 yıldır HT hastası. Eskiden ara ara kan basıncı yükselirken son 3 ay içerisinde sürekli yüksek seyrediyor. Valsartan/HCTZ 160/12,5 mg + Lercadipin 20 mg + Bisoprolol 5 mg 1x1 alıyor. Mevcut ilaçlara rağmen kan basıncı yüksek seyrediyor. Kardiyoloji polikliniğinde yapılan biyokimyasal değerlendirmesinde kreatinin: 0,67, Na⁺:145, K⁺:2,63 çıkması üzerine nefroloji polikliniğinde görülen hasta servise yatırılmıştı. Parenteral potasyum desteğine rağmen hipokalemi düzelmeyen hasta servis konsültasyonu sonrası kliniğimize devir alındı.

Fizik Muayene: Genel durum orta, şuur açık, kooperasyon normal. Kan basıncı sağ kol 160/95 mmHg. Kollar arasında basınç farkı yok. Baş boyun muayenesi doğal. KVS: kalp sesleri doğal, ek ses ve üfürüm yok. Solunum sistemi doğal. Batın muayenesinde özellik yok. Periferik nabızlar açık. Ödem yok.

Tablo 1. Laboratuvar verileri

Parametre	Sonuç	Referans aralık
Glukoz (mg/dL)	93	
Kreatinin (mg/dL)	0,67	
Potasyum (mmol/L)	2,63	
Sodyum (mmol/L)	145	
Ürik asit (mg/dL)	8,47	
ALT (U/L)	25	
AST (U/L)	22	
Albumin (g/dL)	4,69	
Kalsiyum (mg/dL)	10,3	
Fosfor (mg/dL)	3,9	
PTH (pg/ml)	35	
25 (OH) D (ng/mL)	13,3	
FT3 (pg/mL)	1,51	
FT4 (ng/dL)	4,07	
TSH (mIU/L)	2,25	
Tam kan sayımı	Normal	
TiT	Normal	
Kortizol (mcg/dL)	20,9	

Özgeçmiş: 15 yıllık HT mevcut. Son 3 aydır kontrolsüz hale gelmiş. Ek hastalık OSAS.

Soy geçmişi: Özellik yok

Başlangıç laboratuvar verileri Tablo 1'de.

Arter kan gazı: pH:7,50 HCO₃:35,6 CO₂:45 PO₂:80,4 (Metabolik Alkaloz)

EKG: Sinüs ritim, sol ventrikül hipertrofisi bulguları mevcut.

Renal Doppler USG: Normal

Ekokardiografi: EF'si normal. Kapak fonksiyonları doğal. Konsantrik sol ventrikül hipertrofisi mevcut.

24 saatlik idrarda K⁺ atılımı: 57 mmol/gün

Mevcut veriler dikkate alındığında, aşağıdaki kriterlerin birçoğunun var olduğu hastamızda primer hiperaldosteronizm araştırıldı.

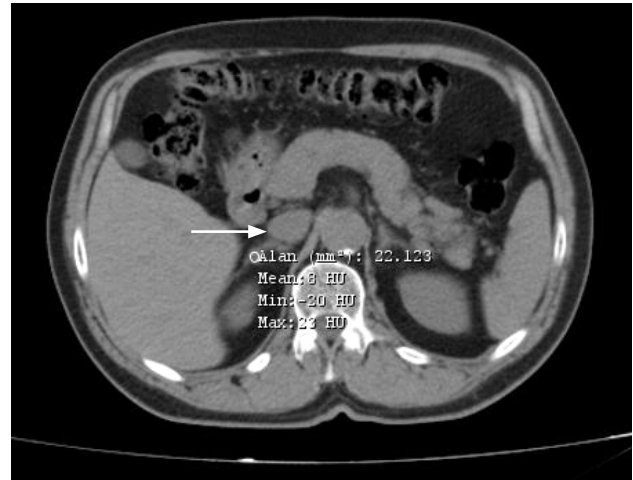
- Bir tanesi diüretik grubu olmak üzere 3 farklı antihipertansif ajanla kan basıncı kontrolü sağlanamayanlar
- Kan basıncı kontrolü için 4 veya daha fazla anti-hipertansif ilaç gereksinimi
- Hipertansiyon ve hipokalemi (spontan veya diüretikle indüklenen)
- Hipertansiyon ve adrenal insidentaloma
- Hipertansiyon ve uyku-apne hastalığı birlikteliği olanlar

4'lü Anti-HT ilaç kullanımına rağmen kan basıncı ve serum K⁺ düzeyi kontrol altına alınamayan hastadan mevcut ilaçlarını kullanırken tetkikleri istendi.

- İdrarda metanefrin: 31,9 mcg/gün, normetanefrin: 47 mcg/gün, 1 mg deksametazon sonrası kortizol: 0,64 mcg/dL, Aldosteron: 23,1 ng/dl, PRA: 0,32 ng/ml/saat. Hipokalemisi olan olgumuzda görüntüleme testine geçildi (Tablo 3).

Görüntüleme

• Üst Batın BT



Üst batın BT: Sağ sürrenalde lateral krus komşuluğunda 12 mm çapında 9 HU dansitede adenomla uyumlu görünüm izlenmektedir.

Yaş >35, adrenal adenom ve primer aldosteronimi düşündürülen klinik ve laboratuvar, sağ adrenal adenom varlığı nedeniyle adrenal venöz örnekleme (AVÖ) önerildi. Dış merkezde yapılan AVÖ sonucu Tablo 2'de görülmektedir.

Tablo 2. Adrenal venöz örnekleme sonuçları

Ven	Aldosteron (A) (40-315 pg/ml)	Kortizol (K)	A/K oranı
Sağ adrenal-1.dk	563	9,4	59,8
Sol adrenal-1.dk	1620	>119,6	13,5
Vena cava-1.dk	401,2	4	100,25
Sağ adrenal-4.dk	472	9,4	50,2
Sol adrenal-4.dk	1274	>119,6	10,6
Vena cava-4.dk	383	8	47,8
Sağ adrenal-8.dk	588	9,8	60
Sol adrenal-8.dk	1651	>119,6	13,8
Vena cava-8.dk	354	8	44,25

Sonuç

Sağ adrenal ven kateterizasyonu yetersiz, sağ adrenal vene en yakın yerden örnek alındı. Sol kateterizasyon yeterli. ACTH kullanılmayan örneklemede, sağ sol A/C oranları 1. dk 4,4; 4. dk 4,7 ; 8. dk 4,3 olarak bulunmuştur. Gerekli oran ≥ 2 olması nedeniyle sağ adrenal beze lateralizasyon mevcut.

- Adrenal venöz örnekleme hangi durumlarda yapılır?
- Sonuçları nasıl yorumlanır?

Endikasyonlar

Primer aldosteronizmlı olgularda cerrahi tedavi (tek taraflı adrenalectomi) kararı verilen hastalar için, BT taraması normale, iki taraflı anormallikler gösteriyorsa veya tek taraflı anormallik gösteriyorsa ancak hasta 35 yaşın üzerindeyse tek taraflı hastalığı doğrulamak için AVÖ'yü öneriliyor.

Tek taraflı adrenal makroadenomu (>1 cm ve <2 cm) olan 35 yaşın altındaki hastalarda aldosteron salgılayan adenom ile karışabilecek fonksiyonel bir adrenal adenoma sahip olma ihtimalleri olmadığından AVÖ'ye genellikle ihtiyaç duyulmaz. Adrenokortikal nodüleritenin gelişimi kısmen ileri yaşın bir sonucudur.

AVÖ'yü önermeden önce dikkate alınması gereken diğer faktörler arasında cerrahi riski artırabilecek komorbid durumların varlığıdır. Aldosteron salgılayan adenom spontan hipokalemisi ve plazma aldosteronu belirgin yüksek (örn. >30 ng/dL) veya 24 saatlik idrar aldosteron düzeyi (örn. >30 mcg) olan hastalarda daha olasıdır.

Prosedür

Dikkat: Klinisyen her iki adrenal venin de başarılı bir şekilde örneklendiğinden emin olamıyorsa, AVÖ verileri klinik olarak faydalı değildir.

Uygun kateterizasyon değerlendirmesi için

Sürekli ACTH infüzyonu kullanılan ve kullanılmayan 2 farklı uygulama vardır. Adrenal venlerden ardışık örneklemeden 30 dakika önce ACTH infüzyonu başlanır ve prosedür boyunca saatte 50 mcg olarak devam edilir. ACTH uyarısı ile adrenal ven ile İVC kortizol oranı tipik olarak 10:1'den fazladır. Adrenal damarların başarıyla kateterize edildiğinden emin olmak için oranın en az 5:1 olması gereklidir.

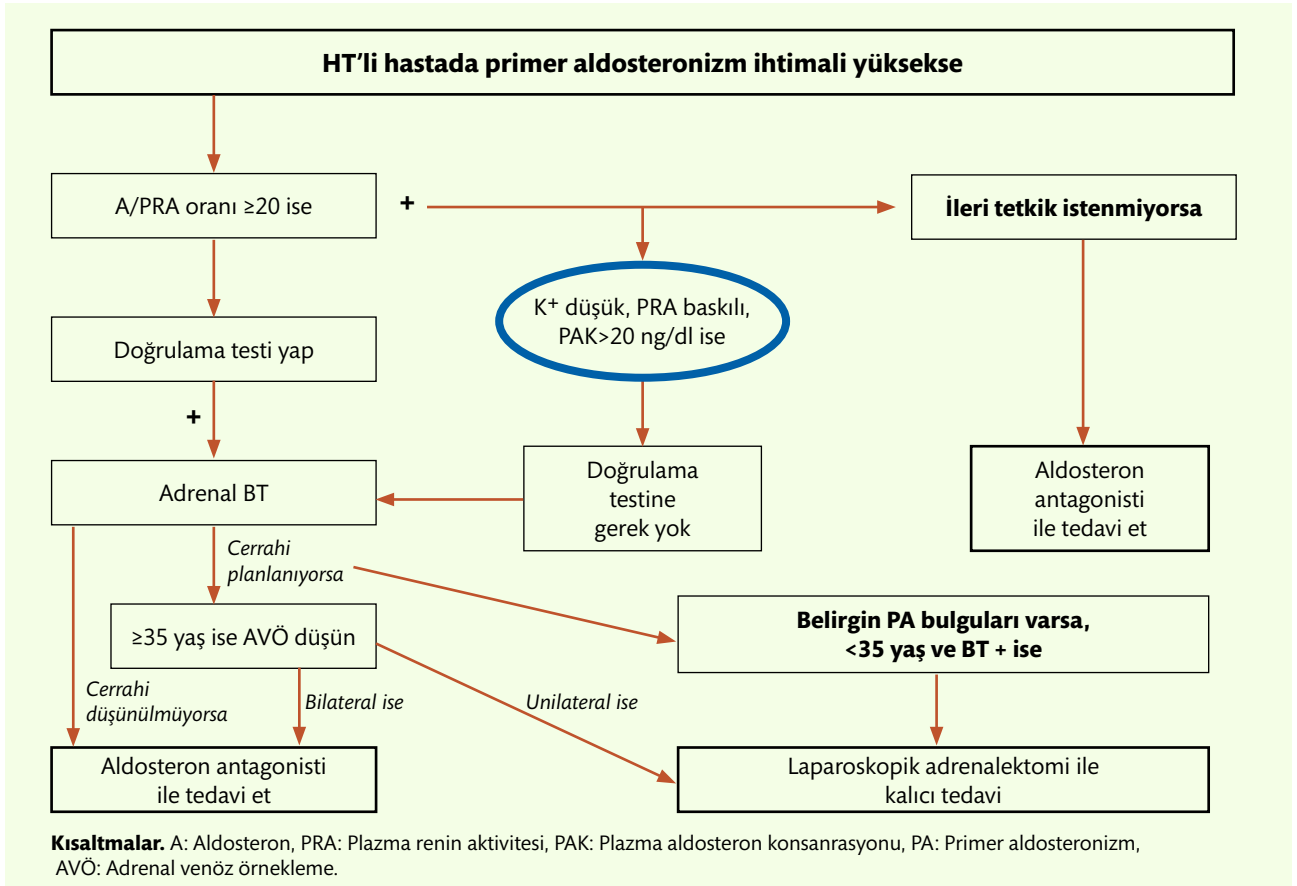
ACTH uyarısı kullanılmayan olgularda uygun kateterizasyon değerlendirmesi için adrenal ven / v.cava inferiordan alınan kortizol oranı $\geq 3/1$ olmalı.

Lateralizasyon değerlendirmesi için

ACTH uyarısı olmaksızın, aldosteron hipersekresyonu olan adrenal bezdeki ölçülen aldosteron (A) /kortizol (C) oranının, normal sekresyon olan bezdeki A/C oranının en az 2 katı olması bekleniyor. ACTH uyarısında ise >4 katı olmalı. <3 ise bilateral hiperplazi, 3-4 gri zon.

Sağa lateralizasyon tespit edilen hastaya laparoskopik sağ adrenaektomi op. önerildi.

Tablo 3. Primer hiperaldosteronizm ihtimali yüksek hastada tanı algoritması



Patoloji

Adrenokortikal adenom

Post op 4. gün Kreatinin: 0,9, Na: 141, K: 4,8, Kortizol: 20,7, TİT: N

Önce oral K⁺ desteği azaltılarak kesildi. Anti-HT ilaçlarında önce diüretikleri kesildi. Sonra ARB dozları giderek azaltıldı. Valsartan 80 mg + lercadipin 10 mg düşürüldü. Bu dozlarla devam edildi. Kan basıncı regüle seyretti. Kreatinin: 0,81, Na: 137, K: 4,8, TİT: N.3 ay sonra kan basıncı regüle ve rutinlerinde değişim olmamıştı. Hastamız bu süreçte 11 kg zayıflayarak ağırlığı 84 kg olmuştu.

Teşekkür

Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Girişimsel Radyoloji Ünitesine Adrenal venöz örnekleme için teşekkür ederiz.

Kaynaklar

1. Monticone S, D'Ascenzo F, Moretti C, Williams TA, Veglio F, Gaita F, Mulatero P. Cardiovascular events and target organ damage in primary aldosteronism compared with essential hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018 Jan;6(1):41-50.
2. Lim V, Guo Q, Grant CS, Thompson GB, Richards ML, Farley DR, Young WF Jr. Accuracy of adrenal imaging and adrenal venous sampling in predicting surgical cure of primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Aug;99(8):2712-9.
3. Rossi GP, Auchus RJ, Brown M, Lenders JW, Naruse M, Plouin PF, Satoh F, Young WF Jr. An expert consensus statement on use of adrenal vein sampling for the subtyping of primary aldosteronism. *Hypertension.* 2014 Jan;63(1):151-60.
4. Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H, Stowasser M, Young WF Jr. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 May;101(5):1889-916.

Primer Adrenal Lenfoma



Zehra ERDEMİR, Mustafa ÜNÜBOL

*Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma
Hastalıkları Bilim Dalı*



Olgu: 74 yaşında kadın hasta, Kuşadası-Aydın, evli, ev hanımı

Şikayet: Öksürük

Öykü: Yaklaşık 1 aydır kuru öksürük yakınması mevcut. Ateş ve balgam eşlik etmiyor. Bu yakınmalar ile göğüs hastalıkları tarafından istenmiş olan toraks bilgisayarlı tomografi (BT)'sinde sürrenalde nodul saptanması üzerine hasta endokrinolojiye yönlendirilmiş.

Öz geçmişi: Ek hastalık ya da ilaç kullanımı yok. Alkol ve sigara kullanmıyor.

Soygeçmiş: Önemli özellik yok.

Fizik muayene: Patolojik muayene bulgusu saptanmadı.

Laboratuvar

Böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, tam kan sayımı, LDH, sedimantasyon, TSH, serbest T4, açlık glukoz değerleri normal saptandı.

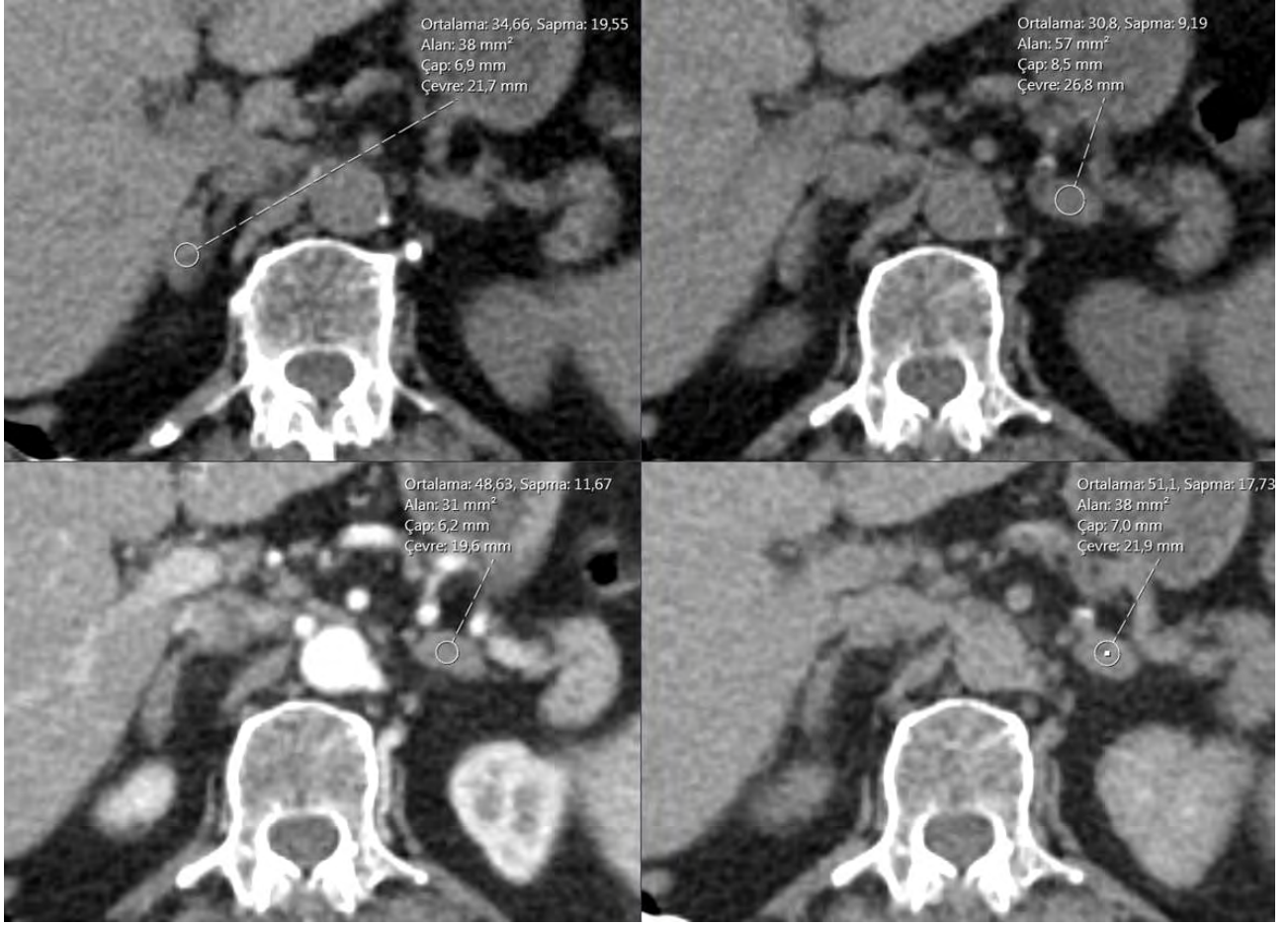
Tablo 1. Laboratuvar

Parametre	Sonuç
Bazal kortizol	12 mcg/dL
1 mg deksametazon supresyon testi	1,8 mcg/dL
Aldosteron	12 ng/dL
Plazma Renin Aktivitesi (PRA)	2 ng/mL/h
Aldosteron/PRA	<20
17 hidroksi progesteron	0,3 ng/mL
24 saat idrarda metanefrin (0-261 mcg/gün)	190 mcg
24 saat idrarda normetanefrin (0-521 mcg/gün)	230 mcg

Görüntüleme

7/9/2020 Sürrenal BT (Şekil 1)

- Sol sürrenal bezde;
 - Gövde kesiminde 10 mm çapında
 - Absolu ve relative washout değeri indeterminal aralıkta
 - Lateral krusunda 8 mm diffüz kalınlaşma



Şekil 1. Kontrastlı Sürrenal BT

- Sağ sürrenal bezde;
 - Lateral krusunda 5 mm diffüz kalınlaşma

Hastadan sürrenal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) istendi. Ancak hastanın, Covid-19 pandemisi nedeni ile istenmiş olan tetkikini hastaneye gelmek istemediği için yaptırmadığı öğrenildi. Yaklaşık 6 ay sonra ateş yüksekliği, bulantı-kusma, halsizlik ve genel durumunda düşüklük şikayetleri ile hasta acil servise başvurdu.

Fizik Muayene

Vücut ısısı: 39 C

Kan Basıncı: 70/40 mmHg

Kalp tepe atımı: 112/dk

Dil kuru

Batın hassas, defans ve rebaund yok

Ense sertliği yok, enfeksiyon odağı yok

Ek patolojik muayene bulgusu yok

Tablo 2. Laboratuvar

Tam kan sayımı (Hb/lökosit/trombosit)	9,9 gr/dl/13 bin/105,10 ³
CRP	120 mg/L
Sedimantasyon	90 mm/h
Üre mg/dl	40 mg/dL
Cr	1.2 mg/dL
ALT	50 U/L
AST	57 U/L
Sodyum	134 mmol/L
Potasyum	4 mEq/L
08:00 kortizol değeri	2,3 µg/dL
ACTH (1 mcg) uyarı testi	Pik kortizol yanıtı: 2,2 µg/dL
ACTH	347 pg/mL



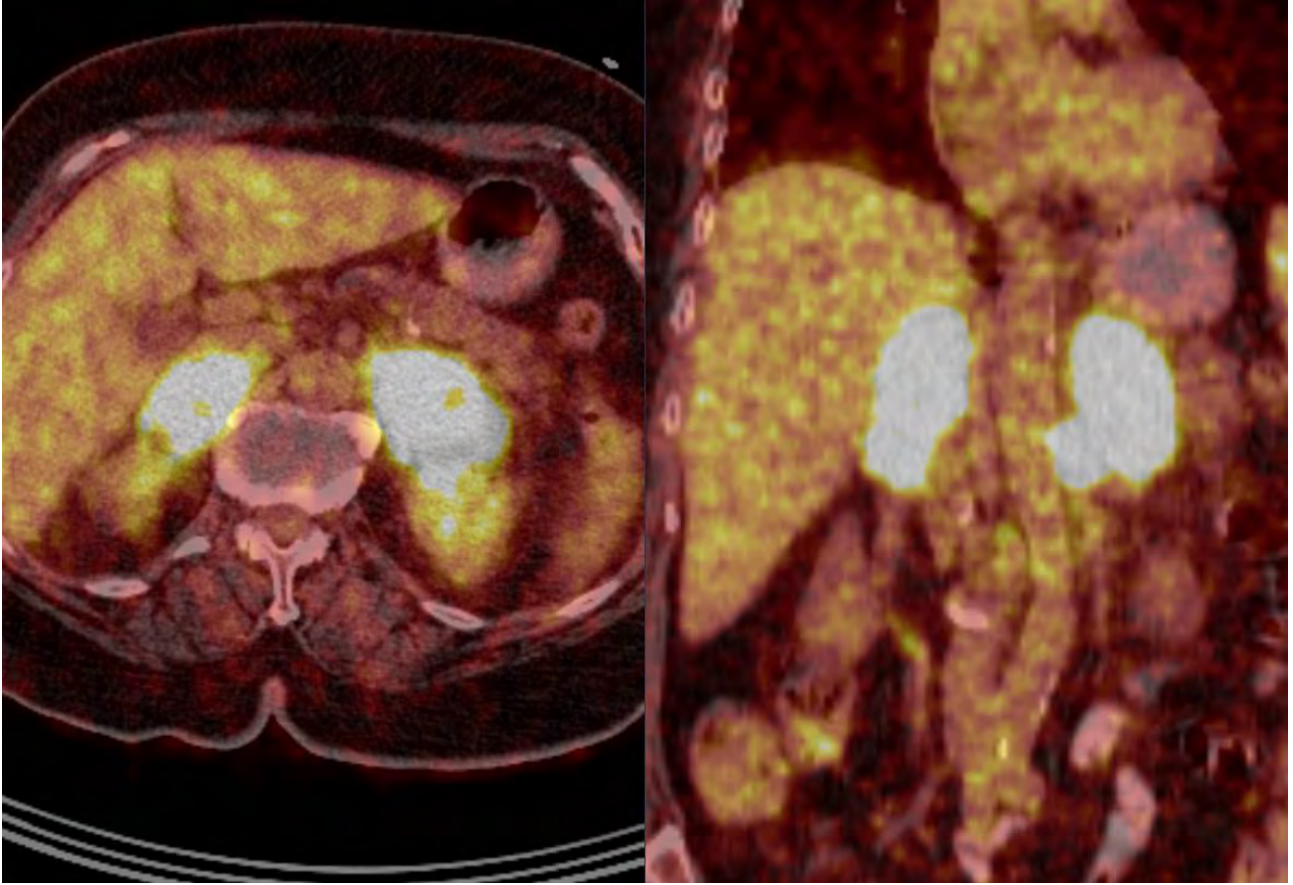
Şekil 2. Kontrastlı Sürenal BT

Abdomen BT (17/3/2021) (Şekil 2)

- Sağ sürenal bezde;
 - 57x34 mm boyutunda hipodens lezyon
- Sol sürenal bezde;
 - 50x39 mm boyutunda hipodens lezyon
- Giderek artan kontrast paterni göstermesi nedeni ile washout hesaplanamadı.

Hastadan F-18 fluoro-2-deoksi-glikoz (FDG) pozitron emisyon tomografi/BT (PET/BT) istendi. (Şekil 3) PET BT'de;

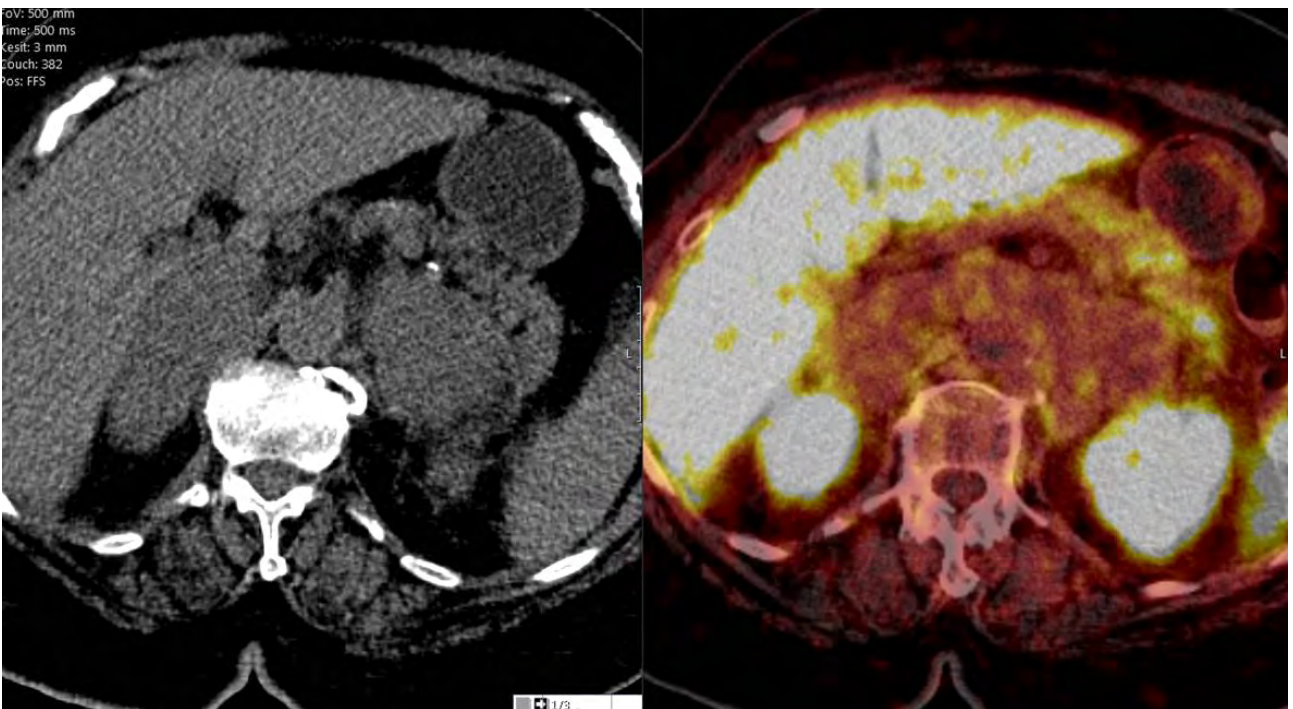
- Sağ akciğer orta lobda 1,2x0,8 cm nodülde artmış FDG tutulumu (SUV max: 5,2)
- Sol aksillerde kısa aksı 0,9 cm lenf nodlarında artmış FDG tutulumu (SUV max: 5,6)
- Sağ sürenalde 7,0x3,0 cm, sol sürenalde 7,3x5,2 cm kitle lezyonlarında patolojik FDG tutulumu (SUV max: 34,2)
- Sol paraaortik 2,4x1,6 cm nodüler yumuşak doku dansitesinde artmış FDG tutulumu (SUV max: 31,2) saptandı.



Şekil 3. Onkolojik PET-BT

Hastanın çekilen Ga-68 işaretli PET BT'sinde sol supra ve infraklavikular, aksiller ve retroperitoneal multipl lenf nodları hafif düzeyde somatostatin

ekspresyonu göstermekteydi. Ayrıca bilateral sürrenal kitle lezyonları mevcut olup bu kitleler somatostatin reseptör eksprese etmiyordu (Şekil 4).



Şekil 4. Ga-68 işaretli PET BT

FDG PET-BT'de sürrenal bezde tutulum olup Ga-68 ile işaretli PET BT'de sürrenal bezde tutulum olmaması nedeni ile hematolojik malignite-lenfoma ön tanıda düşünüldü. Aksiller lenf nodundan biyopsi yapılmasına karar verildi. Aksiller lenf nodu eksizyonel biyopsi patolojisi: "Diffüz büyük B hücreli lenfoma (germinal merkez dışı kökenli)"

olarak raporlandı. Hasta adrenal yetmezlik replasman tedavisine devam edilerek hematolojiye devredildi. İlk kür kemoterapi sonrası nötropenik ateş gelişti. Genel durumu kötüleşen hastada lenfomanın kranial tutulumu nedeni ile beyin ödemi gelişti. Hasta tedavinin 1. ayında kaybedildi.

Tartışma

Adrenal insidentalomalar (Aİ) genellikle başka nedenlerle çekilen görüntüleme yöntemleri sırasında tesadüfen saptanırlar. Sıklıkları gün geçtikçe artmaktadır. Aİ'ler bilateral olarak da saptanabilmektedir. Bilateral adrenal insidentaloma prevalansı %0,3-0,6'dır. Yapılan çalışmalarda adrenal insidentalomaların yaklaşık %15'inin bilateral olduğu bildirilmiştir. Bilateral Aİ saptandığında tek taraflı lezyonlarda olduğu gibi fonksiyonel olup olmamaları ve malignite açısından değerlendirmeleri yapılmalıdır. Bilateral adrenal kitle yapan nedenler tabloda verilmiştir (Tablo 3). Bilateral adrenal kitlelerin olduğu 18 hastayı içeren bir vaka serisinde; 6 hasta feokromositoma, 4 hasta primer adrenal lenfoma, 4 hasta nonfonksiyone kortikal adenom, 2 hasta sürrenale metastaz, 1 hasta primer hiperaldosteronizm, 1 hasta da cushing sendromu tanısı almıştır. 208 adrenal insidentaloma hastasının değerlendirildiği bir çalışmada; 36 hastada (%17,31) bilateral Aİ saptanmıştır. 208 hastanın %9'unda adrenal metastaz saptanırken, metastaz olan 19 hastanın 10'unda Aİ bilateral olarak bildirilmiştir. Bu seride bilateral sürrenal insidentaloma saptanan hastaların %27,8'inde etyolojide adrenal metastaz yer almaktadır.

Primer adrenal lenfomalar, lenfomalar içinde çok nadir görülen bir gruptur. Literatürde yaklaşık 250 vaka bildirimine mevcuttur. En yaygın alt tipi diffüz büyük B hücreli lenfomadır ve prognozu çok kötüdür. 1 yıllık sağkalım oranları yaklaşık %17,5 olarak bildirilmiştir. Fransa'da adrenal lenfomalı 28 hastadan oluşan bir kohortta; bilateral adrenal lenfoma prevalansının %71 olduğu, bilateral lenfomalı 11 hastanın 8'inde (%73) adrenal yetmezlik geliştiği görülmüştür. Adrenal beze metastaz ya da lenfoma dışında primer adrenal kaynaklı malignitelerde addison hastalığı gelişmesi nadir bir durumdur. Ancak lenfomalarda bu durum farklıdır. Primer adrenal lenfomalarda %50'den fazla adrenal yetmezlik geliştiği bildirilmiştir.⁵ Primer adrenal lenfomalarla ilgili literatürde 4-17 cm'e kadar kitle boyutu bildirilmiştir ve bu çalışmalarda adrenal yetmezlik gelişimi ile kitle boyutu arasında korelasyon saptanmamıştır. Bu nedenle primer adrenal lenfomalarda boyuttan bağımsız olarak adrenal yetmezlik açısından tanı anında değerlendirme yapılmalıdır. Lenfomaya bağlı B semptomları ile adrenal yetmezlik kliniği benzer olabileceği için bu hastalarda kilo kaybı, ateş yüksekliği, halsizlik gibi semptomları malignite kaynaklı olarak değerlendirmeden önce adrenal yetmezlik açısından tetkik yapılması hayati önem taşımaktadır. Adrenal lenfoma düşünülen olgularda tanı için biyopsi önerilmektedir. Adrenal kitlelere yapılacak biyopsi işlemi öncesi feokromasitoma ekarte edilmelidir.

Sonuç olarak, bilateral adrenal insidentaloma saptanan olgularda nadir görülse de adrenal lenfoma mutlaka akılda tutulması gereken bir tanı olmalıdır.

Tablo 3. Bilateral adrenal insidentaloma ayırıcı tanısında en sık nedenler

Ekstra adrenal lezyonlar

Pankreas, dalak, böbrek lezyonları
Teknik artefaktlar

Adrenal lezyon

Adrenal tümör ve hiperplazi
Bilateral makronoduler adrenal hiperplazi
Adenom
Feokromasitoma
Adrenal karsinom
Konjenital adrenal hiperplazi
ACTH bağımlı hiperplazi

Adrenal dışı tümör

Lenfoma
Metastaz
Myolipom

Enfeksiyon

Tüberküloz
Histoplazmozis
Blastomikozis

İnfiltratif

Amiloidoz

Adrenal hemoraji

Kaynaklar

1. Young WF Jr. Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass. New England Journal of Medicine 2007 356 601–610.
2. Patrova J, Jarocka I, Wahrenberg H & Falhammar H. Clinical outcomes in adrenal incidentaloma: experience from one center. Endocrine Practice 2015 21 870–877. 7.
3. Zhou J, Ye D, Wu M, Zheng F, Wu F, Wang Z, Li H, et al. Bilateral adrenal tumor: causes and clinical features in eighteen cases. (1573–2584).
4. Kasperlik-Zeluska AA, Rosłonowska E, Słowinska-Srzednicka J, et al. Incidentally discovered adrenal mass (incidentaloma): investigation and management of 208 patients. Clin Endocrinol (Oxf) 1997; 46:29.
5. Majidi F, Martino S, Haase M, Chortis V, Arlt W, Ronchi CL, et al. . Multicenter case series of primary adrenal lymphoma (PAL). Blood 2017;130:1562–2.
6. Laurent C, Casasnovas O, Martin L, Chauchet A, Ghesquieres H, Aussedat G, Fornecker LM, Bologna S, Borot S, K et al. Adrenal lymphoma: presentation, management and prognosis. Queensland Journal of Medicine 2017 110 103–109.
7. Kacem K, Zriba S, Lakhil RB, Bouteraa W, Aissaoui L, Amor RB, Abdennebi YB, Ali ZB, Abid HB, Meddeb B. Primary adrenal lymphoma. Turk J Haematol. 2014;31:188–191.
8. Wang J, Sun NC, Renslo R, Chuang CC, Tabbarah HJ, Barajas L, French SW. Clinically silent primary adrenal lymphoma: A case report and review of the literature. Am J Hematol. 1998;58:13.

Konjenital Adrenal Hiperplazi ve İnfertilite



**Gülay ŞİMŞEK BAĞIR, Filiz HAYDARDEDEOĞLU,
Melek Eda ERTÖRER**

*Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve
Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı,
Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Hastanesi*



Olgu: 36 yaşında, kadın hasta

Şikâyeti: Çocuk sahibi olamama

Özgeçmiş: İlk adet yaşı; 15, o dönemden beri adetler düzensiz (oligomenore)

- 26 yaşında iken labial füzyon operasyonu (perinoplasti / operasyon notunda; kliteromegali ve labia majorlerde klitoris altına kadar füzyon hali)

- Anne ile baba akraba, eşi akrabası değil

İlaçlar: Yok

Alışkanlıkları: Sigara, alkol kullanmıyor

Soygeçmiş: Özellik yok

Fizik Muayane: Kan Basıncı: 120/70 mm Hg, Boy: 151cm, kilo: 63,2 kg

- Baş-boyun: Tiroid nonpalpabl, LAP yok
- Kardiyak mua: Ritmik, normokardik
- Solunum Sistemi: Doğal
- Abdominal mua: Doğal
- Dış genitali bakıda normal ve aşıkâr tüylenme izlenmedi.

Hormon Biyokimyası

FSH: 3,96 mIU/mL (1,37-9,9)

LH: 1,43 mIU/mL (1,68-15)

Estradiol (E2): 110 pg/mL (30-119)

Progesteron: 32,6 ng/mL (0,15-1,4)

17 OH-P: 55,6 ng/mL (0,11-1,08)

Tablo 1. Laboratuvar bulguları

Parametre	Sonuç
Glukoz	87 mg/dL (74-106)
Serum cr	0,71 mg/dL (0,7-1,3)
Na	137 mmol/L (136-145)
K	4,6 mmol/L (3,5-5,1)
Kortizol*	2,7 mcg/dL (4,3-22,4)
PRA	4,1 ng/mL/saat (0,2-1,6)
Total testosteron	2,7 ng/mL (0,14-0,53)
Progesteron	32,6 ng/mL (0,15-0,3)
17 OH-P	55,6 ng/dL (0,11-1,08)
DHEA-S	535 mcg/dL (35-430)
Androstenedion	2,87 mcg/L (0,9-3)
TSH	2,1 uIU/mL (0,4-4,67)
free T4	15,2 pmol/L (11,5-22,7)
Prolaktin	8,5 ng/mL (2,8-29,2)

PRA: Plasma renin aktivitesi, 17-OHP: 17-Hidroksiprogesteron, *Sabah erken saatte (08:00-09:00) kortizol

Görüntüleme

Tüm Batın BT: Bilateral sürrenal noduler hiperplazi izlendi.

Tüm Batın MR: Uterus, her iki over normal lokalizasyonunda izlendi.

Sorunlar: Adet düzensizliği, infertilite, labial füzyon operasyonu, boy kısalığı olan hastada laboratuvar bulguları 21 alfa hidroksilaz eksikliğine bağlı klasik konjenital adrenal hiperplazi (KAH) ile uyumlu idi.

- ↓ Serum kortizol
- ↑ Total testosteron
- ↑ 17-OH progesteron
- ↑ Progesteron
- ↓↓↓
- 21 OH Eksikliği KAH

Yapılan genetik analiz sonucunda hastada CYP21A2 - HOMOZİGOT mutasyonu (c.518T>A (p.I173N) (p.I173Asn) saptandı.

Anne ve babanın ise heterozigot taşıyıcı oldukları saptandı.

Klinik izlem: 21alfa hidroksilaz eksikliği olan klasik KAH'lı fertilitte isteği olan hastamıza; metil prednizolon 4 mg/gün, fludrokortizon 50 mcg/gün başlandı. Üç aylık tedavi ile progesteron düzeyi 9.0 ng/ml (0,15-0,3)'a geriledi sonrasında spontan mensturasyon başladı. Takipte prednol 4 mg+ 4 mg+ 8 mg yapıldı. Progesteron düzeyi 2,7 ng/ml'a geriledi. Bu süreçte eşinin genetik profili de normal olarak raporlanan hastanın takibi kliniğimizde devam etmektedir.

Konjenital adrenal hiperplazili hastalarda glukokortikoidler (GKK); hipokortizolemi tedavisi, CRH-ACTH aks stimülasyonunu düzenleyerek adrenal androjen üretimini azaltılması, fertilitenin sağlanması (**foliküler faz progesteron-0,6 ng/mL = 2 nmol/L, 17OH-P < (değişken) 8,0 ng/ml and andostenodion -N**), erken gebelik kaybını engelleyebilmek ve gebelik devamını sağlayabilmek amacı ile kullanılır. Hastalarda kullanılan GKK'ler hidrokortizon, prednisolon ve deksametazondur. Fertilitte sağlanmasında genellikle hidrokortizon veya prednisolon tercih edilir.

Konjenital Adrenal Hiperplazi

- Adrenal kortekste kortizol biyosentezi için gerekli enzimlerin aktivitesinde tam kayıp veya ciddi azalma ile karakterize, otozomal resesif genetik hastalıklardan birisidir. En sık görülen formu 21 α -hidroksilaz enzim eksikliğidir.
- (21 α -hidroksilaz; progesteron - deoksikortikosteron (DOC), 17-Hidroksiprogesteron (17-OHP) - 11-deoksikortizol dönüşümünü sağlayan enzimdir).
 - ♦ 21 α -hidroksilaz enzim eksikliği: Kortizol ve aldosteron sentezi azalır ve bilateral adrenal hiperplazi (artmış ACTH aktivitesi sonucu) gelişir. Progesteron ve 17 OH-P bloke olan alandan itibaren androjen sentez yolağına akumule olur.
 - ♦ 21 alfa hidroksilaz eksikliğinin 3 tipi vardır.
- Klasik tuz kaybettiren veya ciddi virilizan KAH: Ambiguous genitalya (temel özellik), yenidoğanda ciddi tuz kaybı ile giden form.
- Basit virilizan tip
- Non-klasik tip (NKAH)- ılımlı non-klasik form: Ambiguous genitalyanın bulunmadığı daha hafif bir formdur, genellikle yaşamın ileri evrelerinde ortaya çıkar veya asemptomatik kalırlar. Bozulmuş kortizol sentezi genellikle addison krizine neden olmaz)

- ◆ Hastalarda prematur pubarş, hiperandrojenizm bulguları (orta-ağır), infertilite (menstrual bozukluk, kronik anovulasyon ve anatomik deformiteler nedeni ile), irregüler menstrual sikluslar (oligomenore..) ve kardiyovasküler ve metabolik komorbiditeler (suprafizyolojik dozda GKK kullanımı, uzun dönem artmış adrenal androjen maruziyeti nedeni ile) izlenir.
- ◆ Tedavide amaç eksik hormonların yerine konması ile neonatal tuz kaybı ve adrenal krizin önlenmesi, adrenal andojen sentezinin azaltılmasıdır. Kadın hastada ise düzenli menstrual siklusların sağlanması, hirsutizm ve akne progresyonunun yavaşlatılması ve fertilitenin sağlanması hedeflenir.

Kaynaklar

1. Karlsson L, et al. Novel non-classic CYP21A2 variants, including combined alleles, identified in patients with congenital adrenal hyperplasia. Clin Biochem. 2019
2. Van der Grinter Hlc, et al. Congenital Adrenal Hyperplasia—Current Insights in Pathophysiology, Diagnostics, and Management. Endocrine Reviews, 2022
3. Schröder M, et al. Novel treatments for congenital adrenal hyperplasia. Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders, 2022

Nadir Rastlanılan Hipergonadotropik Hipogonadizm; 17 alfa Hidroksilaz Eksikliğine Bağlı Konjenital Adrenal Hiperplazi Olgusu



Fulya ODABAŞ, Gamze AKKUŞ

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı



Olgu: 22 yaşında, kadın hasta, şehir dışında yaşıyor, çalışmıyor

Şikayet: halsizlik ve tansiyon yüksekliği

Hikaye: 16 yaşında pubertenin başlamaması ile hipergonadotropik hipogonadizm tanısı almış. Karyotip analizi 46,XX olarak saptanmış. Uterus hipoplazik ve overler izlenememiş. E2+progesteron kombine hormon replasman tedavisi başlanmış. Menstruasyon sağlanmış.

20 yaşında yüzde ödem ve tansiyon yüksekliği sebebi ile doktor başvuruları olmuş. Dış merkezde hipokalemi sebebiyle kalınor tedavisi de verilmiş.

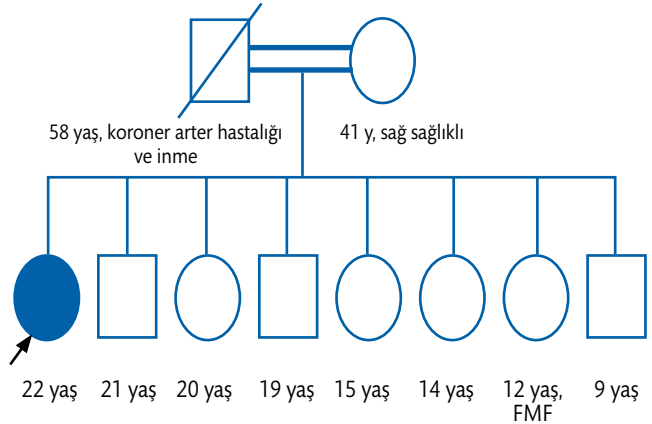
Öz Geçmiş: Normal vajinal yolla termde doğmuş. 14 yaş ovarian yetmezlik, 2017 anevrizmal kemik kist operasyonu.

Kullanmakta Olduğu İlaçlar: Kalınor

Alışkanlıkları: Sigara ve alkol kullanmıyor.

Soygeçmiş: Baba 58 y, kah ve karotis arter stenozuna sekonder inme ile exitus o dönemde gelişen ciddi hipokalemi.

Kardeşler: Üç erkek 4 kız sağ sağlıklı, 12y/k 1 yıldır FMF+ perikardial effüzyon+ takiplerinde hipokalemi mevcut.



Fizik Muayene: Boy: 174 cm, Kilo: 84 kg, BMI: 27,8 kg/m², Kan basıncı: 140/80 mmHg, Nabız: 75/dk ritmik

Dış genital kadın cinsiyet ile uyumlu

Tanner evrelemesi meme:2 pubik ve aksiller kıllanma 1

Önokoid görünümde

Miyopati bulguları izlendi.

Diğer sistemlerin muayenesi doğal

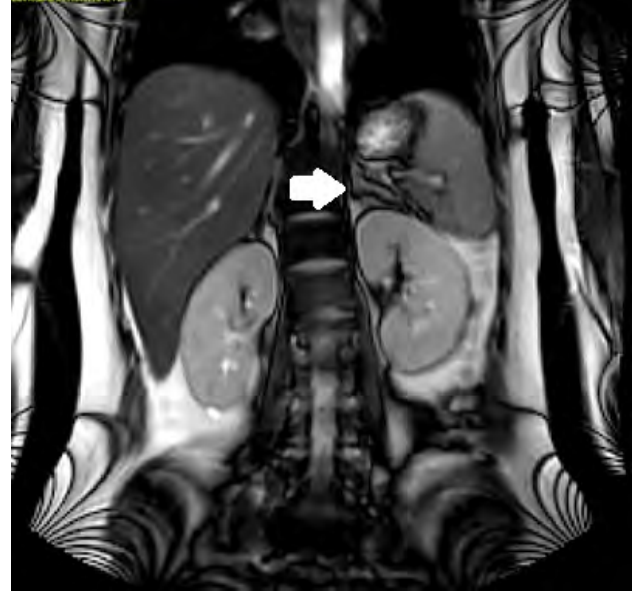
Laboratuvar Bulguları

Tablo 1. Hormon ve serum biyokimyası

Biyokimya değerleri	
Parametre	Sonuç
WBC (10 ³ /mL)	8400
HB (g/dl)	13,4
PLT (10 ³ /mL)	202000
ALT (U/L)	44
CK (U/L)	1296
Glukoz (mg/dL)	87
BUN (mg/dL)	16,5
Kreatinin (mg/dL)	0,69
GFR (mL/dk/1,73 m ²)	124
K (mmol/L)	3,4
Na (mmol/L)	144
Hormon profili	
ACTH (pg/mL)	87
Kortizol (µg/dL)	0,45
DHEAS (µg/dL)	1,4
Total testosteron (ng/mL)	0
Prolaktin (ng/mL)	9,92
FSH (mIU/mL)	81,41
LH (mIU/mL)	29,61
Estradiol (pg/mL)	<15
TSH (mIU/L)	4,19
sT4 (rg/dL)	0,97
Aldosteron (pg/mL)	228,2
Renin plazma aktivitesi (ng/mL/hr)	0,77
17-OH (ng/mL)	1,518
Androstenedion (ng/mL)	2,57
n-Deoksikortizol (ng/mL)	2,55
Metanefrin Normetanefrin	Normal

Görüntüleme

• Batın MR



Şekil 1. Batın MR görüntüleri. Sol surrenal bezde lateral bacadaki nodülerite şeklinde en geniş yerinde 1,5 cm ulaşan kalınlaşma izlendi.

DEXA: Femur total BMD: 0,678 T: -2,2 Z:-2,2 Lomber L1-L4:0,747 T:-2,7 Z:-2 osteoporoz ile uyumlu bulundu.

Klinik Gidiş

Hipogonadizm sebebiyle aldığı hormon replasman tedavisine devam edildi. Osteoporozu olan hastaya Ca ve D vitamin desteği sağlandı.

Tıbbi genetikten hipogonadizm ve konjenital hiperplazi ön tanılarımız için mutasyon analizi istendi (Şekil 2).

Hastamıza 17 alfa hidroksilaz eksikliği tanısıyla deltacortil 5 mg başlandı.

Uterus ve overleri görüntülemeyen hastanın hipogonadizmi MCM9 ve IGSF10 geninde saptanan mutasyon ile ilişkilendirildi. Normotansif seyreden hastanın oral potasyum replasman ihtiyacı kalmadı.

Refere Edilen Hekim/ Kurum:	ÇÜTF Balcalı Hastanesi		
Materyal Türü:	Periferik Kan		
Araştırılan Genler ve Yapılan Çalışmalar:	Yeni nesil dizileme yöntemi (Illumina MiSeq/NextSeq 550) ile <i>CYP21A2</i> , <i>CYP11B1</i> , <i>CYP11B2</i> , <i>HSD3B2</i> , <i>CYP17A1</i> , <i>STAR</i> , <i>POR</i> ve <i>CDKN1A</i> genleri çalışılmıştır (Tüm kodlayan bölgeler ve ekzon intron bağlantı noktaları)		
Sonuç:	Gen	Nükleotid Değişimi	Amino Asit Değişimi
Klinik Anlamı Olan Varyantlar:	<i>CYP17A1</i>	-	-
Yorum: Yapılan çalışmalarda hastada <i>CYP17A1</i> geninde ekzon 1-6'da homozigot delesyon saptanmıştır. Hastaya aile taraması yapılması ve genetik danışmanlık verilmesi önerilir.			

Refere Edilen Hekim/ Kurum:	ÇÜTF Balcalı Hastanesi		
Materyal Türü:	Periferik Kan		
Araştırılan Genler ve Yapılan Çalışmalar:	Yeni nesil dizileme yöntemi (Illumina MiSeq/NextSeq 550) ile <i>SOHLH1</i> , <i>MCM9</i> , <i>SRY</i> , <i>SRA1</i> , <i>FOXL2</i> , <i>DMRT2</i> , <i>SF1</i> , <i>PROK2</i> , <i>KAL1</i> , <i>WT1</i> , <i>HS6ST1</i> , <i>FGFR1</i> , <i>DMRT1</i> , <i>PROKR2</i> , <i>DCAF17</i> , <i>GNRH1</i> , <i>GNRHR</i> , <i>KISS1</i> , <i>TAC3</i> , <i>TACR3</i> , <i>LHCGR</i> , <i>MCM8</i> , <i>RSP01</i> , <i>WNT4</i> , <i>CBX2</i> , <i>FHR</i> , <i>BMP15</i> , <i>IGSF10</i> ve <i>KISS1R</i> genleri çalışılmıştır (Tüm kodlayan bölgeler ve ekzon intron bağlantı noktaları)		
Sonuç:	Gen	Nükleotid Değişimi	Amino Asit Değişimi
Klinik Anlamı Olan Varyantlar:	<i>MCM9</i>	c.911A>G (Heterozigot)	p.N304S
	<i>IGSF10</i>	c.7511 dupA (Heterozigot)	p.Y2504*
Yorum: Yapılan çalışmalarda hastada <i>MCM9</i> geninde c.911A>G (p.N304S) varyantı heterozigot olarak tespit edilmiştir. Tespit edilen bu varyant daha önce tanımlanmış olup literatürde Ovarian Disgenesis 4 ilişkilendirilmiştir. Ancak bu varyant heterozigot olarak tespit edildiğinden hasta bu gen açısından taşıyıcı olarak değerlendirilmiştir.			
Ayrıca hastada <i>IGSF10</i> geninde c.7511dupA (p.Y2504*) varyantı heterozigot olarak tespit edilmiştir. Tespit edilen bu varyant daha önce tanımlanmamış yeni bir varyant olup klinik önemi bilinmemektedir. <i>IGSF10</i> geni literatürde Pubertede Gecikme ile ilişkilendirilmiştir.			
Hastaya aile taraması yapılması ve genetik danışmanlık verilmesi önerilir.			

Şekil 2. Tıbbi genetik konsültasyon sonuçları

Konjenital Adrenal Hiperplazi (KAH)

- Konjenital adrenal hiperplazi (KAH), en sık görülen (klasik tipi; 1:16.000-nonklasik tipi 1:600 doğum) genetik hastalıklardan birisidir ve otozomal resesif kalıtılır. Hastalık, kolesterolde kortizol biyosentezine kadar olan biyokimyasal süreçte gerekli 5 enzimden birinin eksikliği sonucu meydana gelir.
- Kortizol biyosentezindeki eksiklik (hafif-orta veya ciddi) sonucu ACTH sekresyonu artmakta ve adrenal bezlerin hiperplazisi ve biriken ara ürünlerin (ara hormonların) diğer steroid hormon sentez yollarına kayması sonucu farklı klinik tablolar ile karşımıza çıkmaktadır.
- En sık görülen iki enzim eksikliği 21 hidroksilaz (vakaların %90'ı) ve 11 beta hidroksilaz (vakaların %5'i) eksikliğidir.
- CYP17A1 enzimi hem 17 α -hidroksilaz hem de 17-20 liyaz aktivitesi taşımaktadır.
- 17 α Hidroksilaz (OH) eksikliği pediatri yaş grubundan ziyade erişkin dönemde ortaya çıkan konjenital adrenal hiperplazi subtipidir. Tahmini görülme sıklığı 1/50.000'dir.
- 17-OH eksikliğinde hem adrenal hem gonadal fonksiyonlar etkilenir. Erkeklerde seksüel gelişim anomalisi, XX fetuslarda primer amenore ve sekonder sex karakterlerinin gelişmemesi vardır.
- Deoksikortikosteron artışı sodyum tutulumu, hipertansiyon ve hipokalemiye yol açarken kortikosteron (glukokortikoid aktivitesi nedeniyle) kortizol olmasa da hastaları adrenal krizden korumaktadır (1).
- 17 α -hidroksilaz/17,20-liyaz eksikliği tanısı klinik, biyokimyasal ve moleküler özelliklere dayanır. Bununla birlikte, bu bozukluğun klinik ve biyokimyasal sunumları oldukça değişkendir ve hastaların %10-15'i tanı anında normotansiftir. Bu nedenle genetik tanı, doğrulayıcı tanı için kritik öneme sahiptir (2).
- Tedavide deksametazon, spironolakton, fenotipik kızlara östrojen replasmanı, gerekirse vaginoplasti, genotipik erkeklere gonadektomi yapılmalıdır (1).

Kaynaklar

- 1 Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Adrenal ve Gonadal hastalıklar kılavuzu, 2020: 87-97.
2. Geller DH, Auchus RJ, Mendonça BB, Miller WL, The genetic and functional basis of isolated 17,20-lyase deficiency, Nat Genet. 1997 Oct;17(2):201-5.

Nöroendokrin Tümörü Lokalize Edilemeyen Bir Ektopik ACTH Sendromu Olgusu ve Medikal Tedavi ile Uzun Dönem Takibi

Sema ÇİFTÇİ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği



Olgu: 67 yaşında kadın hasta, evli, ev hanımı, İstanbul doğumlu, İstanbul'da yaşıyor

Şikâyeti: Halsizlik, bel-bacak ağrıları, çabuk yorulma, kilo alma, yüzde şişme, nefes darlığı

Hikâye: Yaklaşık 7 yıldır DM, HT, HL tanıları olan hastanın tedavi altında kan şekeri regülasyonu, kan basıncı normal seyrederken son 6-7 aydır regülasyonu bozulmuş ve bu dönemde yaklaşık 10 kg almış. Son dönemde şikayetlerine nefes darlığı da eklenince Kardiyoloji polikliniğine başvurmuş ve yapılan anjiyografide koroner arter hastalığı saptanarak stent takılmış ve medikal tedavisi düzenlenmiş. Bu arada bel ağrısı için gittiği Fizik Tedavi polikliniğinde vertebral fraktür ve osteoporoz saptanmış. Dış merkezde başvurduğu hekim tarafından Cushingoid özellikleri farkedilen hasta hem bu açıdan hem de sekonder osteoporoz açısından ileri tetkik ve tedavi amacıyla tarafımıza yönlendirilmiş.

Özgeçmiş: Tip 2 diabetes mellitus, hipertansiyon, hiperlipidemi

İlaçlar: Sitagliptin 100 mg, insülin glarjin 18Ü/gece, kandesartan+hidroklorotiazid atorvastatin, spiranolakton, nebivolol, furosemid, asetilsalisilik asit

Alışkanlıkları: Sigara ve alkol yok

Soygeçmiş: Özellik yok

Fizik Muayane: Genel durum iyi, şuur açık, oryante-koopere, ateş: 36,8°C. Yüz yuvarlak, hipertrofik, trunkal obezite ve minimal supraklaviküler dolgunluk var, miyopati, ekimozlar, strialar yok. Boy: 155 cm, kilo: 94 kg ve VKİ: 39.1 kg/m². Kan basıncı: 140/90 mmHg, NDS: 88/R. Tiroid non-palpabl ve diğer sistem muayeneleri normal.

Laboratuvar Tetkikleri

AKŞ: 190 mg/dL, HbA1c: %6,9, BUN: 14 mg/dL, Cr: 0.9 mg/dL, Na: 134 mmol/L, K: 3,5 mmol/L, T.kol: 256 mg/dL, TG: 221 mg/dL, LDL-kol: 162 mg/dL, HDL-kol: 36 mg/dL, Ca: 9,8 mg/dL, P: 3,3 mg/dL, ALP: 69 U/L, GGT: 12 U/L, SGOT: 13U/L, SGPT: 25 U/L, LDH: 457 U/L, Alb: 4,3 g/L, Fe: 46 µg/dL, TDBK: 297 µg/dL, B12: 294 pg/mL, 25OHD: 18 ng/mL, PTH: 45 pg/mL, Lökosit: 9,9 10³/µL, Hb: 11,9 g/dL, Hct: %37,1, Trombosit: 269 10³/µL idi.

Hormonal değerlendirilmede, FT4: 0,96 ng/dL, TSH: 0,9 mIU/L, FSH: 10 mIU/mL, LH: 1,9 mIU/mL, E2: 8 pg/mL, PRL: 11 ng/dL, **Bazal**

kortizol: 30 µg/dL, ACTH: 56 ve 85 pg/mL (0-46), DHEAS: 305 µg/dL, 24 h UFC: 132 µg/gün (<45)

2 gün 2 mg DXM sup.: 9,1 µg/dL, tek doz 8 mg DXM sup.: 14,2 µg/dL

Komorbidite Taramaları

Tiroid USG: Normal

Batın USG: Hepatosteatoz

EKO: LVH, Dej. Kalp kapak hast.

KMD: L1-4 T-skor:-4,1, Femur boyun T-skor:-1,9

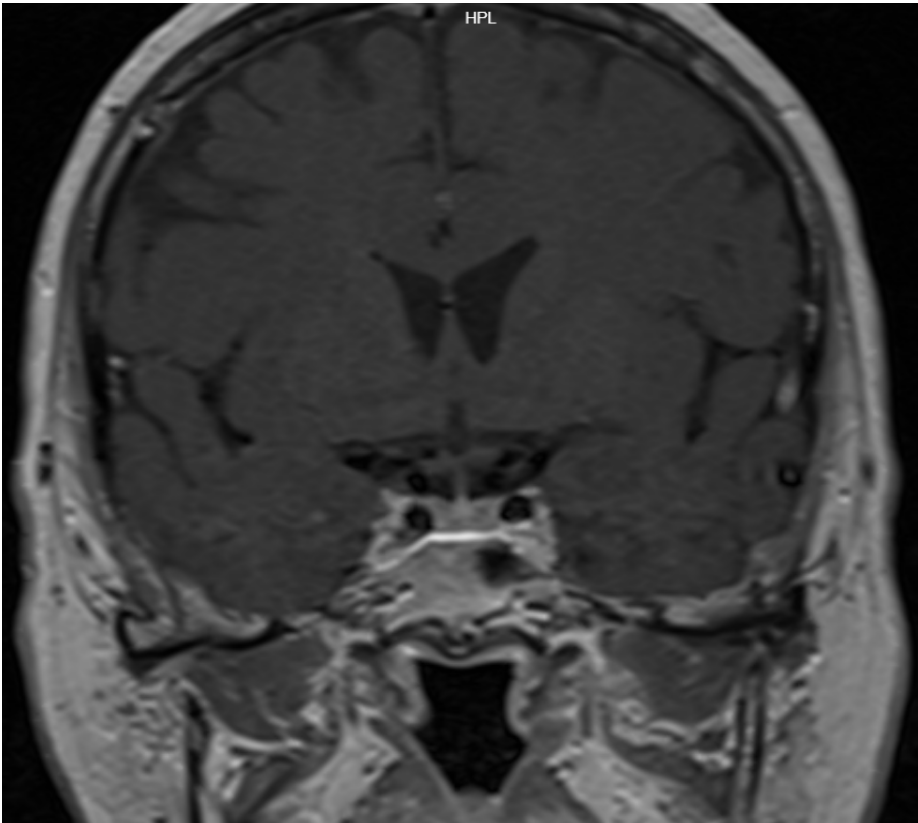
Klinik Seyir: DM tedavisi için sitagliptin devam edilirken insülin glarjin doz titrasyonu yapıldı ve metformin eklendi. Kandesartan+HCTZ dozu arttırıldı, diğer ilaçlarına devam edildi. Kalsiyum ve D vitamini replasmanı sonrası teriparatid başlandı. ACTH bağımlı Cushing sendromu tanısı konan hastaya ilk önce kontrastlı hipofiz MRG (Şekil 1) çekildi ve herhangi bir lezyon görülmedi.

Tablo 1. CRH ile inferior petrosal sinüs örneklemesinde ACTH düzeyleri

	Sağ ACTH (pg/ml)	Sol ACTH (pg/ml)	Perifer ACTH (pg/ml)
-1 dk	72	43	40
0 dk	55	45	44
2 dk	58	46	48
5 dk	61	52	37
10 dk	71	46	47

Bunun üzerine CRH ile inferior petrosal sinüs örnekleme (Tablo 1) yapıldı ve ACTH düzeylerine göre ektopik ACTH sendromu tanısı kondu.

Etyolojide en sık bronşiyal karsinoid olduğu için toraks HRCT (Şekil 2) çekildi. Buna göre *sağ akciğer orta lob medial segmentte 8,5x6 mm boyutlarında parankimal nodül*, komşuluğunda plevroparankimal bantlar saptandı. Ga68 PET-CT (Şekil 3) ise “sağ akciğer orta lob medial segmentte 8 mm parankimal nodülde Ga68 DOTATATE tutulumu yok ve tüm vücut taramada da başka bir tutulum saptanmamıştır” olarak raporlandı.



Şekil 1: Hipofiz MRG; T1-kontrast coronal



Şekil 2: Toraks HRCT sağ akciğer orta lob medial segmentte 8,5x6 mm boyutlarında parankimal nodül



Şekil 3: Ga-68 PET-CT; sağ akciğer orta lob medial segmentte 8 mm parankimal nodülde Ga-68 DOTATATE tutulumu yok

Ayrıca çekilen batın MRG'de de nöroendokrin tümör açısından şüpheli bir lezyon saptanmadı. Radyoloji tarafından akciğerdeki lezyon pulmoner arter dalına oldukça yakın parlak bir lezyon (NET?) olabilir denmesine rağmen Nükleer tıp ile yeniden konsülte edildiğinde lezyonda hiç tutulumun olmadığı söylemesi ve Göğüs cerrahisinin de lokalizasyon nedeniyle lezyon wedge rezeksiyon ile çıkarılmayıp daha büyük bir cerrahi gerekeceği veya biyopsi ile de bulunamayabileceğini söylemesi üzerine bu aşamada akciğerdeki lezyona yönelik bir girişim düşünülmedi. HT, DM, hipokalemi medikal tedavi ile kontrol altına alınabildiği ve osteoporoz için spesifik tedavisi devam ettiği için bu aşamada hastaya bilateral sürrenalektomi de düşünülmedi ve medikal tedavi ile izlem kararı alındı.

Ketokonazol 200 mg 2x1 tb/gün başlanan hastada 2 hafta sonra KCFT normal gelmesi üzerine 600 mg/gün dozuna çıkıldı. 3. ay kontrolünde gerek klinik gerekse laboratuvar parametrelerinde belirgin düzelme gözlemlendi.

- Bazal kortizol: 30 µg/dL → 11 µg/dL
- ACTH: 85 pg/mL → 56 pg/mL
- 24 h UFC: 132 µg/gün (<45) → 19 µg/gün (<45)
- KCFT normal seyretti.
- İnsülin dozları azaltılarak kesildi, A1c: %6,3, normotansif

Medikal tedaviye iyi yanıt alınan hastada ketokonazol ile bir süre daha devam edilmesi ve görüntüleme

tekrarları planlandı. Ancak görüntülemeleri yapılamadan araya Covid-19 pandemisi girmesi nedeniyle hastaya bir dönem ulaşılamadı. O dönemde yaklaşık son 3 aydır ketokonazol almayan hasta kan şekeri ve TA regülasyonunda bozulma ile başvurdu. Servise yatışı yapılan hastanın fizik muayenesinde TA: 160/90 mmHg, NDS: 104/R, çok yaygın ödem (+), dispneik, ortopneik, akciğer bazallerde kreptan raller saptandı. Laboratuvarında hipokalemi, prerenal azotemi, lökositozu vardı, idrar yolu enfeksiyonu da saptandı ve HbA1c: %9.5 düzeylerinde idi. Kortizol: 45 µg/dl, ACTH: 126 pg/ml, DHEAS: 1000 µg/dL idi. K replasmanı başlanan hastaya bazal-bolus insülin tedavisine geçildi, idrar yolu enfeksiyonu için antibiyoterapisi başlandı, Kardiyoloji konsültasyonu ile antihipertansif tedavi, kontrollü diüretik verildi ve dış merkez kardiyolojide başlanan apixaban 5 mg devam edildi. KCFT normal olan hastaya ketokonazol 2x200 mg başlanarak görüntülemeleri planlandı. Çekilen torax HRCT görüntülemesinde akciğerdeki lezyon benzer boyutta idi ve yine Ga-68 PET-CT görüntülemesinde Ga-68 DOTATATE tutulumu yoktu. Bu aşamada hastanın mevcut durumu nedeniyle görüntülemeler yine hiperkortizolemik iken yapıldığı için ketokonazol ile kortizol düzeyleri düştüğünde görüntüleme tekrarı kararı alındı. Çünkü bazı karsinoid tümörlerde yüksek kortizole bağlı olarak SSR2 down-regülasyonu olabilir ve bu tümörler kortizol düzeyleri düşüncü artan SSR2 sayesinde vizüalize edilebilirler. Ketokonazol 3x200 mg ile ödemleri, şikayetleri gerileyen hastada kan şekeri ve TA regüle oldu. Prerenal azotemi, elektrolit imbalansı düzeldi ve hasta taburcu edildi.

Ketokonazol başlanmasından 3 ay sonraki kontrolde Cushingoid bulgularında belirgin gerileme görüldü, bolus insülinleri kesildi. Bazal kortizol, ACTH, DHEA-S ve 24h-UFC düzeylerinde de azalma saptanırken karaciğer fonksiyon testleri de normaldi. Hipokortizolemik olduğu bu dönemde Ga68-PET CT çekildi ancak yine akciğerdeki lezyonda ya da vücutta başka bir odakta anlamlı bir tutulum yoktu. Bu aşamada Göğüs cerrahisi ile yeniden konsülte edilen hastada lezyonun biyopsiye uygun olmadığı ve orta lobektomi gibi büyük bir cerrahi gerekeceği belirtildi, bu durum hasta yakınları ile de paylaşıldı ve ardından onların da böyle bir cerrahi istememeleri üzerine medikal tedavi ile takip kararı alındı.

Burada nöroendokrin tümörü net lokalize edilemeyen bir ektopik ACTH sendromu vakamızda medikal tedavi ile toplamda 32 aylık seyrini bildirdik. Son ziyaret itibarıyla;

- **Ketoral 2x200 mg** → bazal kortizol: 9 µg/dL + hipotansiyon, hipoglisemiler (+) → **ketoral 200 mg/gün** ↓
- DM-HT regüle
- Teriparatid (18 ay), ardından 1 defa zoledronik asit 5 mg (+Ca-D vit replasmanı) ile KMD↑
- Takipte apiksaban 5 mg altında herhangi bir tromboembolik olay görülmedi
- Yaklaşık 3 yıllık takipte bir görüntüleme **normokortizolemik iken** yapılmasına rağmen NET odağı bulunamadı
- **Ketoral 200 mg yeterli gelmezse** → *block and replace planlandı.*

Sonuç olarak;

- EAS tanısını koymak kadar, lokalize etmek de zordur.
- Lokalize edilemeyen nöroendokrin tümörlerde erkenden bilateral sürrenalektomiye gitmeden önce, hiperkortizolemi baskılanarak belli aralıklarla sinitigrafik yöntemlerin tekrarlanması denemelidir.
- Medikal tedavilerle de uzamış remisyonların olabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır
- Multidisipliner yaklaşım tanıdan tedaviye kadar her aşamada çok önemlidir.

Kaynaklar

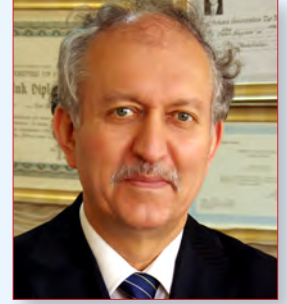
1. Herrera-Martínez AD, Felders RA, de Herder WW, Castaño JP, Gálvez Moreno MÁ, Dogan F, van Dungen R, van Koetsveld P, Hofland LJ. Effects of Ketoconazole on ACTH-Producing and Non-ACTH-Producing Neuroendocrine Tumor Cells. *Horm Cancer*. 2019 Jun;10(2-3):107-119.
2. Corcuff JB, Young J, Masquefa-Giraud P, Chanson P, Baudin E, Tabarin A. Rapid control of severe neoplastic hypercortisolism with metyrapone and ketoconazole. *Eur J Endocrinol*. 2015 Apr;172(4):473-81.
3. Hayes AR, Grossman AB. The Ectopic Adrenocorticotropic Hormone Syndrome: Rarely Easy, Always Challenging. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2018 Jun;47(2):409-425.
4. Young J, Haissaguerre M, Viera-Pinto O, Chabre O, Baudin E, Tabarin A. Management of Endocrine Disease: Cushing's syndrome due to ectopic ACTH secretion: an expert operational opinion. *Eur J Endocrinol*. 2020 Apr;182(4):R29-R58.

Nadir Bir Pankreas NET Vakası



**Canan ŞEHİT KARA, Serra ALPÖZEN,
Fahri BAYRAM**

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve
Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Kayseri



Olgu: 62 yaşında kadın

Şikâyeti: halsizlik, acıkma hissi, kan şekeri düşüklüğü

Hikâye: 2005 yılında kilo kaybı nedeni ile yapılan tetkiklerde *diabetes mellitus* teşhisi konulan hastada ayrıca *pankreas başında 5 cm ve karaciğerde çok sayıda metastatik lezyonlar* saptanmış. Pankreas ve karaciğerdeki kitlelerden biyopsiler alınan hastaya *karaciğere metastaz yapan düşük dereceli (grade 1) pankreas nöroendokrin tümör (NET)* tanısı konulmuş (**Şekil 1, 2**).

Metastatik pankreas NET tanılı hastanın pankreas-taki kitlesinin süperior mezenterik vene invazyonu olması nedeniyle *inoperabl* kabul edilmiş. Diyabet açısından metformin, linagliptin ve insülin tedavileri başlanmış. Medikal onkoloji bölümünce Ocak 2006 tarihinde **oktreotid 20 mg/ay** başlanmış. 2009 yılında kitle boyutlarında artış olması nedeni ile **oktreotid** dozu **30 mg/ay** olarak artırılmış.

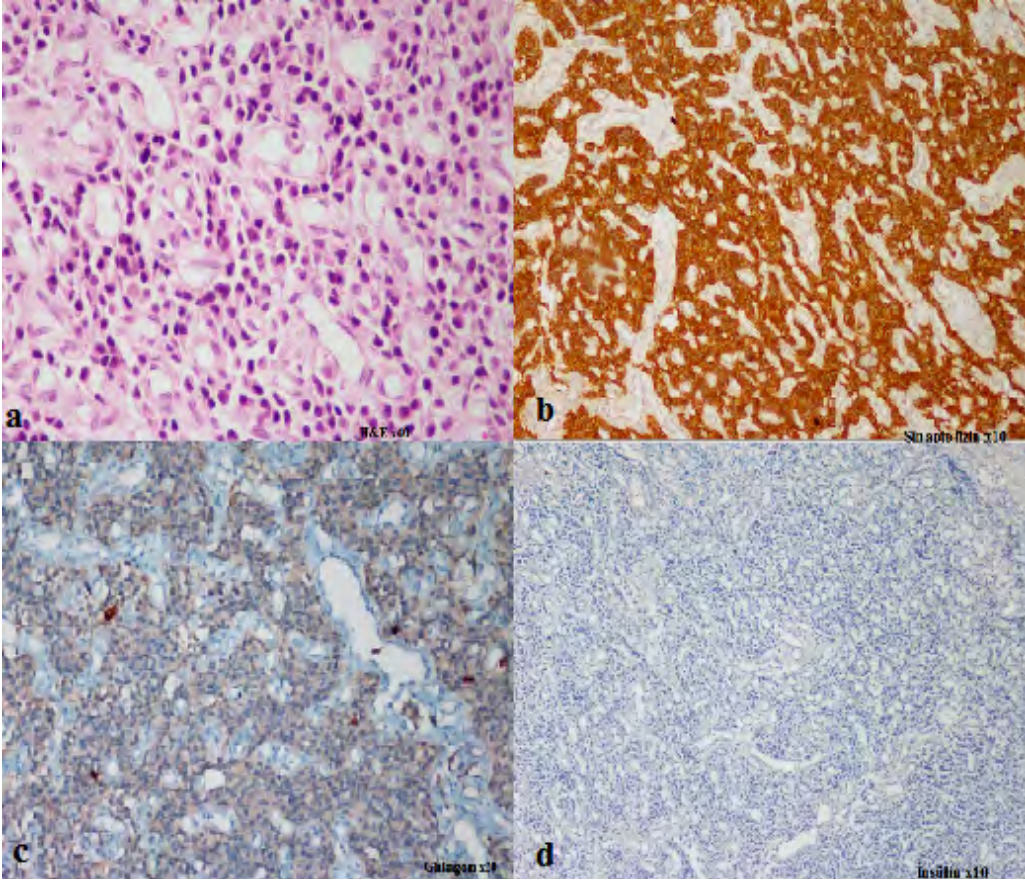
2015 yılında ishal şikayeti başlayan ve kitle boyutlarında artış saptanan hastaya Ga68 DOTATATE görüntülemesi yapılmış.

Ga68 DOTATATE sonucu

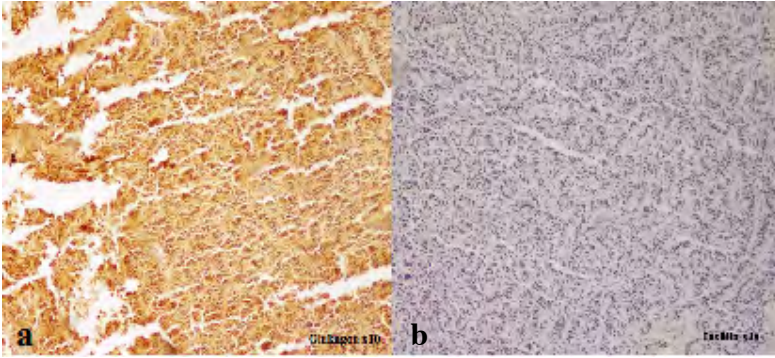
- Pankreas başında 92x82x93 mm boyutunda, yoğun Ga-68 peptid tutulumu gösteren kitle lezyonu (primer malign süreç),
- Karaciğerde büyüğü sağ lobun büyük kısmını dolduran, toplam boyutu 100x58x127 mm, yoğun Ga-68 peptid tutulumu gösteren çok sayıda hipodens lezyonlar (metastaz),
- Sağ humerus başı posterolateral kesiminde yoğun Ga-68 peptid tutulumu gösteren hiperdens lezyon (metastaz) (**Şekil 3**).

Hastaya Aralık 2015-Mart 2018 tarihleri arasında toplam **8 seans PRRT** uygulanmış. 2017 yılında oktreotid 30 mg/ay tedavisi kesilerek **lanreotid 120 mg/ay** başlanmış. Mayıs 2016'da humerustaki metastatik bölgeye toplam **2000cGy radyoterapi** uygulanmış.

Ekim 2020'de her iki bacakta *gezici eritematöz lezyonlar* gelişmesi nedeni ile dermatoloji kliniğine başvuran hastanın yakın dönemde *derin ven trombozu* geçirdiği, *diyabet* tanısı ile takipli



Şekil 1: Pankreas biyopsisi immünohistokimyasal boyama görüntüleri: **a)** Ki-67 $<1\%$, **b)** Sinaptofizin diffüz pozitif, **c)** glukagon seyrek pozitif, **d)** insülin negatif boyalı



Şekil 2: Karaciğer biyopsisi immünohistokimyasal boyama görüntüleri **a)** Glukagon seyrek pozitif, **b)** İnsülin negatif boyalı (ki-67 görüntüsü temin edilemedi)

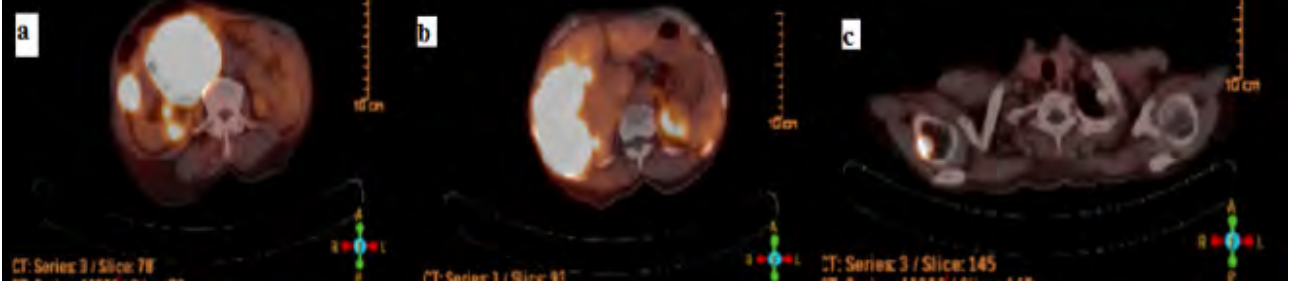
olduğu, **kilo kaybı** ve **kronik ishal** şikâyetleri olduğu görülmesi üzerine **glukagonomadan** şüphelenilerek glukagon düzeyi gönderilmiş. *Plazma glukagon düzeyi* >500 *pg/mL* saptanan hasta medikal onkolojiye yönlendirilmiş. Medikal onkoloji bölümünde yapılan değerlendirmede kitlelerinde progresyon saptanması üzerine **3 seans** daha **PRRT** tedavisi uygulanmış ve lanreotid 120 mg/ay devam edilmiş.

Hasta Kasım 2021 tarihinde tarafımıza son 2-3 ay içinde başlayan, insülin tedavisi kesilmesine rağmen devam eden **hipoglisemi** şikayetiyle başvurdu. Hipoglisemisi dökümanente edilen hasta ileri tetkik ve tedavi amaçlı endokrinoloji servisimize

yatırıldı. Hipoglisemi anında hastadan glukoz, insülin, c peptid ile sabah saatlerinde kortizol ve IGF-1 değerleri gönderildi (**Tablo 1**).

Tablo 1. Hipoglisemi anındaki insülin, c peptid değerleri ile sabah saatindeki kortizol, IG-1 değerleri

Glukoz (mg/dl)	c-peptid (ng/ml)	IGF-1 (ng/ml)	insülin (μ u/ml)	kortizol (μ g/dl)
25	11,7	107	44,5	26,7
24	11,3	106	39,2	
35	12	106	43,3	



Şekil 3: a) Pankreas baş kesiminde yaklaşık 9 cm kitle, b) Karaciğerde toplam boyutu 12 cm'ye ulaşan kitleler, c) Sağ humerus başında metastatik lezyon

Endojen hiperinsülinemik hipoglisemi ayırıcı tanılarından *insülin otoimmün sendrom* açısından gönderilen insülin antikor düzeyi normal sınırlarda saptandı. *Paraneoplastik hipoglisemi* açısından gönderilen IGF-2 düzeyi normaldi.

Hastanın Ocak 2022 tarihli kesitsel görüntülemelerinde karaciğerde çok sayıda en büyüğü 3cm'ye varan metastatik kitleler ve pankreasta ~4x3,5cm kitle saptandı.

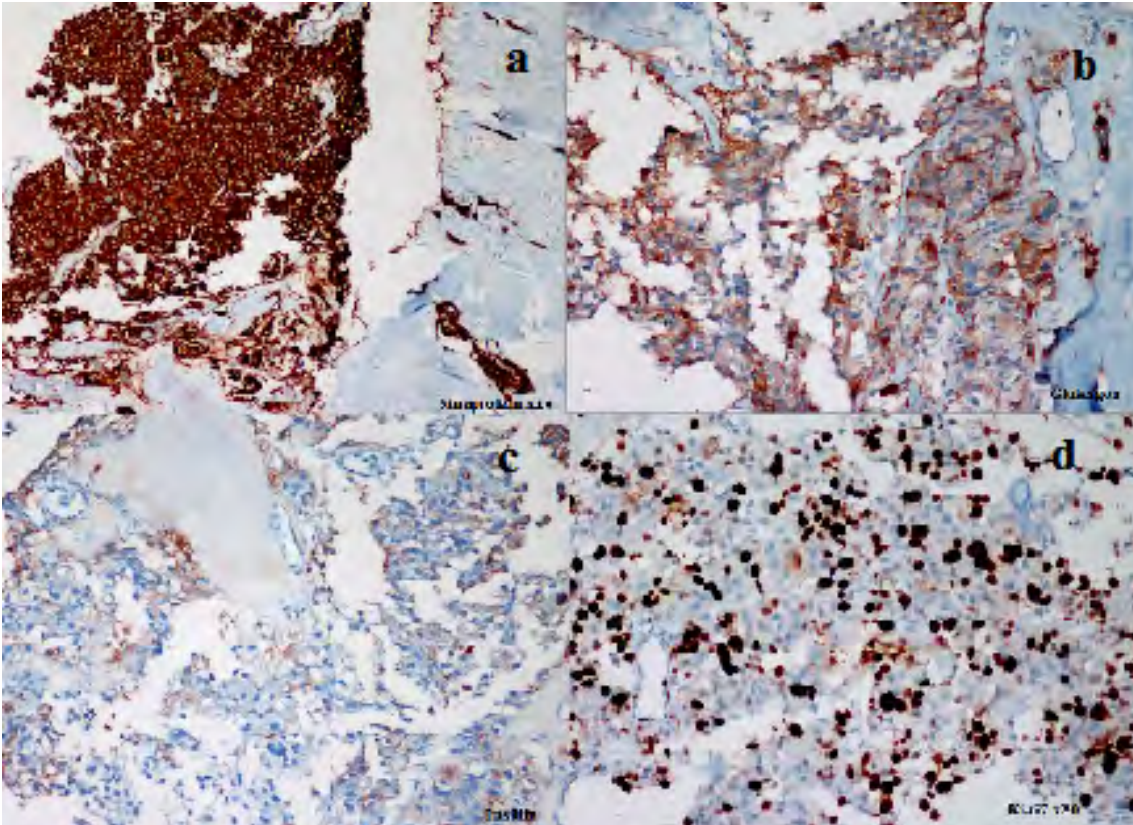
*Erciyes NET Konseyi'*nde yapılan değerlendirmede karaciğer ve pankreastaki kitlelerden yeniden

biyopsi alınması ve güncel Ga68 DOTATE yapılması önerildi.

Pankreas Biyopsisi Patoloji Raporu

Tümöral lezyonda Sinaptofizin ile pozitif; Kromogranin ile pozitif; Tripsin ile soluk pozitif; İnsülin ile seyrek fokal pozitif; Glukagon ile pozitif; Ki-67 ile %35 oranında pozitif boyanma izlendi.

Tanı: Nöroendokrin Karsinom (Şekil 4).



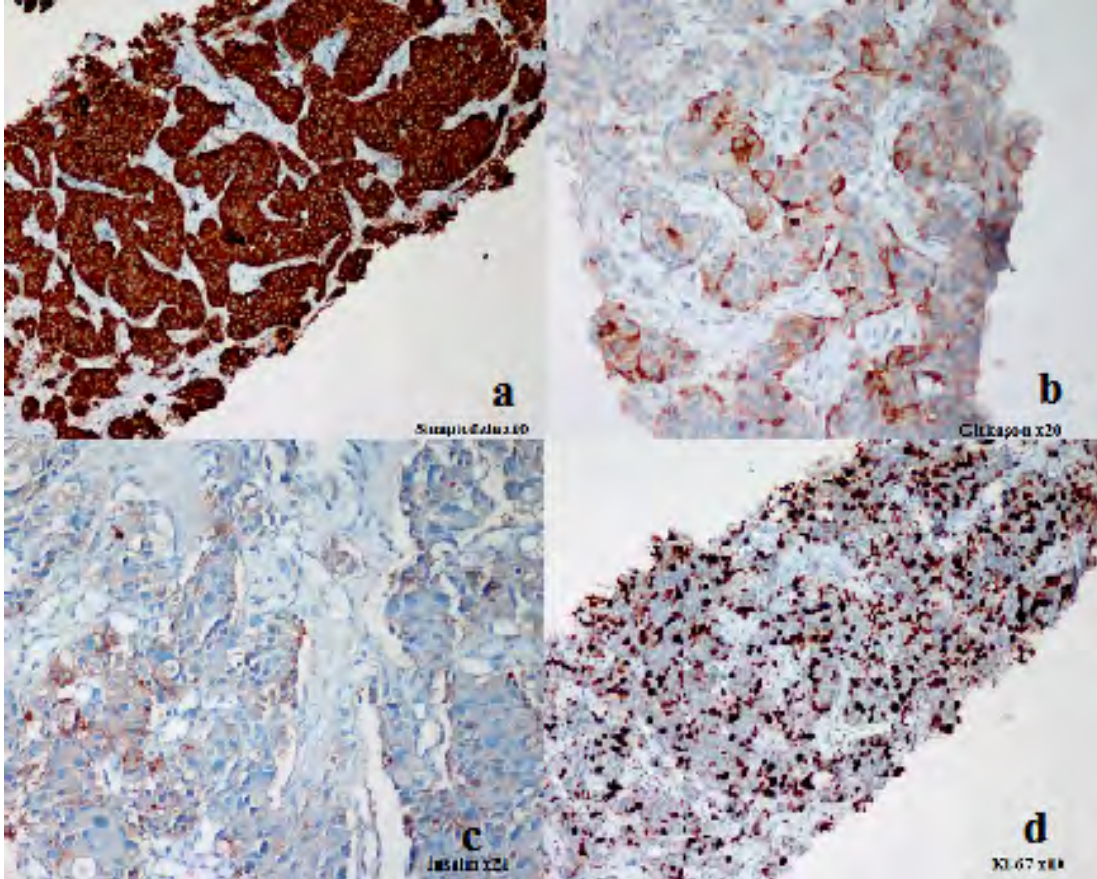
Şekil 4: Pankreas biyopsisi a) sinaptofizin yaygın pozitif, b) Glukagon seyrek soluk pozitif, c) İnsülin seyrek soluk pozitif, d) Ki-67 >%35

Karaciğer Biyopsisi Patoloji Raporu

Tümöral lezyonda Sinaptofizin ile pozitif; Kromogranin ile pozitif; Tripsin ile negatif, İnsülin

ile seyrek soluk pozitif; Glukagon ile seyrek soluk pozitif; Ki-67 ile %35 oranında pozitif sonuç izlendi.

Tanı: Nöroendokrin Karsinom (Şekil 5).



Şekil 5: Karaciğer biyopsisi **a)** sinaptofizin yaygın pozitif, **b)** Glukagon seyrek soluk pozitif, **c)** İnsülin seyrek soluk pozitif, **d)** Ki-67 >%35

Ga68 DOTATATE sonucunda *karaciğerde büyüğü 36x25 mm boyutunda çok yoğun Ga-68 DOTA TATE tutulumu gösteren yaygın kitlesel lezyonlar, pankreas başında 57x44x40 mm boyutunda yoğun Ga-68 DOTA TATE tutulumu gösteren düzensiz sınırlı kitle lezyonu* saptanan hasta genel cerrahi bölümü ile **küçültücü cerrahi** açısından görüşüldü. Hasta operasyona uygun görülmedi. Hastaya

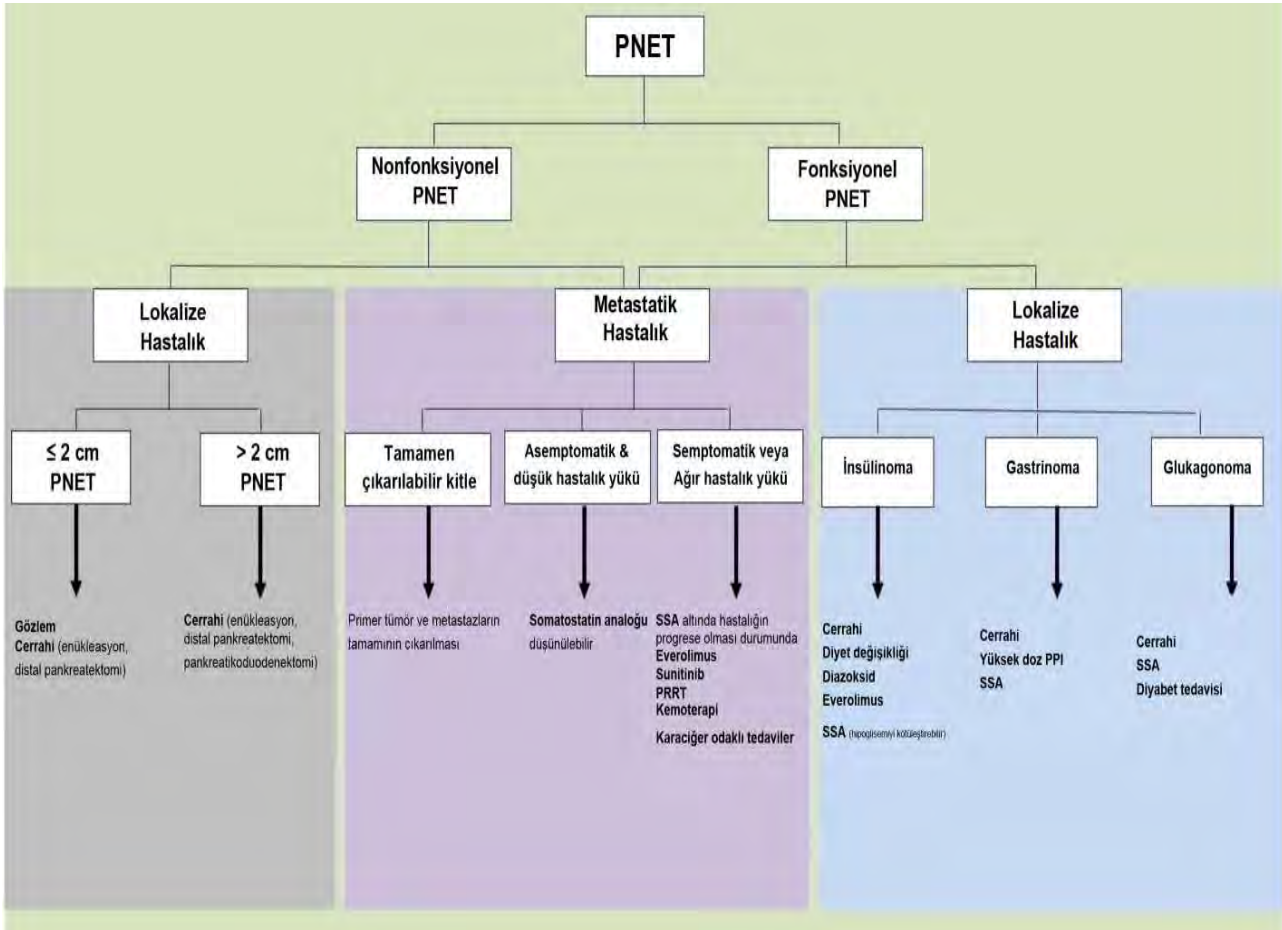
günlük **sandostatin kısa etkili 3x0,1 mg** başlandı. Diazoksid yurt dışından temin edilemedi. Hipoglisemilerinde belirgin bir düzelme gözlenmeyen hasta kemaoterapi verilmesi amacı ile medikal onkoloji bölümüne devir edildi. Hastaya medikal onkoloji bölümünde **Karboplatin+ etoposid** tedavisi uygulandı. Kemoterapi sonrası hastanın hipoglisemileri belirgin şekilde azaldı.

Pankreas Nöroendokrin Tümörler (PNET)

PNET'ler yıllık insidansı 100000'de 1-1,5 olarak bildirilen nadir tümörlerdir. Hormon salgılayıcı özelliklerine göre fonksiyonel veya non-fonksiyonel olarak 2 gruba ayrılırlar. Çoğunluğu (%70-90) non-fonksiyonel tümörler oluşturmaktadır. Non-fonksiyonel pNET'lerin %60-90'ı malign karakterdedir. NET'lerde malign benign ayırımı yapılması sitolojik veya histolojik olarak çok zor olup lokal invazyon veya metastaz varlığına göre malign tanısı konulmaktadır. Fonksiyonel pNET'ler salgıladıkları hormon ve peptidlere bağlı klinik tablolara yol açarken non-fonksiyonel tümörler bası etkisi oluşturacak boyutlara gelene kadar veya metastaz yapana kadar sessiz kalabilirler. Çoğunluğu sporadik olmakla birlikte pNET'lerin çeşitli ailesel sendromlarla (MEN tip 1 sendromu, VHL, nörofibromatozis tip 1, tüberöz skleroz) ilişkili olabileceği her zaman akılda bulundurulmalıdır.

Bu vaka takdiminde tanı anında nonfonksiyonel özellik gösteren ancak takibinde glukagonoma ve sonrasında insülinoma kliniği gözlenen nadir bir pankreas NET vakası sunulmuştur.

Tablo 2. PNET tedavi algoritması



*PNET tedavi algoritması (1 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır)

Kaynaklar

1. Akirov A, Larouche V, Alshehri S, Asa SL, Ezzat S. Treatment Options for Pancreatic Neuroendocrine Tumors. Cancers 2019; 11(6): 828.
2. Batcher E, Madaj P, Gianoukakis AG. Pancreatic Neuroendocrine Tumors. Endocrine Research 2011; 36(1): 35-43.
3. Zandee WT, de Herder WW. The Evolution of Neuroendocrine Tumor Treatment Reflected by ENETS Guidelines. Neuroendocrinology 2018;106(4):357-365.

Multipl Endokrin Neoplazi Sendromu 1



**Özge ÖZER, Göknur YORULMAZ,
Medine Nur KEBAPÇI**

*Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı*



Olgu: 25 yaşında kadın hasta

Şikâyeti: Galaktore

Hikâye: 2003 yılında ilk çocuğunu dünyaya getirdikten iki yıl sonra galaktore şikâyetinin devam etmesi üzerine dış merkeze başvuruyor. Yapılan tetkikler sonucu prolaktin düzeyinin yüksek (100 üzeri) olduğu söylenerek kabergolin tedavisi başlanıyor. Şikâyeti geçiyor. 2005 yılına kadar kabergolini düzensiz olmak üzere kullanıyor ve bu sene ikinci çocuğu da sağ sağlıklı olarak dünyaya geliyor. Sonrasında 2012 yılında kontrol amaçlı Eskişehir Osmangazi Üniversitesi takibine giriyor.

Özgeçmiş: Bilinen kronik hastalık öyküsü yok.

Soygeçmiş: Erkek kardeş → op. paratiroid adenom, pankreasta kitle lezyonu (operasyon öyküsü yok). Baba → op. paratiroid adenomu, mediastende kitle eksizyonu (NET)+kemik metastazı

Fizik Muayane: Genel durum iyi, şuur açık, oryante-koopere, ateş: 36,6 °C, nabız: 72/dk, kan basıncı: 120/60 mmHg, solunum: 17/dk, Diğer fizik muayene bulguları olağandı.

Klinik Seyir: Başvuruda değerleri; prolaktin 55 ng/mL (kabergolin tedavisi altında) ve diğer ön hipofiz hormonları normaldi.

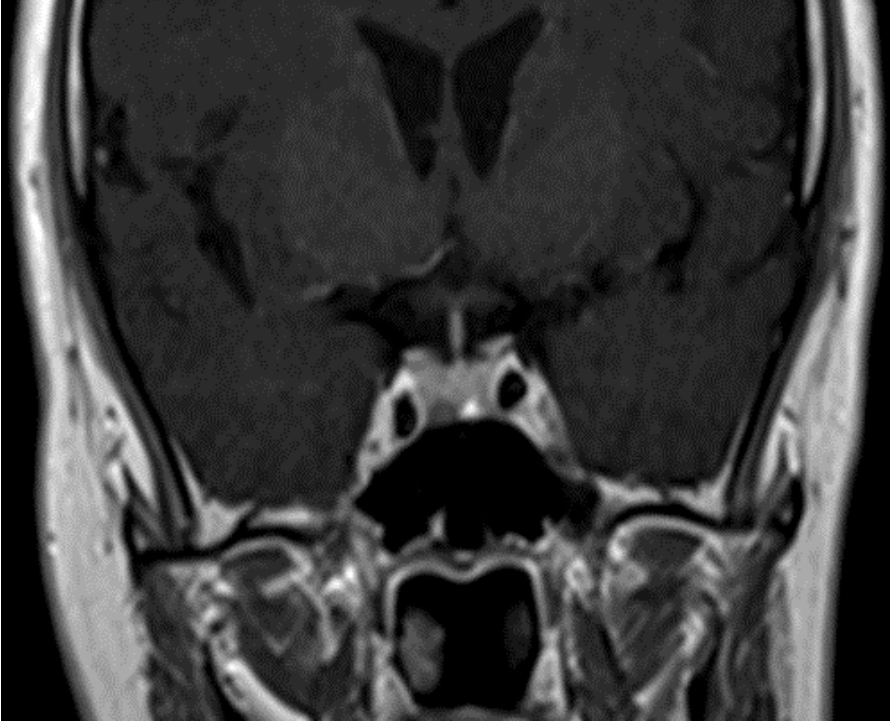
Laboratuvar

Tablo 1. Hormon ve serum biyokimyası

Parametre	Sonuç	Referans aralık
Kalsiyum (mg/dl)	10,5	8,6-10,2
Albümin (g/dl)	3,8	3,5-5,2
Fosfor (mg/dl)	2,52	2,7-4,5
Parathormon (pg/ml)	211	15-65
25-OH vitamin D (nmol/L)	31	25-80
Kreatin (mg/dl)	0,62	0,5-0,9
24 saatlik idrar kalsiyum (mg/gün)	349,5	100-300
Tubuler fosfat reabsorpsiyonu	%69	70> (PHPT için)
Cl/fosfor	40	>35 (PHPT için)

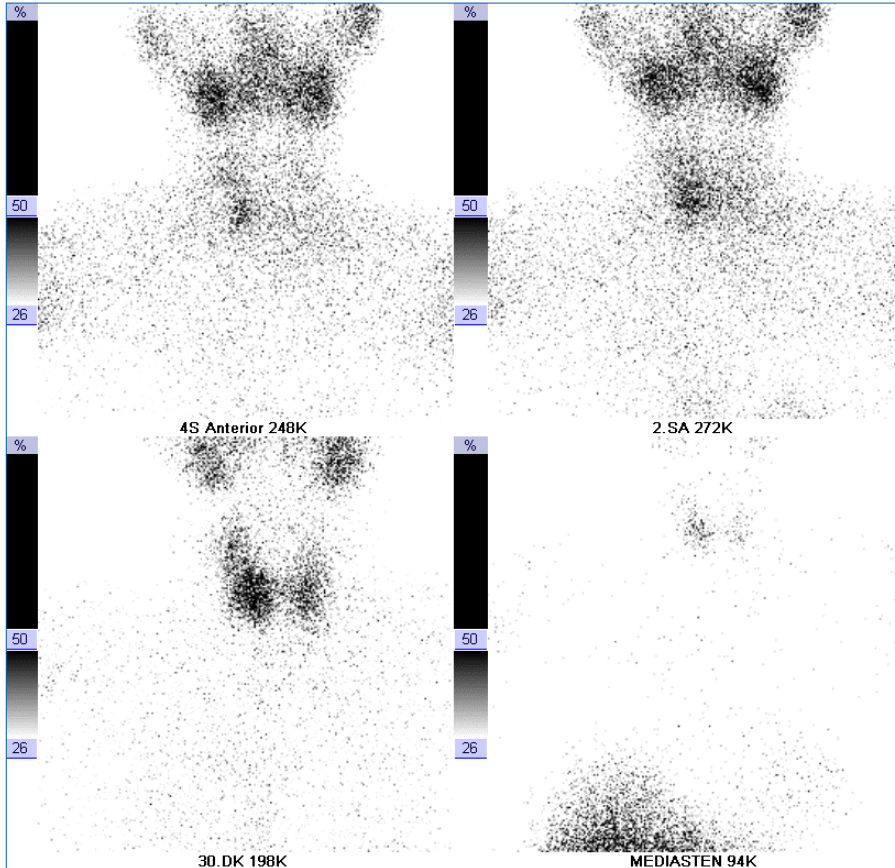
Görüntüleme

- **Hipofiz MR**



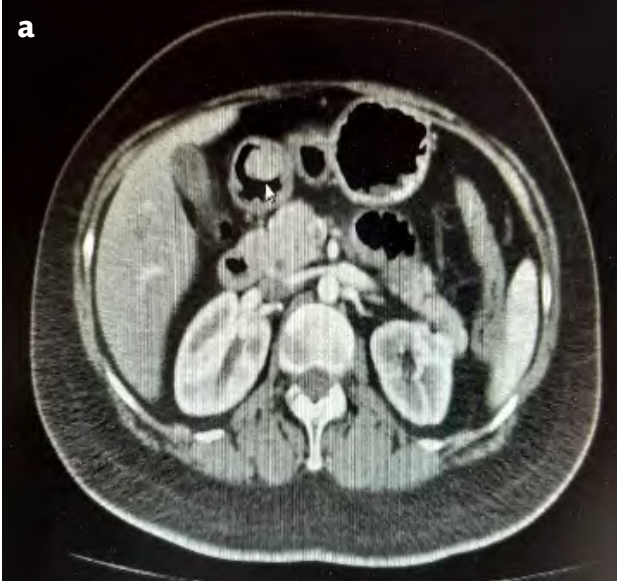
Şekil 1. Hipofiz MR: Hipofiz bezine kıyasla düşük kontrastlanan 3 x 4 mm boyutlarında mikroadenom ile uyumlu alan.

- **Paratiroid Sintigrafisi**



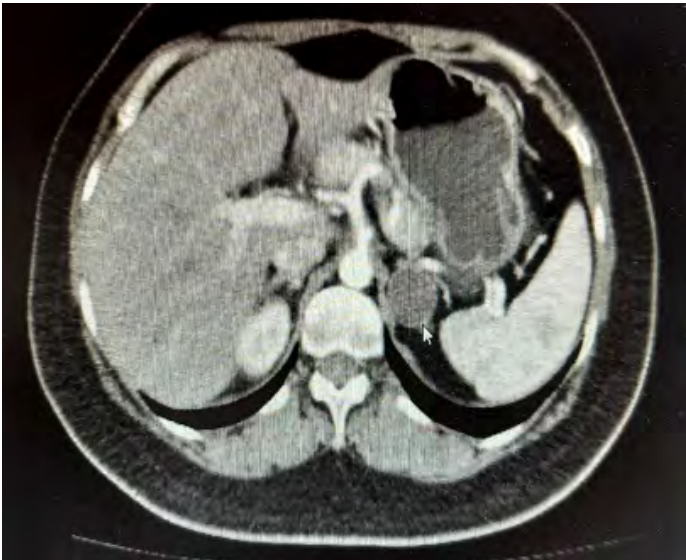
Şekil 2. Sağ tiroid loju inferior kesimde paratiroid adenomu/ hiperplazi? varlığı ile uyumlu bulgular.

- **Abdomen BT**



Şekil 3. **a)** midedeki kitle görünümü. **b)** pankreas baş kesimi düzeyinde yaklaşık 1 cm çapında. **c)** pankreas gövde-kuyruk bileşkesi kesimi yaklaşık 6 mm lezyon görünüm dikkati çekmiştir.

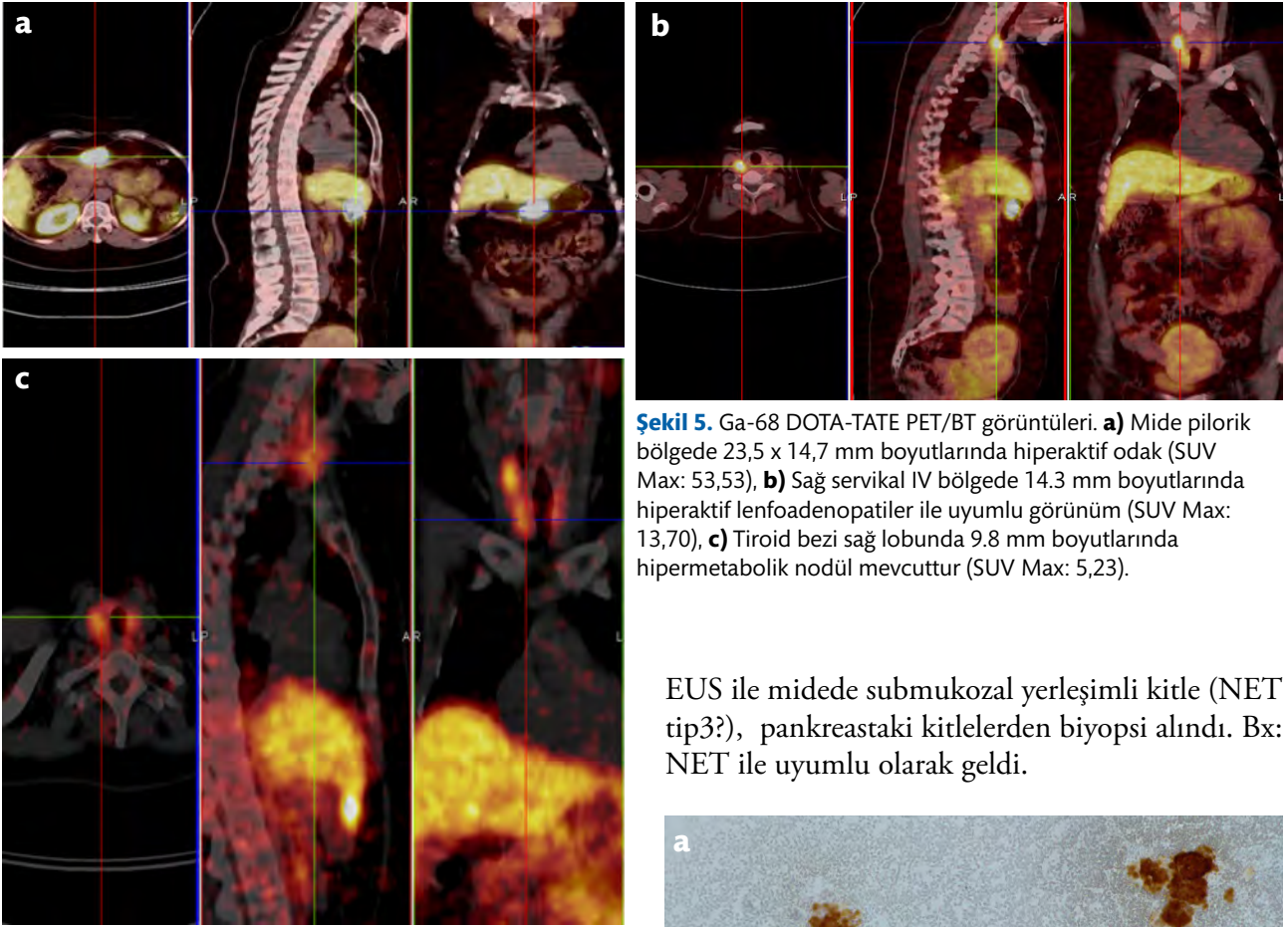
- **Sürrenal BT**



Şekil 4. Sol sürrenal bez gövde kesiminde yaklaşık 26x26 mm kontrastsız incelemede ortalama 8 HU dansitesinde ölçülen adenom lehine görünüm.

Hastanın fonksiyonel değerlendirmesinde nonfonksiyonel sürrenal adenom olarak değerlendirildi.

• Ga-68 DOTA-TATE Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi



Şekil 5. Ga-68 DOTA-TATE PET/BT görüntüleri. **a)** Mide pilorik bölgede 23,5 x 14,7 mm boyutlarında hiperaktif odak (SUV Max: 53,53), **b)** Sağ servikal IV bölgede 14.3 mm boyutlarında hiperaktif lenfadenopatiler ile uyumlu görünüm (SUV Max: 13,70), **c)** Tiroid bezi sağ lobunda 9.8 mm boyutlarında hipermetabolik nodül mevcuttur (SUV Max: 5,23).

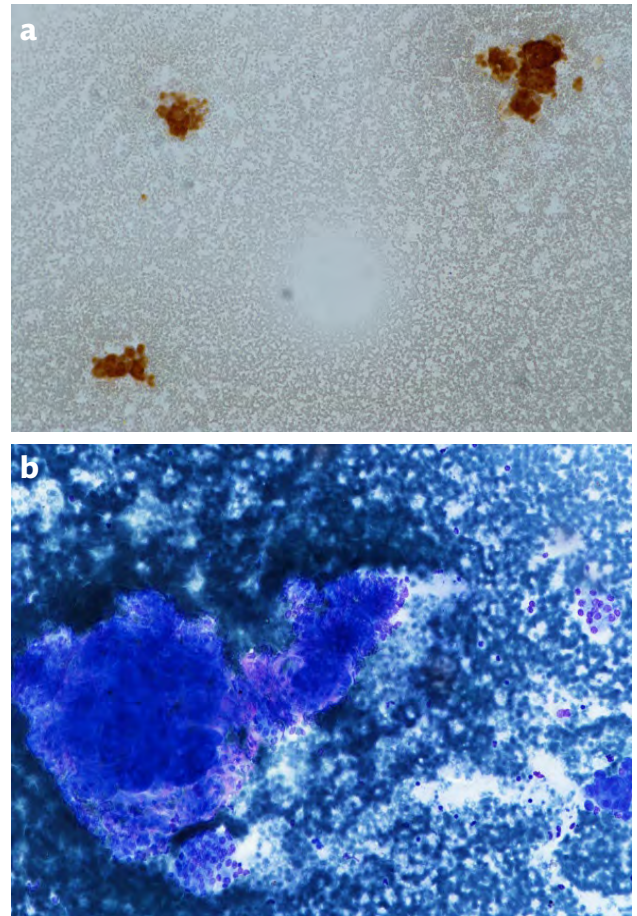
EUS ile midede submukozal yerleşimli kitle (NET tip3?), pankreastaki kitlelerden biyopsi alındı. Bx: NET ile uyumlu olarak geldi.

Tiroid USG: Sağ tiroid lobu üst pol orta kesim ve orta kesim alt pol yerleşimli 24x12mm ve 22x10 mm 2 adet hipoekoik nodül, sol tiroid lobunda 3x3 mm hipoekoik nodül.

Hastadan MEN ön tanısıyla genetik analiz gönderildi. Kandan gastrin, kalsitonin ve kromogranin A düzeylerine bakılıyor. **Kromogranin A: 147,2 ng/mL (0-100), Gastrin düzeyi: 122 (13-115), Kalsitonin: 50,6 pg/mL (0-5)** olarak görüldü. Hastanın mide antrumundanki lezyona yönelik endoskopik biyopsi ve pankreas lezyonlarına yönelik EUS işlemi yapıldı.

Patoloji Sonuçları

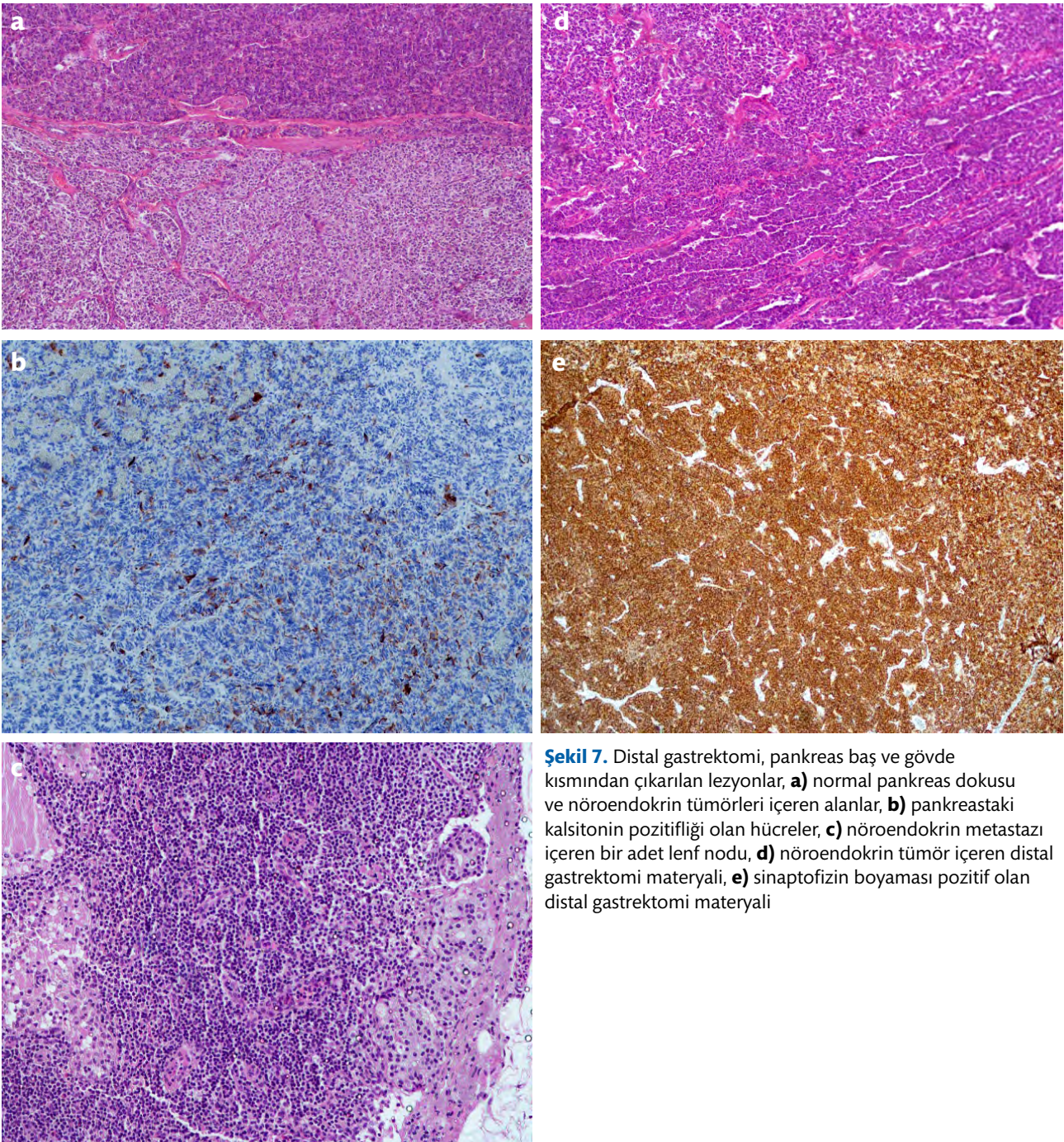
Endoskopik bx: Mikronodüler, lineer ve basit nöroendokrin hücre hiperplazisi, mukozal atrofi, orta-şiddetli kronik aktif gastritis bulguları izlenen fundik ve pilorik tip mide mukozaları, antrum büyük kurvatur ön duvar işaretli gönderilen materyal H.pylori pozitif olarak raporlandı.



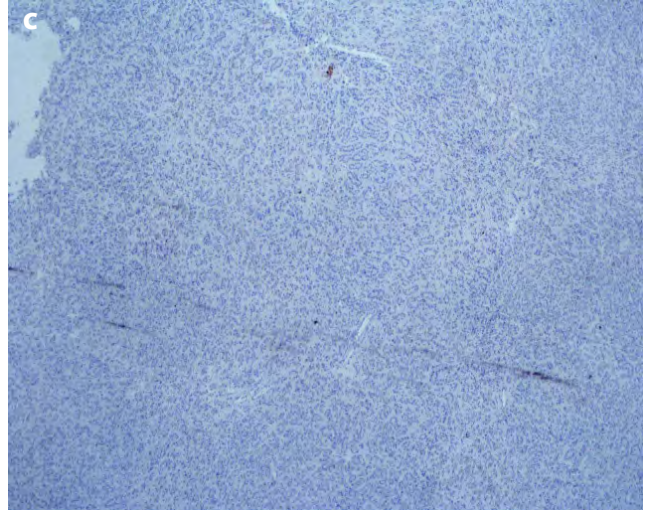
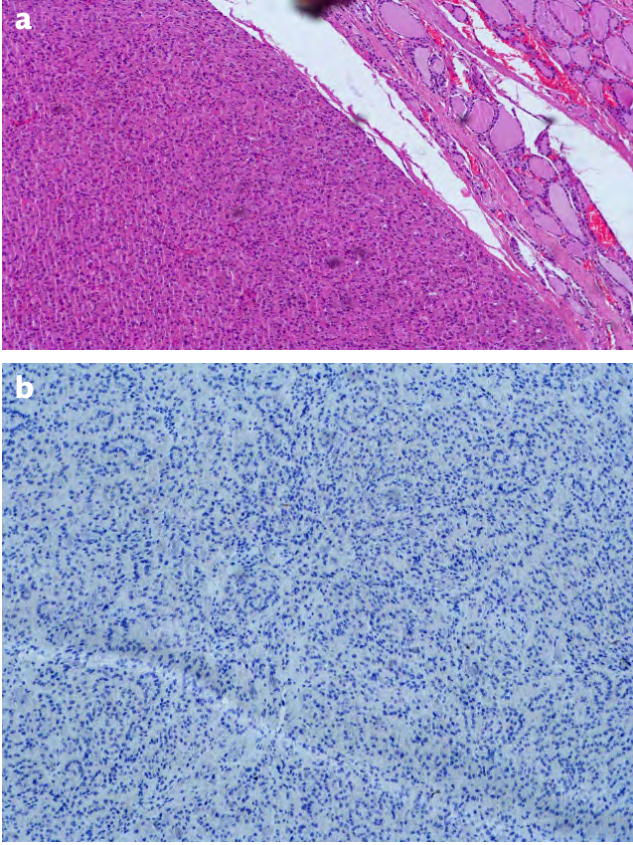
Şekil 6. a) EUS sonucu snaptofizin pozitifliği görülen pankreas sitolojisi, **b)** nöroendokrin tümör açısından şüpheli alan

- Hastanın hiperkalsemisinin devam etmesi nedeniyle paratiroid operasyonu oldu. Çıkarılan dokular paratiroid hiperplazileri olarak raporlandı.
- Daha sonra mideye ve pankreasa yönelik op. Yapıldı. Distal gastrektomi NET grade 2, pankreas gövde ve kuyruk kısmından gönderilen materyaller NET grade 1 geldi.
- Post-op gönderilen kalsitonin <2 olarak görüldü.
- Tiroid sağdaki nodülün TİİAB foliküler neoplazi şüphesi içermesi üzerine de total tiroidektomite yönlendirildi. Patoloji; follüküler adenom olarak geldi.

Patoloji Sonuçları



Şekil 7. Distal gastrektomi, pankreas baş ve gövde kısmından çıkarılan lezyonlar, **a)** normal pankreas dokusu ve nöroendokrin tümörleri içeren alanlar, **b)** pankreastaki kalsitonin pozitifliği olan hücreler, **c)** nöroendokrin metastazı içeren bir adet lenf nodu, **d)** nöroendokrin tümör içeren distal gastrektomi materyali, **e)** sinaptofizin boyaması pozitif olan distal gastrektomi materyali

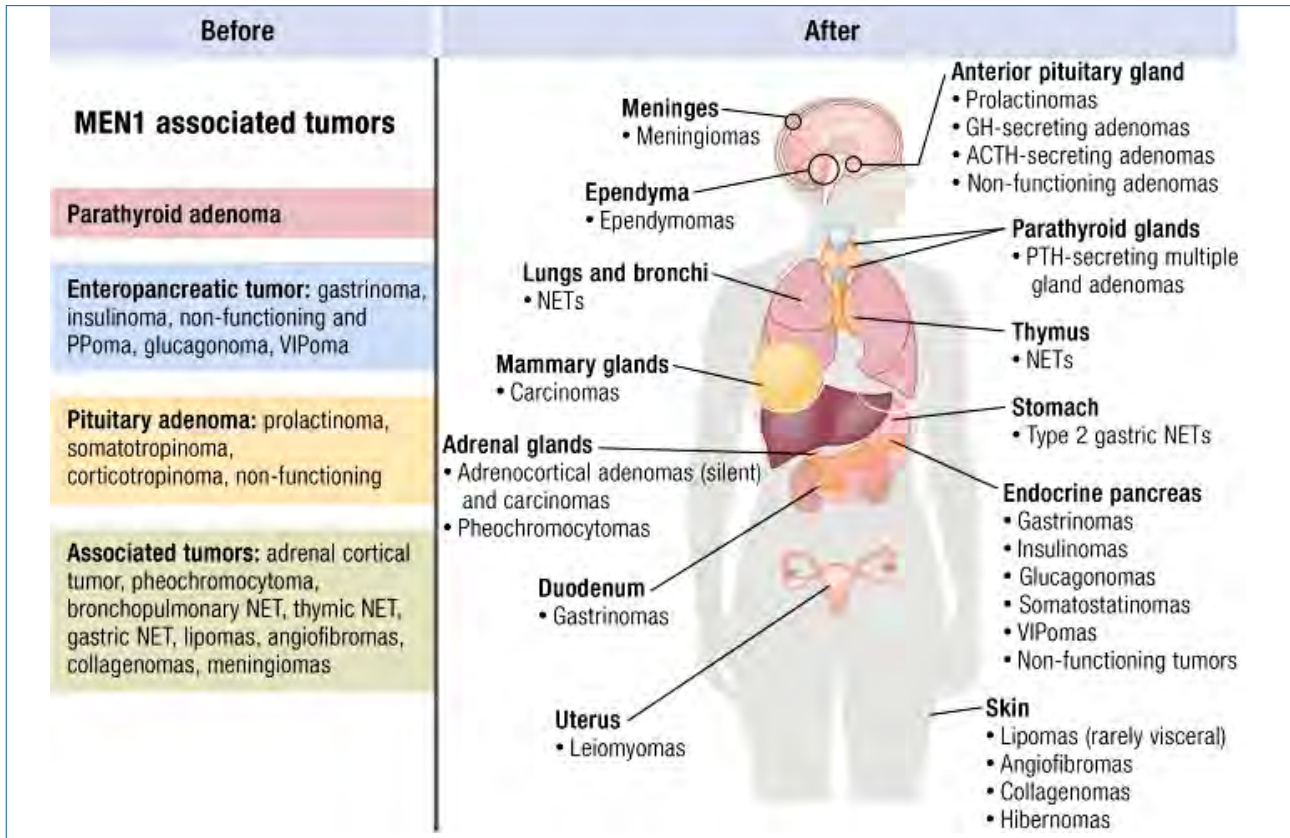


Şekil 8. Total tiroidektomi materyali. **a)** normal trioid alanı ve folliküler adenom olan hücreler, **b)** sinoptofizin negatif boyanması, **c)** kalsitonin negatif boyanması

- **Genetik analiz:** MEN1 gen mutasyonu saptandı
- Postoperatif kontrollerinde hiperkalseminin düzeldiği görüldü.
- Distal gastrektomi ve pankreastaki kitlelerin eksizyonu sonrası ikinci aydaki Ga-68 DOTA-TATE PET/BT görüntülemesinde sağ tiroid lobunda artmış aktivite tutulumu (SUVmax:8) olarak görüldü.
- Tiroidektomi sonrası yapılan Ga-68 DOTA-TATE PET/BT görüntülemesinde; uterus fundus büyük boyutlarda artmış aktivite tutulumu izlenmiştir, myom uteri? Olarak raporlandı.
- **Sonuç** → Medikal tedavi ile izlem
Levotroksin (1x 100 mcg)
Kabergolin (haftada iki gün 1 mg)
Kalsiyum karbonat ve vitamin D3
→Myom açısından kadın doğum hastalıkları bölüm takibinde.

Multiple Endokrin Neoplazi Sendromu 1

- Çoklu endokrin tümörler yani “multipl endokrin neoplaziler” (MEN) iki veya daha fazla endokrin bezde hormon üreten tümörle karakterize, nadir görülen, çoğunluğu otozomal dominant kalıtılan hastalıklar olmakla birlikte sporadik de görülebilmektedir.
- MEN1, paratiroid bezlerinin (hastaların büyük çoğunluğunda 50 yaşına kadar görülür), ön hipofiz bezinin ve enteropankreatik endokrin hücrelerinin tümörlerine yatkınlık vardır.
- Hiperparatiroidizm olguların yaklaşık %95’inde, pankreatik tümörler %41’inde, hipofizer adenomlar ise hastaların %30’unda ortaya çıkmaktadır. Bununla birlikte geniş bir klinik spektrumu vardır (Şekil 9).
- MEN 1 geni 11. kromozomun uzun kolunda (11q13) lokalizedi.
- Hiperparatiroidizm veya hipergastrinemi ile başvuran hastalar dikkatli bir şekilde aile hikâyesi açısından sorgulanmalıdır.
- MEN 1 saptanırsa hastanın ailesine genetik danışmanlık yapılır ve genetik testler uygulanır.
- Ailede MEN1 gen mutasyonu saptanan hastalara çocukluktan itibaren hayat boyunca yılda bir kez biyokimyasal testler uygulanması önerilir.
- MEN 1’li ailelerde yapılan çalışmalarda hiperparatiroidizmin 8 yaşında bile görülebileceğini ortaya koymuştur.
- Pankreas nöroendokrin tümörleri (pNET’ler), tüm pankreas neoplazmalarının yaklaşık %1-2’sini oluşturan nadir bir kanser grubudur. pNET’lerin yaklaşık %10’u, MEN1 gibi endokrin tümör sendromlarında ortaya çıkar.



Şekil 9. MEN1 ile ilişkili tümörler [3]

Kaynaklar

1. Thakker RV, et al., Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). J Clin Endocrinol Metab, 2012. 97(9): p. 2990-3011.
2. Thompson R and Landry CS. Multiple endocrine neoplasia 1: a broad overview. Therapeutic advances in chronic disease, 2021. 12: p. 20406223211035288.
3. Brandi ML, et al. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1: Latest Insights. Endocr Rev, 2021. 42(2): p. 133-170.
4. Marini F, et al. Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms in Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. Int J Mol Sci, 2021. 22(8).

46,XY Cinsiyet Gelişim Bozukluğu: Bir Olgu Sunumu



**Filiz Mercan SARIDAŞ¹, Şebnem ÖZEMRİ SAĞ²
Soner CANDER¹, Özen ÖZ GÜL¹**

¹Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Bursa

²Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Bursa



Olgu: 19 yaş kadın hasta, bekâr, üniversite öğrencisi

Anamnez: Daha öncesine ait bilinen sistemik hastalık öyküsü olmayan hasta 15 yaşında iken primer amenore nedeniyle dış merkez kadın hastalıkları ve doğum polikliniğine başvurmuş. Hastanın burada yapılan pelvik ultrasonografisinde uterus ve overler izlenmeyerek sağ inguinalde 19x13x16 mm, sol inguinalde 14x13x19 mm izoekoik lezyonlar saptanması üzerine endokrinolojiye refere edilmiş. Ancak ailesi sosyal kaygılarla hastaya ileri tetkik yaptırmamış. 4 yıl sonra halen adet göremeyen hasta bulunduğu şehirde endokrinoloji polikliniğine başvurmuş. İleri tetkik amaçlı tarafımıza yönlendirilmiş.

Özgeçmiş: Özellik yok.

Soygeçmiş: Bir kız kardeş, 6 yaşında iken inguinal herni operasyonu geçirmiş (testis yapısı); diğer kız kardeş, sağlıklı.

Anne ve baba arasında akrabalık mevcut (2.derece kuzen)

Fizik Muayene: Boy: 175 cm Kilo: 63 kg BKİ: 20,5 kg/m²

Dış genitalya kadın fenotipinde, labiumlar ve kör vajen mevcut. Kılınma: aksiller bölgede yok, pubik bölge Tanner evre 2. Meme gelişimi yok; Tanner evre1.

Laboratuvar

Hastanın başvuru esnasındaki laboratuvar değerleri Tablo 1’de görülmektedir.

Tablo 1. Başvurudaki laboratuvar değerleri

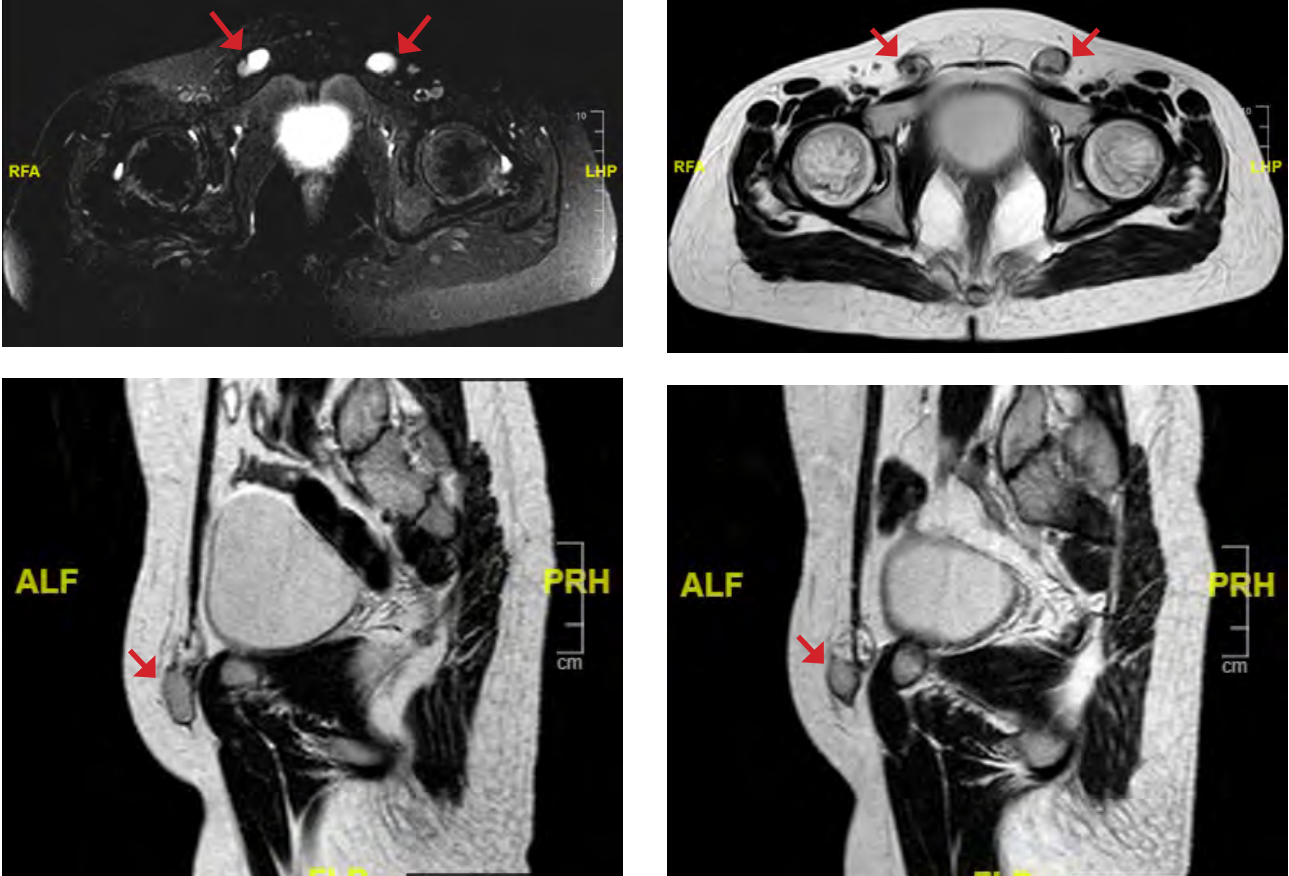
Tetkik (birim)	Sonuç	Normal aralık
FSH (IU/L)	13,96	0,95-11,95
LH (IU/L)	22,03	0,57-12,07
Estradiol (ng/L)	<10	11-44
T (mcg/L)	0,19	2,4-8,7
DHT (pcg/mL)	73,21	250-1000
A (ng/mL)	0,64	0,3-3,3
17 OH P (ng/mL)	1,56	0,2-2,3
DHEAS (mcg/dL)	364,6	134,2-407,4
TSH (mU/L)	1,4	0,35-4,94
sT4 (ng/dL)	1	0,7-1,48
Beta HCG (IU/L)	<1,2	0.1-5
Prolaktin (mcg/L)	5,5	1,2-29,93
ACTH (ng/L)	22,9	5-46
Kortizol (mcg/dL)	10,2	3,7-19,4
AMH (ng/mL)	90,7	1,3-14,8

FSH: Folikül Stimulan Hormon, LH: Luteinize Hormon, T: Total testosteron, DHT: Dihidrotestosteron, A: Androstenodion, 17 OH P: 17 OH progesteron, DHEAS: Dehidroepiandrostenodion sülfat, TSH: Tiroid Stimulan Hormon, sT4: Tiroksin, HCG: Human Corionic Gonadotropin, ACTH: Adrenokortikotropik hormon, AMH: Anti Mülleryan Hormon

Görüntüleme Tetkikleri

Suprapubik Pelvik Ultrasonografi: Sağ inguinal bölgede 24x11x11 mm, sol inguinal bölgede 23x12x12 mm olarak ölçülen cilt altı yağ dokusu içerisinde iki adet testis dokusu ile uyumlu görünüm. Bilateral overler ve uterus demonstre edilemedi.

Kontrastlı Pelvik Manyetik Rezonans (MR): Uterus ve overler izlenmedi. Her iki inguinal kanalda simetrik görünümde büyüğü yaklaşık 2 cm çapında periferinden boyanan alanlar (Şekil 1).



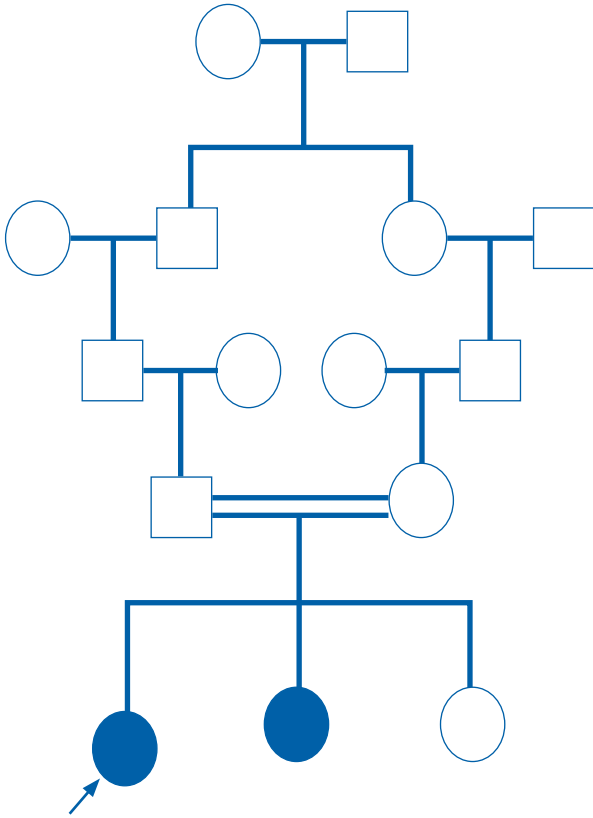
Şekil 1: İnmemiş testisler (Kontrastlı pelvik MR; aksiyal ve sagittal kesitler, kırmızı oklar)

Genetik Analizde

Kromozom analizi 46,XY ve FISH (Fluorescence in situ Hybridisation) yöntemi ile SRY pozitif saptandı. Hastaya yapılan klinik ekzom analizi sonucunda klinik ile ilişkili olarak Luteinizing hormone / choriogonadotropin receptor (LHCGR) geninde p.Phe621Leu (c.1863T>A) heterozigot varyant ve LHCGR geninde p.Tyr623* (c.1869T>A) heterozigot varyant saptanmıştır. Varyantın hastada konfirmasyonu ve ailesinde segregasyonun belirlenmesi için sanger dizileme ile analizi önerilmiştir. LHCGR gen sekans analizinde de LHCGR p.Phe621Leu (c.1863T>A) Heterozigot LHCGR p.Tyr623* (c.1869T>A) Heterozigot mutasyon saptandı.

Anne ve babada akrabalık olan (Şekil 2) ailede, diğer aile fertlerine de genetik analiz yapıldı. Aynı mutasyon baba ve 46,XY karyotipli kız kardeşte de saptandı. Annede bu mutasyonlar saptanmazken 46,XX kardeşte test sonuçlandırılmadı.

Primer amenore ile başvuran hastanın yapılan fizik muayenesinde sekonder seks karakterlerinin gelişmediği görüldü. Laboratuvar tetkiklerinde beta-hCG, prolaktin ve tiroid fonksiyon testleri normal saptandı. FSH sınırda yüksek, LH belirgin yüksek, total testosteron ve dihidrotestosteron düşük, androstenedion normal, AMH yüksek olduğu görüldü.



Şekil 2: Pedigri analizi

Bunun üzerine iç genital organların değerlendirilmesi için yapılan ultrasonografi ve sonrasında yapılan pelvik MR görüntüleme uterus ve overlerin olmadığı ve her iki inguinal kanalda testis yapısı olduğu görüldü. Bu aşamada hastaya karyotip analizi yapıldı. Karyotip analiz sonucu 46,XY ve FISH analizinde SRY pozitif saptandı. Hastamızda 46,XY cinsiyet gelişim bozukluğu (CGB) düşünüldü. 46,XY CGB'den gonadal disgenezi ve testosteron sentez ya da etkisindeki defektler ön tanı listesine alındı. Serum testosteron seviyesi düşük saptanan hastada ayırıcı tanı için hCG stimülasyon testi yapıldı (Tablo 2) ve testosteron ve androstenedion seviyelerinde artış saptanmadı.

Tablo 2. hCG stimülasyon testi

Zaman	T (mcg/L)	A (ng/mL)	B-hCG (IU/L)
Bazal	0,21	0,64	<1,2
72.saat	0,21	0,86	23,02

T: Testosteron, A: Androstenedion

Testosteron seviyesi düşük olması, hCG stimülasyonuna yanıt alınamaması nedeni ile testosteron etki kusurlarından androjen duyarsızlık sendromu ve bu testlere ek olarak T/DHT oranının düşük olması nedeniyle testosteron sentez kusurlarından 5 alfa redüktaz 2 eksikliği tanıları ekarte edildi. Steroid öncüllerinin ve 17OH progesteron seviyelerinin normal olması; hipokortizolemi klinik ve laboratuvar bulgularının olmaması nedeniyle steroid sentez bozuklukları tanılarından uzaklaşıldı. Testosteron sentez kusurlarından olan LHCG reseptör bozuklukları açısından LHCGR genini de içeren klinik ekzom dizi analizi yapıldı. İnmemiş testislere yönelik üroloji konsültasyonu sonrası bilateral orşiektomi yapıldı. Sağ ve sol orşiektomi materyalinden sertoli hücreleri ile döşeli atrofik görünümde seminifer tübül yapılarına sahip testis dokusu saptandı. Leydig hücreleri görülemedi. İmmünohistokimyasal boyamasında PLAP (placental like alkaline phosphatase) negatif saptandı. Histopatoloji ile de doğrulandıktan sonra kadın dış genitelyaya sahip 46,XY karyotipli cinsiyet gelişim bozukluğu olan olgumuzda mevcut klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgularla Leydig hücre hipoplazisi tip 1 tanısı konuldu. Plastik cerrahi konsültasyonu sonrası hastaya kör vajene yönelik vajinoplasti önerildi ancak hasta şu an için bu tedaviyi kabul etmedi.

Sekonder seks karakterlerinin gelişiminin sağlanması için hastaya günlük 100 mcg salınımlı transdermal estradiol replasmanı başlandı. Son tetkiklerinde estradiol düzeyi için hedef seviyeye ulaşıldı (Estradiol: 91 ng/L). Hastanın meme gelişimi ve aksiller ve pubik kıllanması sağlandı. Tanısı, kromozom analizi, gonad ve iç genital organları ile fertilité ile ilgili durumu psikiyatrist eşliğinde hastaya anlatıldı. LHCGR genetik bozukluğuna yönelik yapılan gen analizinin tanı koydurucu olmaması nedeniyle muhtemel tanımlanmamış gen defektlerinin tespiti için analizi devam etmektedir. Ailede klinik olarak etkilenen iki kardeş için duo-WES (tüm ekzom dizi analizi) planlandı.

Leydig Hücre Hipoplazisi

Nadir bir otozomal resesif geçişli 46,XY cinsiyet gelişim bozukluğudur. LHCGR genindeki mutasyonlar sonucu Leydig hücrelerindeki LHCGR'nin dolaşımdaki LH'a yanıt verememesi sonucu gelişir. Başlıca iki tipi bulunmaktadır:

Leydig hücre hipoplazisi tip 1 (aplazisi); ağır formlar

Leydig hücre hipoplazisi tip 2; mikropenis ve hipospadias gibi virilizasyon eksikliği ile seyreden daha hafif formları.

Leydig Hücre Hipoplazisi Tip 1 (aplazisi):

- Fenotip dişi, kız olarak yetişir.
- Yenidoğan ve çocukluk döneminde genellikle tanı alamazlar.
- Puberte döneminde memelerinin büyümemesi ve amenore yakınması ile başvururlar, zayıfta olsa pubik kıllanma vardır.
- Sertoli hücreleri normal olduğu ve AMH sentezleyebildikleri için mülleriye yapıları yoktur.
- Testisler skrotuma inmemiştir ve hacimleri normalden hafif küçüktür.
- Seminifer tübüller korunmuştur ancak olgun Leydig hücreleri yoktur.
- Epididimis ve vas deferens rudimenterdir.

Laboratuvar bulguları:

- FSH normal/yüksek
- LH düzeyi çok yüksek
- Bazal testosteron ve hCG uyarısı sonrası testosteron çok düşük
- Testosteron sentez basamaklarında yer alan öncül maddelerin hiç birinde artış yoktur.

Leydig Hücre Hipoplazisi Tip 2:

- Testosteron kısmende olsa sentezlenebilmekte, bozukluğun derecesine bağlı olarak mikropenis, hipospadias gibi yetersiz virilizasyon bulguları görülür.
- Testisler inmemiş veya yerindedir.
- Testis hacimleri beklenenden daha düşüktür. Ancak testis hacmini oluşturan ana yapılar seminifer tübüller olduğu için bu bulgu belirgin değildir veya gözden kaçabilir.
- Pubertal dönemde testis hacmi artar ancak penis büyümesi ileri derecede yetersizdir.
- Jinekomasti görülmez.

Laboratuvar bulguları:

- LH yüksek.
- Bazal testosteron yaşlarına göre düşüktür.
- Etkilenme derecesine bağlı olarak hCG testine yetersiz testosteron yanıtı alınır.

Tedavi

- Cerrahi tedavi (Gonadektomi)
 - Vajinoplasti / Vajinal dilatasyon
 - Östrojen tedavisi
 - Psikolojik destek
-
- ❖ Disgenetik gonadlarda germ hücrelerinin neoplastik transformasyonu 46,XY CGB hastalarının %20-30'unda meydana gelebildiğinden tanı konulduğunda gonadektomi yapılması önerilmektedir.
 - ❖ Cinsel olarak aktif bir yaşa geldiğinde bu olgulara genital inceleme yapılmalı ve gerekiyorsa vajinal dilatasyon uygulamasına başlanmalıdır. Vajinal dilatörlerin başarısız olduğu veya vajen yapısının iyi gelişmediği durumlarda vajinoplasti yapılmalıdır.
 - ❖ Östrojen tedavisinde ilk tercih transdermal östrojen olmalıdır. Erişkin doz 50-100 mcg/24 saat haftada 2 kez transdermal patch uygulamadır. Hepatik ilk geçiş etkisinin ve trombojenik etkisinin daha az olması, lipid profili üzerinde daha iyi sonuçlarının olması transdermal preparatın avantajlarıdır.
 - ❖ Profesyonel genetik danışmanlık ve psikososyal destek bu hastalarda önem arz etmektedir. Gonad yapıları ve karyotipleri ile bilgilendirmenin ortalama 15 yaş civarında yapılması önerilmektedir. Açıklama dikkatli ve yaşa uygun yapılmalı ve testis varlığı, uterus yokluğu, infertilite ve cinsel işlev konusunda hastaya ve ebeveynlere bilgi verilmelidir.
 - ❖ Cinsiyet gelişim bozuklukları etik ve sosyal yönleri ön planda olan tanı, takip ve tedavi aşamasında multidisipliner bir yaklaşımla ele alınmaları önem arz eden durumlardır.
 - ❖ Primer amenore ile başvuran olgularda ayrıntılı anamnez, sekonder seks karakterlerinin değerlendirilmesi sonrası beta hCG ölçümü, FSH, prolaktin ve tiroid fonksiyon testleri ilk basamak testler olmalıdır.
 - ❖ Kadın dış genitalyaya sahip bir cinsiyet gelişim bozukluğu olgusunda, uterus varlığının değerlendirilmesi ve sonrasında yapılan karyotip analizi tanıya gidişte major basamakları oluşturmaktadır.
 - ❖ Testosteron etki ve sentez defektlerinin değerlendirilmesi ve ayırıcı tanısında bazal ve/veya hCG stimülasyon testi sonrası ölçülen testosteron düzeyi önemini korumaktadır.
 - ❖ Leydig hücre hipoplazisi/aplazisi vakalarında LH düzeylerinde FSH'a göre belirgin yükseklik olması ve hCG stimülasyonuna testosteron yanıtı olmaması dikkat çekilmesi gereken noktalaradır.
 - ❖ Cinsiyet gelişim bozukluklarının %50'ye yakınında halen tanımlanmamış genetik defektlerin olduğu bilinmektedir.

Kaynaklar

1. Massanyi EZ, Dicarlo HN, Migeon CJ, Gearhart JP. Review and management of 46,XY disorders of sex development. *J Pediatr Urol.* 2013 Jun;9(3):368-79. doi: 10.1016/j.jpuro.2012.12.002. Epub 2012 Dec 29. PMID: 23276787.
2. Çömlek FÖ, Yıldız R, Seyrek F, Tütüncüler F. Leydig cell hypoplasia type 1 diagnosed in early childhood with inactivating mutation in LHCGR gene. *Oxf Med Case Reports.* 2021 Apr 28;2021(4):omab015. doi: 10.1093/omcr/omab015. PMID: 33948188; PMCID: PMC8081017.
3. Jahan S, Abul Hasanat M, Alam F, Fariduddin M, Tofail T. Leydig cell hypoplasia: a unique paradox in the diagnosis of 46,xy disorders of sex development. *AACE Clin Case Rep.* 2020 May 11;6(3):e117-e122. doi: 10.4158/ACCR-2019-0152. PMID: 32524024; PMCID: PMC7282282.
4. Wisniewski AB, Batista RL, Costa EMF, Finlayson C, Sircili MHP, Dénes FT, Domenice S, Mendonca BB. Management of 46,XY Differences/Disorders of Sex Development (DSD) Throughout Life. *Endocr Rev.* 2019 Dec 1;40(6):1547-1572. doi: 10.1210/er.2019-00049. PMID: 31365064.
5. Ahmed SF, Achermann J, Alderson J, Crouch NS, Elford S, Hughes IA, Krone N, McGowan R, Mushtaq T, O'Toole S, Perry L, Rodie ME, Skae M, Turner HE. Society for Endocrinology UK Guidance on the initial evaluation of a suspected difference or disorder of sex development (Revised 2021). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2021 Dec;95(6):818-840. doi: 10.1111/cen.14528. Epub 2021 Jun 22. PMID: 34031907.

Sekonder Hipogonadizmi Olan Erkek Olguda İnfertilitenin Beklenmeyen Nedeni



Eldeniz YUNUSOV, Mehmet Muhittin YALÇIN

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara



Olgu: 39 yaş erkek hasta, evli, iş makinesi tamircisi, Ankara doğumlu, Ankara'da yaşıyor

Şikâyeti: Baş ağrısı, Sağ gözde bulanık görme, Libido kaybı, Çocuk sahibi olamama

Hikâye: Sağ gözde görme kaybı, baş ağrısı ve libido azalması nedeniyle 5 yıl önce tetkik edilen hastanın hipofiz bezinde 45x28x40 mm adenom saptanmış. Fonksiyonel olmayan hipofizer makroadenom tanısı ile transsfenoidal hipofiz cerrahisi yapılmış. Cerrahi sonrası şikayetleri azalmış ve hipofizer hormon replasmanı ihtiyacı olmamış. Bu süreçte takiplerine devam etmemiş. Hasta son 3 yıldır tekrar başlayan, şiddeti giderek artan, zonklayıcı karakterde baş ağrısı, sağ gözde ilerleyici görme kaybı, libido azlığı, zaman zaman ereksiyon sorunu ve 12 yıldır evli olmasına rağmen çocuk sahibi olamama şikayetleri ile kliniğimize başvurdu.

Özgeçmiş: Bilinen başka hastalığı yoktu

İlaçlar: Düzenli kullandığı ilaç yoktu

Alışkanlıkları: Sigara, alkol kullanımı yoktu

Soygeçmiş: Anne, Baba sağlıklı, akrabalık yok, 1 erkek kardeş sağlıklı

Fizik Muayane: Genel durum iyi, şuur açık, oryante-koopere, ateş: 36,8°C, nabız: 82/dk, kan

basıncı: 125/80 mmHg, solunum: 16/dk, boy:161 cm, kilo: 71 kg, BMI: 27,4 kg/m², kulaç uzunluğu: 162 cm, üst/alt vücut oranı 0.85, önikoid vücut yapısı yok, sekonder seks karakterleri gelişmiş, sağ görme alanında anopsi, bilateral jinekomasti (sol ~3 cm, sağ ~2 cm), penis uzunluğu: 8 cm, bilateral testisler ~2 ml, ele gelen kitle yoktu. Diğer fiziki muayene bulguları normal saptandı.

Laboratuvar

LH-	1,50 IU/L (0,80-7,60)
FSH-	4,60 IU/L (0,70-11,0)
Total Testosteron-	36 ng/dL (262-1593)
Total Testosteron (kontrol)-	21 ng/dL
Prolaktin-	12,4 ng/mL
Estradiol (E2)-	<5 pg/ml (11-44)
TFT: Ötiroid	
ACTH-	33,3 pg/mL
Kortizol (sabah)-	14,9 µg/dL
1mg DST sonrası kortizol-	1,1 µg/dL
İGF-1-	101,7 ng/mL (53,3-215)

Karaciğer, böbrek ve diğer laboratuvar sonuçları normal sınırlar içerisinde idi.

Görüntüleme

Hipofiz MR: Sellayı dolduran suprasellar sisterni oblitere eden, İnfindibulumu ve Optik kiazmayı inferiordan basılayan, Bilateral ICA kavernözal segmentlerini laterale doğru iten, İV. kontrast madde enjeksiyonu sonrası periferinde heterojen kontrastlanma, santralde operasyona sekonder yağ içerikli materyalin izlendiği, 37x32x28 mm boyutlarında heterojen yapıda rezidü/nüks lezyon

Meme US: Her iki meme dokusunda sağda 25x13 mm, solda 34x12 mm boyutlarında fibroglandüler meme dokusu saptandı.

Skrotal USG: Her iki testis skrotumda izlenmiş olup boyutları normalden küçük izlendi. (sağ testis; 1.6 mL, sol testis; 1.4 mL).

Spermioqram incelemesi 15 gün ara ile iki defa değerlendirildi ancak hücre görülmedi. (azospermi)

Tartışma

Non-fonksiyone hipofiz adenomu düşünülerek hastanemizde transsfenoidal hipofiz cerrahi

yapıldı. İkinci cerrahiden sonra da hala 24x25x20 mm'lik rezidü hipofiz kitlesi vardı.

Hastamızın operasyon sonrası kontrollerinde baş ağrısı ve görmede azalma şikayetleri geriledi, fakat libido kaybı ve azospermi devam etmekte idi. Laboratuvarında gonad aksı dışında, diğer hipofiz akslarında eksiklik görülmedi. Hastamızın şikayetlerinin postpubertal dönemde başlamış olması, diğer sekonder hipogonadizmi düşündürecek fizik muayene ve laboratuvar bulgularının olmaması nedeniyle hipofizer kitle veya geçirilmiş hipofiz cerrahisine sekonder hipogonadizm düşünüldü. Hastanın fertilitate istemi olması nedeniyle, insan koryonik gonadotropin (hCG) (1500 ünite, 3 gün/hafta) başlandı. 3 ay sonra testis hacminin hala çok küçük ve testosteron seviyelerinin düşük olması nedeniyle hCG dozu 3 gün/hafta 3000 üniteye çıkarıldı ve 3 gün/hafta insan menopozal gonadotropin (hMG) 75 µg eklendi. Sperm üretiminde ve testis boyutunda herhangi bir gelişme olmaması nedeniyle 3 ay sonra hMG tedavisi 3 gün/hafta 150 µg'ye çıkarıldı. 9 ay hCG 3 gün/hafta 3000 ünite, hMG 3 gün/hafta 150 µg (toplam tedavi süresi 15 ay) rağmen tedaviye cevap alınamadı (Tablo 1).

Tablo 1.

	İlk hipofiz operasyonundan önce	İkinci hipofiz operasyonundan önce	Gonadotropin tedavisi öncesi	Gonadotropin Tedavisinden 15 ay sonra
T. Testosteron (ng/dL) (262-1593)	23,8	36,0	32,0	76,0
FSH (mIU/mL) (0.70-11.0)	6,5	4,6	4,1	5,5
LH (mIU/mL) (0.80-7.60)	1,97	1,50	1,71	1,64
Prolaktin (mg/mL) (2.50-17.0)	14,0	12,4	7,7	18,7
Testis Hacmi	(-)	(-)	Sağ: 1,6 mL Sol: 1,4 mL	Sağ: 1,4 mL Sol: 1,5 mL
Semen analizi	azospermik	azospermik	azospermik	azospermik

hCG dozu arttırılmasına rağmen yeterli testosteron düzeylerine ulaşamayan hastada eşlik eden primer gonadal patoloji araştırmak amacı ile kromozomal analiz tayini istendi. Sitogenetik çalışmada 550. bant düzeyinde 46,XX karyotipi saptandı. PCR amplifikasyonu kullanılarak yapılan moleküler incelemede X kromozomuna lokalize olan SRY geni tespit edildi, AZFa, AZFb, AZFc gen bölgesinde delesyon saptandı. Bu sonuçla, SRY pozitif 46,XX testiküler bozukluk teşhisi koyuldu.

SRY (+) 46, XX testiküler bozukluğa sahip erkekte hiçbir tedavi spermatogenezi indükleyemediğinden gonadotropin tedavisi yerine testosteron tedavisi başlandı. Hasta ve eşine çocuk sahibi olmanın alternatif yolları (evlat edinme) önerildi. Ayrıca ihtiyaç duymaları halinde psikolojik destek almaları önerildi.

46, XX Testiküler Bozukluk

- 46, XX testiküler bozukluk, 46 XX karyotipine sahip erkeklerde görülen normal genital yapıdan ambigius genitalyaya kadar değişebilen genital yapı ile karakterize hastalıktır.
- İlk olarak de la Chapelle ve arkadaşları tarafından 1964 yılında tanımlanmıştır. 2005 yılında düzenlenen uluslararası multidisipliner uzlaşma toplantısında hastalığın adı “46, XX testiküler bozukluk” olarak belirlenmiştir.
- 46, XX testiküler bozukluğu, yaklaşık 20.000-25.000 erkek doğumunda bir görülmektedir.
- Y kromozomundaki cinsiyet belirleyici genin (SRY; Y kromozomunun kısa kolunun distal parçası üzerinde testis tayin eden faktörü içeren parça) X kromozomuna geçmesiyle (translokasyon), erkek fenotipinde gelişen fakat SRY geni pozitif 46 XX bireyler görülmektedir.
- 46, XX testiküler yetmezlikli hastaların yaklaşık %80’inde FISH ya da PCR amplifikasyonu yöntemleri ile SRY’nin pozitif olduğu gösterilmiştir. Bu hastaların yaklaşık %20’sinde ise SRY negatiftir.
- Y mozaizmi, sertoli hücrelerinin farklılaşmasını sağlayan SOX-3 ya da SOX-9 genlerinin mutasyon/overekspresyonları; SRY negatif 46, XX testiküler bozukluğa yol açabilmektedir.
- 46, XX testiküler bozukluğa sahip bireylerde genelde puberte döneminde serum testosteron seviyeleri normal olmasına rağmen erişkin çağda testosteron sentezi bozulmaktadır. %80’inde (daha çok SRY pozitif olanlarda) ikincil seks karakterleri normal olabilir. Fakat testisleri küçüktür (genellikle 5 ml’den küçük) ve jinekomastileri olabilir. Sperm üretilmediği için, çocuk sahibi olamazlar. Genellikle infertilite taramaları esnasında hipergonadotropik hipogonadizm ayırıcı tanısı esnasında tanı alırlar. Bu hastaların yaklaşık %20’sinde ise (daha çok SRY negatif olanlarda) doğum esnasında ambigius genitalya, inmemiş testis ve/veya anterior hipospadias görülebilir.
- 46, XX testiküler bozukluğa sahip hastalarda tipik androjen eksikliği belirtileri ve bulguları görülür. Bu nedenle yeterli testosteron replasmanı yapılarak hipogonadizmin yaratabileceği sorunlardan korunmak amaçlanır. Ek olarak hastalarda ruhsal durum bozukluğu, erektil disfonksiyon, belirgin jinekomasti gibi bulgular varsa multidisipliner yaklaşımlarla bireylerin sorunları azaltılmalıdır.
- 46, XX testiküler yetmezliği olan hastalara, testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE) operasyonu yapılsa bile sperm bulunamayacağı anlatılmalı ve gereksiz işlemlerden kaçınılmalıdır.

Bu Olgunun Klinik Pratiğe Yansımaları

- Hipogonadotropik hipogonadizmi olan erkeklerde fertilité isteği tedaviyi şekillendirir.
- Yeterli gonadotropin tedavisi ile sperm oluşumu zaman alabilir.
- Yeterli doz ve sürede gonadotropin tedavisi verilmesine rağmen yeterli testosteron seviyesine ulaşılamaması ya da sperm oluşumu gerçekleşmemesi durumunda primer testiküler nedenler araştırılmalıdır.
- Primer testiküler yetmezliği olan hastalarda “46, XX testiküler bozukluk” ayırıcı tanıda akla gelmelidir.

**Bu olgu Northern Clinics of Istanbul dergisinde yayınlanmıştır (DOI:10.14744/nci.2018.57625)*

Kaynaklar

1. Yalcin MM, Ozkan C, Akturk M, Percin FE, Altinova A, Karakoc A, ... & Cakir N. 46 XX male syndrome with hypogonadotropic hypogonadism: A case report. Northern clinics of Istanbul, 2019;6(3), 308.
2. de la Chapelle A, Hortling H, Niemi M, & Wennström J. XX sex chromosomes in a human male: first case. Acta Medica Scandinavica. 1964.
3. Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee PA, & Society LWPE. Consensus statement on management of intersex disorders. Journal of pediatric urology, 2006,
4. Ergun-Longmire B, Vinci G, Alonso L, Matthew S, Tansil S, Lin-Su K, ... & New MI. Clinical, hormonal and cytogenetic evaluation of 46, XX males and review of the literature. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism, 2005.
5. Jäger RJ, Harley VR, Pfeiffer RA, Goodfellow PN, & Scherer G. A familial mutation in the testis-determining gene SRY shared by both sexes. Human genetics, 1992.
6. Cox JJ, Willatt L, Homfray T, & Woods CG. A SOX9 duplication and familial 46, XX developmental testicular disorder. New England Journal of Medicine, 2011.
7. Moalem S, Babul-Hirji R, Stavropolous DJ, Wherrett D, Bağli DJ, Thomas P, & Chitayat D. XX male sex reversal with genital abnormalities associated with a de novo SOX3 gene duplication. American Journal of Medical Genetics, 2012.
8. Vetro A, Ciccone R, Giorda R, Patricelli MG, Della Mina E, Forlino A, & Zuffardi, O. XX males SRY negative: a confirmed cause of infertility. Journal of medical genetics, 2011.
9. Ryan NA, & Akbar S. A case report of an incidental finding of a 46, XX, SRY-negative male with masculine phenotype during standard fertility workup with review of the literature and proposed immediate and long-term management guidance. Fertility and sterility, 2013.
10. Anık A, Çatlı G, Abacı A, & Böber E. 46, XX male disorder of sexual development: a case report. Journal of clinical research in pediatric endocrinology, 2013.
11. Boucekkine C, Toubanc JE, Abbas N, Chaabouni S, Ouahid S, Semrouni M, ... & Fellous M. Clinical and anatomical spectrum in XX sex reversed patients. Relationship to the presence of Y specific DNA-sequences. Clinical endocrinology, 1994.
12. López M, Torres L, Méndez JP, Cervantes A, Pérez-Palacios G, Erickson RP, ... & Kofman-Alfaro S. Clinical traits and molecular findings in 46, XX males. Clinical genetic, 1995.

Nadir Görülen Bir Jinekomasti Sebebi: Testiküler Seminom



Sevede Nur FIRAT, Püren GÖKBULUT

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Endokrinoloji Bilim Dalı, Ankara



Olgu: 31 yaşında erkek hasta

Şikayeti: İki taraflı ağrılı meme büyümesi, yan ağrısı, bulantı-kusma.

Öykü: Üç aydır farkettiği iki taraflı, ağrılı meme büyümesi olan hastanın son bir aydır da künt vasıfta yan ağrısı ve bulantı kusması mevcutmuş. Meme büyümesi nedeniyle genel cerrahiye başvuran hasta Endokrinoloji polikliniğimize yönlendirilmiş.

Özgeçmiş: Özellik yok

Sigara: 5 paket/yıl (3 aydır bırakmış), **Alkol:** Sosyal içici, **Kullandığı ilaç:** -

Soygeçmiş: Özellik yok

Fizik Muayene: Boy: 181, Kg: 85, VKİ: 25,9

Ateş: 36,6 °C , **Nabız:** 92/dk ritmik, **TA:** 120/85 mmHg

Bilateral, simetrik meme ucundan eş merkezli uzanım gösteren yaklaşık 2 cm çapında ağrılı meme dokusu ele geliyordu (Şekil 1). Aksiller pubik kıllanması doğal idi. Skrotal bölgede kitle palpe edilmedi.

Meme USG: Bilateral meme ve aksiller bölge ultrasonografisinde sağ retroareolar bölgede 26x12



Şekil 1. Sağda belirgin olmak üzere bilateral jinekomasti

mm, solda 25x12 mm jinekomasti ile uyumlu doku saptandı.

Laboratuvar

Böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri: Normal

Elektrolitler: Normal

Hemogram: Normal

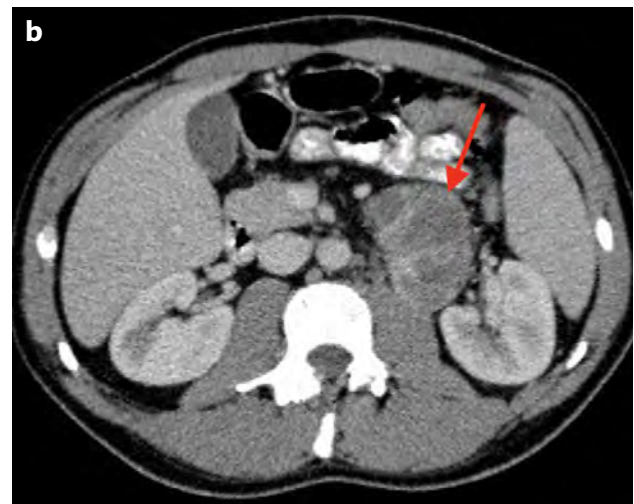
Hormonal değerleri Tablo 1 de gösterilmiştir.

Tablo 1. Tanı anındaki hormonal değerleri

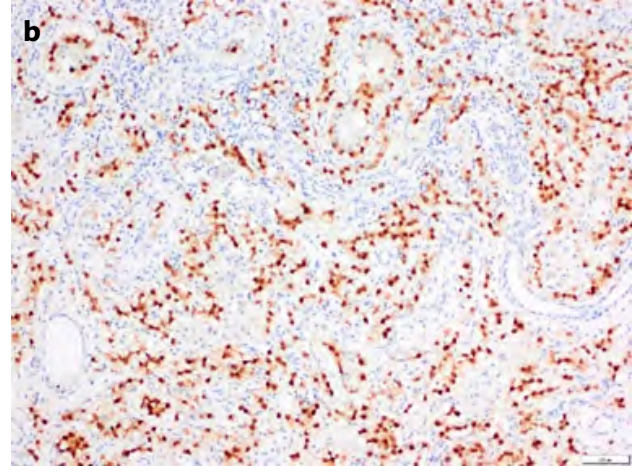
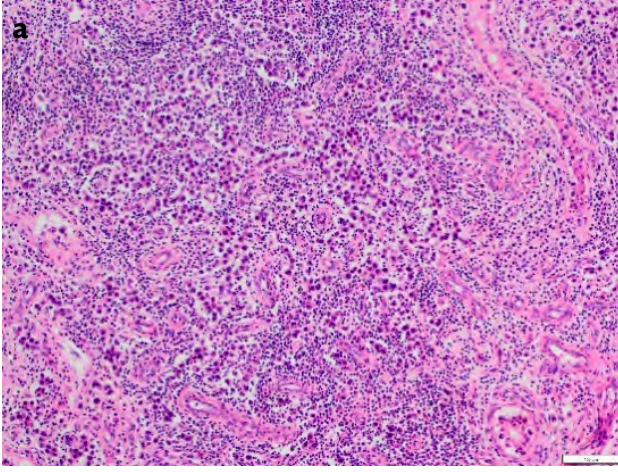
Total testosteron (ng /dL)	1389	(280-800)
Estradiol (ng/L)	388	(7,6-43)
FSH (IU/L)	<0.2	(1,5-12,4)
LH (IU/L)	<0,3	(1,7-8,6)
AFP (ug/l)	3.49	(7<)
β -HCG (mIU/mL)	> 10.000	(0-5)
TSH (mIU/L)	0,02	(0,4-3,77)
T4 (ng /dL)	1,7	(0,9-1,6)
LDH(IU/L)	389	(<248)

Hastanın β -HCG değerinin yüksek olması üzerine skrotal ultrason çekildi; sol testis parankiminde mikrolitiazis ile uyumlu çok sayıda milimetrik ekojeniteler, ayrıca sol testis parankiminde kamsal şekilde sınırları hafif belirsiz hipoeoik alanlar dikkati çekmiştir (orşit sekeli?) şeklinde raporlandı. Mevcut tiroksikozuna yönelik bakılan TSH reseptör antikoru negatifti, tiroid ultrasonu normaldi ve sintigrafide nonhomojen aktivite tutulumu mevcuttu. Bu veriler ışığında hastanın

tiroksikozu β -HCG yüksekliğine bağlı olarak düşünüldü. Çekilen testis ultrasonunda net bir kitle lezyon izlenmemesi üzerine, ekstra testiküller germ hücreli neoplazi olabileceği düşünülerek abdomen bilgisayarlı tomografi (BT) çekildi ve sol sürrenal gland lateral krusu ile ara yağ planı silinen ancak sürrenal dışı olduğu düşünülen, inferior kesiminde sol psoas kasından sınırlanamayan ~ 10 cm lik bir longitudinal düzlemde uzanan en geniş yerinde 68x 55 mm (APxT) ölçülen, periferik ağırlıklı heterojen kontrastlanma gösteren, geniş kistik-nekrotik alan barındıran, lobule konturlu kitle lezyonu izlenmiştir, konglomere nekrotik LAP ile uyumludur şeklinde raporlandı (Şekil 2). Metastaz açısından çekilen toraks BT de ise sağ akciğer alt lob anterobazal segmentte 5 mm çapında metastaz ile uyumlu olabilecek noduler lezyon saptandı. Hastaya tekrar edilen doppler ultrason ve testis MR sonuçları da değerlendirilerek üroloji tarafından sol orşiektomi operasyonu yapıldı. Patolojisi; insitu seminom ve leydig hücre hiperplazisi zemininde 0.6x0.6x0.3 mm çapında, parankimde sınırlı seminom olarak raporlandı (Şekil 3a-b). Hastaya postop 4 kür bleomisin, etoposide, cisplatin kemoterapi protokolü uygulandı. Takipte jinekomastisi düzelen hastanın, β -HCG değerleri normal değerlere geriledi. Operasyonun 1. yılında çekilen BT'sinde sol renal hilus düzeyindeki



Şekil 2. Tanı anındaki retroperitoneal, paraaortik konglomere lenfadenopatilerin a) koronal ve b) aksiyel BT görüntüleri



Şekil 3. Patolojik değerlendirme. **a)** İnvaziv seminom H/Ex100, **b)** İnvaziv Seminom Oct3/4 boyası x100



Şekil 4. Tedaviden 1 yıl sonraki batin BT'de retroperitoneal lenfadenopatilerdeki regresyon

lezyonun 15x12 mm'e regrese olduğu izlendi (Şekil 4). Toraks BT deki nodul tamamen kaybolmuştu. Hasta biyokimyasal ve klinik olarak kür sağlanmış

ve jinekomastisi tamamen gerilemiş olarak takibe devam etmektedir. Başlangıç ve takipteki hormonal parametreleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Olgunun tedavi öncesi ve sonrası hormonal parametreleri

	İlk Başvuru	Operasyon öncesi	1.ay	3.ay	6.ay	12.ay	18.ay	24.ay	Referans aralığı
β-HCG (mIU/mL)	10.000	225.000	2545	234,5	15,9	5,5	<1,2	<0,20	(0-5)
Testosteron (ng/dl)	1389	1219	-	-	580	-	630	725	(280-800)
E2 (ng/L)	277	388	-	-	-	-	-	36,6	(7,6-43)
LDH (U/L)	389	409	243	195	231	-	151	163	(<248)

Jinekomastinin en sık sebepleri; İlaçlar, primer ve sekonder hipogonadizm ve kronik karaciğer hastalığı gibi durumlardır. Açıklanamayan sebepler ise hastaların yarısından fazlasını oluşturmaktadır.

Etiyopatogeneizde Rol Alan Faktörler

- Androjen üretiminde azalma
- Androjen reseptör blokajı/direnci
- SHBP artışına bağlı
- S.Testosteron azalması
- Rölatif s.östrojen/s.testoteran oranı artışı
- Estrojen üretim artışı
- Periferik östrojen dönüşümü artışı
- Östrojen benzeri etki
- Meme dokusunda östrojen duyarlılık artışı

Testiküler Neoplazmlar

- Germ hücreli tümör (GHT) (%95'i)
- Tanı anında %1–6 jinekomasti kötü prognoz göstergesi
- Trofoblastik hücrelerden hCG salınır
- Testiküler veya ektopik hCG üretimine bağlı, T konsantrasyonları genellikle yüksek veya normaldir ve LH ve FSH konsantrasyonları baskılanmıştır.
- Aromataz aktivitesi ↑, E2 ↑
- GHT'lerin yaklaşık %55-60'ı saf seminom, %40-45'i non-seminomdur.
- GHT'lerin yaklaşık %95'i testislerde ortaya çıkar ve %5'i gonadların dışında gelişir, yani ekstragonadal germ hücreli tümör (EGGCT).
- EGGCT'ler genellikle vücudun orta hattında, örneğin retroperiton, mediasten veya beyinde bulunur ve bazen tanısız zorluklara neden olur.

Klinik Tanı

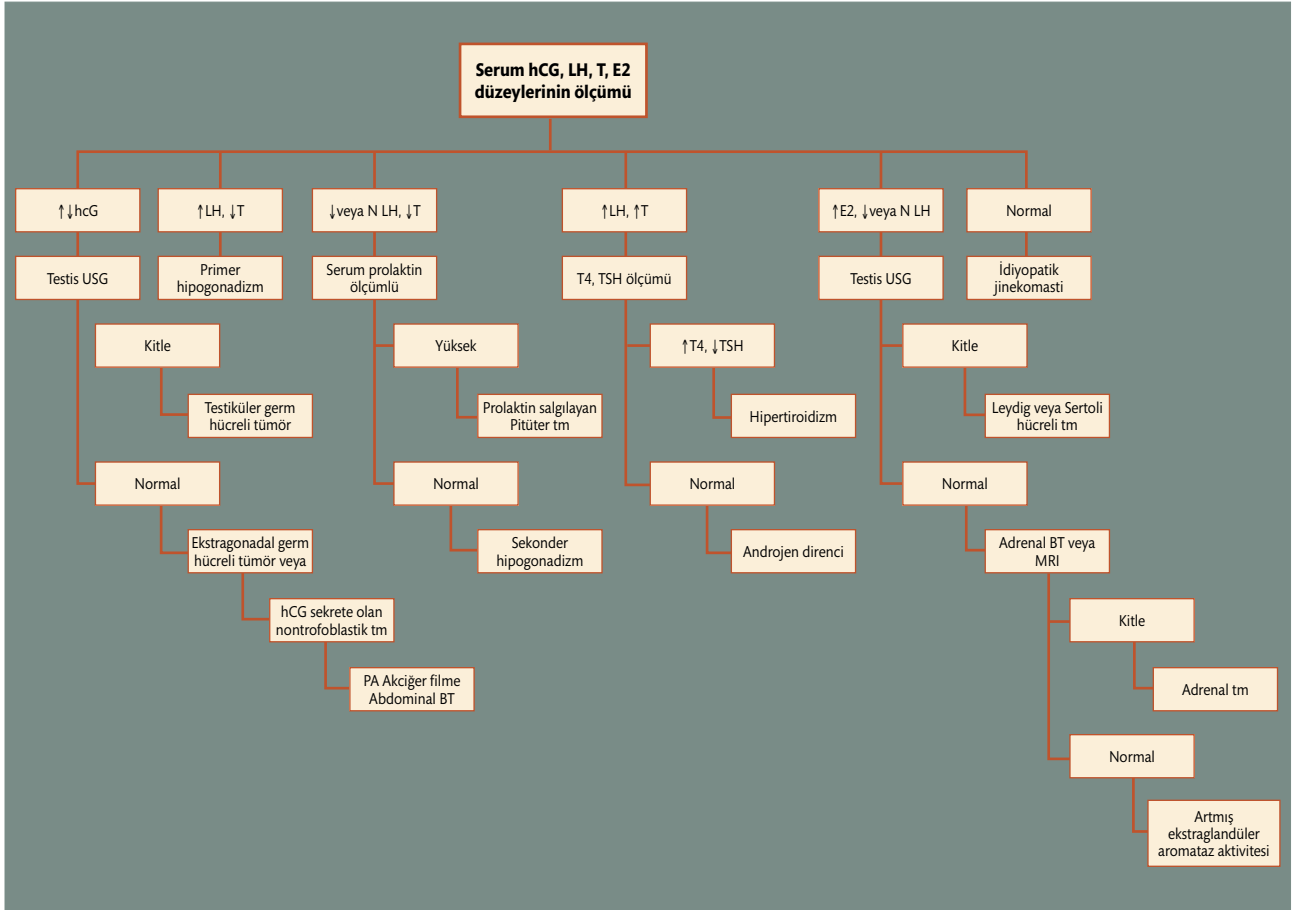
- %85-90 Hidrosel olsun ya da olmasın ağrısız kitle
- %10 Hastada ağrılı kitle
- %10 Metastaz Semptomları
- Yan Ağrısı, Hemoptizi, Bulantı-Kusma, Konvulsiyon, Patolojik Kemik Kırıkları
- Jinekomasti
- %30-40 Sertoli-Leydig Hücreli Tümör
- %5 Germ Hücreli Tümör
- Ülkemizde yapılan bir çalışmada %25 hasta kitleyi kendi kendine yaptığı muayene ile saptamıştır
- Testiste saptanan her kitle aksi ispat edilene kadar malign testis tümörü kabul edilmelidir
- **Tedavi:** Tüm testis tümörlerinde tedavi inguinal orşiektomidir. Histopatolojik ve klinik evreye göre; izlem, radyoterapi ve kemoterapi seçenekleri uygulanabilir.

Testis tümörleri
jinekomastinin nedenleri arasında
 %1-3'lük bir dilimi oluşturmaktadır. Özellikle ağırlı ve hızlı gelişen jinekomastisi olan genç erkek hastalarda mutlaka akla gelmelidir. Tümöre spesifik hormonlar her zaman yüksek saptanamayabileceğinden tüm hastalarda testisin muayenesi veya ultrason ile görüntülenmesi önem arzeder.

Testis kanserinde tedavideki gelişmeler ile 5 yıllık sağkalım >%95 olup kirable solid neoplazmalar arasında yer almaktadır. Özellikle hızlı ortaya çıkmış ve ağırlı jinekomasti ile gelen hastalarda prognozu oldukça iyi olan bu tümör grubu gözden kaçırılmamalıdır.

Jinekomasti Değerlendirme Algoritması

Tablo 3. Jinekomasti değerlendirme algoritması



Kaynaklar

1. Kanakis GA, Nordkap L, Bang AK, et al. EAA clinical practice guidelines-gynecomastia evaluation and management. *Andrology*. 2019 Nov;7(6):778-793.
2. Oldenburg J, Berney DM, Bokemeyer C, et al; ESMO Guidelines Committee. Testicular seminoma and non-seminoma: ESMO-EU-RACAN Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022; 19:0923-7534(22)00007-2.
3. Üroloji-Onkoloji Bülteni. Testis Kanseri 2018; 2(2):99-101.



ISBN: 978-605-66410-7-7

TEMED Eğitim etkinliği kapsamında hazırlanan kitap katılımcılara ücretsiz olarak dağıtılır.

"Bandrol uygulamasına ilişkin Usul ve Esaslar Hakkında Yönetmeliğin 5 .maddesinin ikinci fıkrası çerçevesinde bandrol taşıması zorunlu değildir."