

# Pernisiyöz Anemi ile Birlikte Görülen Tip-2 Gastrik Nöroendokrin Tümör : Olgu Sunumu

Fezullah ERSÖZ, Özhan ÖZCAN, Hasan BEKTAŞ, Gamze TULUK, Soykan ARIKAN

## ÖZET

Gastrik nöroendokrin tümörler (NET) nadiren görülürler ve klinik olarak 4 sınıfa incelenirler. Tip 2 nadir görülür fazla malign potansiyel taşımaz. Sıklıkla multiple endokrin neoplazi (MEN-1) ve Zollinger Ellison sendromu ile birlikte görülürler.

**Sunduğumuz olgu:** Pernisiyöz anemi tanısı alan ve ayırıcı tanı için yapılan gastroskopi mide korpus ve fundusta multiple polipoid lezyonları olan 52 yaşında erkek hastadır. Mideden alınan patoloji sonucu gastrik NET rapor edilmiş ve genel cerrahi kliniğinde total gastrektomi D2 lenf nodu disseksiyonu yapılmıştır.

Pernisiyöz anemi varlığı mutlaka üst gastrointestinal endoskopi planlanması ve ayırıcı tanıda gastrik nöroendokrin tümörler de göz önünde bulundurulmalıdır. Bu hastaların takipleri titizlikle yapılmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** Gastrik nöroendokrin tümör tip 2, Pernisiyöz anemi, Multiple endokrin tümör tip 1

## SUMMARY

**Type 2 Gastric Neuroendocrine Tumor Associated With Pernicious Anemia: Case Report**

Gastric neuroendocrine tumours (NET) are rare. Clinically they are classified in tumours type 1 to 4. Type 2 tumours rarely seen, show intermediate malignant potential, and occur in patients with multiple endocrine neoplasia I (MEN 1) and Zollinger Ellison syndrome.

We represent, the patient 52 years old male with pernicious anemia who underwent upper gastrointestinal endoscopy were found to have multiple polypoid lesions located in the corpus and fundus of the stomach. Total gastrectomy with D-II lymphadenectomy was done for gastric NET in general surgery department.

In the case of pernicious anemia upper gastrointestinal endoscopy must be planned and gastric neuroendocrine tumours must be in differential diagnosis. For better management patients gastric NE type 2 with MEN-1 life-long follow-up must be carefully done.

**Key Words:** Gastric neuroendocrine tumor type 2, Pernicious anemia, Multiple endocrine neoplasia type 2

## GİRİŞ

Gastroenteropankreatik nöroendokrin tümör (GEP-NET) hücreleri fenotipik olarak benzedikleri diffüz endokrin sistemin hücrelerinden köken alırlar. Endokrin tümörler biyoaktif bazı ürünleri üretmelerine bağlı olarak ortak fenotipik özellikler gösterirler (1). GEP-NET'lerde karsinoid terimi iyi diferansiyasyon nöroendokrin tümörle, malign karsinoid terimi ise iyi diferansiyasyon nöroendokrin karsinom ile eş anlamlı olarak kullanılmaktadır (2).

Mide nöroendokrin tümörü insidansı endoskopi kullanımının yaygınlaşması ve histopatolojik metodların gelişimi ile giderek artmaktadır (3). Son 50 yılda gastrik karsinoid tümörlerin tüm gastrik tümörler içinde oranı %0.3 den %1,8 e, tüm enterik karsinoidler içinde %2.4 den %8.7 ye yükselmiştir (4). Gastrik karsinoid tümörler histamin üreten enterokromofil benzeri hücrelerden gelişir. Bu hücrelerde gastrin reseptörü mevcuttur özellikle mide korpusunda parietel hücrelerden asit sekresyonunu uyarırlar (5-11)

Midede dört farklı nöroendokrin tümör tanımlanmıştır. Tip 1 en sık görülendir. Tip 2 Gastrik Nöroendokrin tümör gastrik NETlerin %5-10'u kadardır, MEN-1 ile ilişkilidir (2,12).

S.B İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
2. Genel Cerrahi Kliniği

Dispeptik yakınmalar ile birlikte pernisiyöz anemi nedeniyle takip edilen ve özofagogastroskopiye gastrik NET tanısı alan olguyu literatür eşliğinde irdeledik.

## OLGU SUNUMU

52 yaşında erkek hastada hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, geçirilmiş serebrovasküler hastalık ve 4 kez de koroner angiografi hikayesi mevcut. 1 yıldır epigastrik ağrısı, dispeptik yakınmaları nedeniyle proton pompa inhibitörleri kullandığı, yaklaşık 1 aydır devam eden halsizlik ve artan göğüs ağrısı olduğu, megaloblastik anemi ve iskemik kalp hastalığı tanılarıyla dahiliye kliniğine yatırıldığı öğrenildi. Hastaya gastroskopi yapılmış, pangastrik ve korpus büyük kurvaturda çeşitli büyüklükte (3-9 mm) polipler saptanmış. Patoloji sonucu iyi diferansiyasyon nöroendokrin tümör rapor edilmiş. Endokrinoloji polikliniğine sevk edilen hastanın takiplerinde subklinik hipotiroidizm ve hiperparatiroidemi (PTH: 90) tespit edilmiş. Serum kalsiyum seviyeleri ve böbrek fonksiyonları normal sınırlarda, idrarda 5HIAA yüksek, kanda gastrin düzeyi 790 pg/ml (Normal 25-125) saptanmış. Hastanın hipofizer ve sürrenal bez fonksiyonları normal sınırlarda bulunmuş. Çekilen hipofiz MR'da hipofiz bezi hiperfonk-

siyonu ve nonfonksiyonel hipofiz adenomu saptanmış. Çekilen iv, oral kontrastlı batın BT de özellik saptanmamış. İlk gastroskopisinden 7 ay sonraki kontrol gastroskopisi tekrarlanıyor ve atrofik gastrit, fundus ve korpusta çok sayıda milimetrik polipler saptanıyor (figur :1).



Figur 1: Mide nöroendokrin tümör infiltrasyonu gastroskopi görüntüsü

Tekrarlanan biopsi sonucu karsinom infiltrasyonu rapor edilmesi üzerine hastaya genel cerrahi kliniğinde total gastrektomi, D2 lenf nodu disseksiyonu yapılıyor. Ameliyat piyesi patoloji raporu iyi diferansiye nöroendokrin tümör olarak rapor ediliyor. Patolojik incelemede korpusta en büyüğü 0,6 cm 6 ayrı tümör odağı saptanmış, invazyon derinliği sub mukoza ile sınırlı, anjiolenfatik ve perinöral invazyon saptanmamış, Kİ 67 indeksi yaklaşık 1,5 saptanmıştır.

## TARTIŞMA

Gastrik NET ler nadir görülürler, tüm mide kanserlerinin ancak %1,8'ini oluştururlar. 4 tip tanımlanmıştır, tip 1 atrofik gastritle, tip 2 gastrinoma ve MEN-1, tip 3 sporadik formda, tip 4 diğer endokrin karsinom ve mix tümörlerle birlikte.

Tip 1 gastrik NET, gastrik NET lerin %70-80'ni oluşturur. Kronik atrofik gastrit, pernisiyöz anemi eşlik eder. Sıklıkla multisentrik, <1cm, hipergastrinemi ile beraberdir. Spesifik hormonal cevap oluşturmazlar, maling potansiyelleri düşüktür ve metastaz nadir görülür (13-22). Tip 1 ve 2 gastrik NET insidental olarak endoskopide ve tipik olarak mide korpusunda bulunurlar. Bizim hastamızda olduğu gibi tip -2 %5-10 oranla nadir görülen gastrik NET tir ve cinsiyet farkı gözetmez. MEN tip-1 ile birlikte görülür. Genetik defekt kromozom 11q 13 de, MEN 1 tümör süpressör geninde bulunmaktadır. MEN-1 de tümörler hipofizden, pankreas adacık hücrelerinden ve paratiroiden kaynaklanır. Otozomal dominant bir bozukluktur. Hastaların çoğunda ülserler multifokal ve atipik lokalizasyonda gelişir. Tip 2 gastrik NET de ECL hücresi hiperplazisi zemininde, mide

korpusunda multifokal olarak gelişmiş, çapları genellikle 1.5 cm'den az, invazyonları çoğunlukla mukoza ve submukoda sınırlı lezyonlar şeklinde görülürler. Anjiyoinvazyon varlığı, tümör çapının 2 cm den büyük olması halinde tümörün metastaz yapmış olma olasılıkları yüksektir. Ortalama 5 yıllık hayatta kalım süreleri tip 1 için % 68 ve tip 2 için %84 tür (23-27).

Gastrik NET ler sıklıkla çok küçük çaplı olmaları nedeni ile tanıda karın ultrason, bilgisayarlı tomografi, hatta manyetik rezonans yararlı olmamaktadır (4,28). Nitekim bu olgularda yapılan karın kontrastlı BT ve USG normal saptanmasına rağmen tanılar endoskopik olarak konmuş ve polipektomi ile kesin histolojik kanıt elde edilmiştir.

Pankreas tutulumu MEN-1 li hastaların %41-100'ünde görülür. Gastrin hipersekresyonu sonucu Zollinger-Ellison sendromu gelişir. Hastaların %51 ine peptik ülser, %13'ünde ishal vardır. Gastrinoma bu sendromda pankreastan kaynaklanan endokrin tümörlerde en sık rastlanandır. PPI lerin güçlü asid inhibisyonu bu hastaların tanısının konmasını geciktirmekle beraber peptik ülser, reflü özofajiti ve sulu ishal şikayetlerinin kontrolünü sağlar. Metastaz yapmamış sporadik gastrinoma vakasında her zaman mevcut tümörün çıkartılması arzu edilir (29-31)

Paratiroid tutulumu MEN-1 de en sık (%87-97) rastlanılan organ tutulumudur, fakat hiperparatiroidiye ait semptomlar hastaların ancak %9-30'unda gelişir. MEN-1 de paratiroidektomi endikasyonları; serum kalsiyum değerinin >11mg/dL olması, nefrolitiasis veya böbrek fonksiyon bozukluğu, nöromuskuler semptomlar ve kemik tutulumu varlığıdır (29-31). Sunduğumuz olguda hiperparatiroidi olmasına rağmen paratiroid rezeksiyonu için gerekli klinik bulgular olmadığı için takip edilmesi uygun görülmüştür.

MEN-1 de hipofiz tutulumu %65-90 arasında değişir, patolojik olarak hiperplaziden adenom ve karsinoma uzanan yelpaze söz konusudur. Klinik bulgular kitle basısı ya da tümörden salgılanan hormona bağlı olarak değişir (29-31). Hastamızın dinamik hipofiz MR incelemesinde sol lobda 3,5x 6,5 mm boyutlarında mikroadenom saptanmış ve labratuvar bulguları non fonksiyone gözlendiği için takip önerilmiştir.

Tip 2 gastrik NET de kronik atrofik gastrite bağlı pernisiyöz anemi sıklıkla görülmektedir. Bu olgularda parietal hücrelerin kaybı ile intrinsik faktörün üretimini azalar. Bu sebeple B12 vitaminin emilimini azalar. Hidroklorik asid üreten parietal hücrelerin azalması sonucunda midede aklorhidri ortaya çıkar (23-27). Sunduğumuz olguda anemi ile dahiliye servisine yatırılmış, yüksek MCV, düşük Vit B12 ve yüksek LDH saptanmış, trombositopeni ve periferik yaymada nötrofil hipersegmentasyonu görülmüştür. Pernisiyöz anemi tanısıyla parenteral Vit B12 başlanmış tedavi ile anemisinin düzeldiği görülmüştür.

Daha sonra pernisiyöz aneminin gastrik atrofi zemininde gelişip gelişmediğini saptamak amacı ile gastroskopi yapılmış ve mide fundus ve korpusunda en büyüğü 9 mm çok sayıda saplı polipler saptanmıştır.

Gastrik NET lerin tedavisinde endoskopik ultrason eşliğinde eksizyon ilk aşamada uygulansa da nüks ihtimali çok fazladır. Midenin en fazla gastrin salgılayan bölümü antrum olduğundan antrektomi, kontrollerde nüks saptanırsa total gastrektomi önerilmektedir (15,32,33).

Tip 1 gastrik NET ler için pek çok tedavi stratejisi uygulansa da tip 2 gastrik NET lerin değerlendirilmesi daha karmaşıktır. MEN-1 ve Gastrinoma lokalize edilmeli tedavi buna göre planlanmalıdır (19,25,34).

Tip 2 gastrik NET literatüre göre % 80, 15 mm den küçük, %90'ı mukoza ve submukoza ile sınırlıdır, metastaz ve tümör alakalı ölüm %5'in altındadır (4,19).

Medikal tedavi için Somostatin analogu olan octerotid interferon önerilmektedir.

Octerotid; octreotide sintigrafisi pozitif olanlarda, karsinoid sendrom semptomlarını kontrolünde ve metastatik nöroendokrin tümörlerde (NET) kullanılmaktadır (35,36). İnterferon tedavisi ise yüksek toksisitesi ve düşük tümöral cevaptan dolayı metastatik NET lerde kullanılmaktadır (37). Tamoksifen kullanımının hiçbir etkisi gösterilememiştir (38). Tedavide çok sayıda kemoterapik ajan kombinasyonları denenmiş ama olumlu sonuç elde edilmemiştir (39,40).

Gastrik NET cerrahi altın standarttır. Son yıllarda daha az agresif bir yöntem olarak yükselmiş olan gastrin düzeylerini normale döndürebildiği gösterilen antrektomi yapılması önerilmiştir (15, 32, 33). Wangberg (41) çalışmasında antrumun çıkarılması ile hipergastrinemi geriye dönse bile belli sonra nüks olduğunu göstermiştir. Metastazlar içinde en etkin olanı cerrahidir. Çünkü son zamanlarda çıkan önemli yayınlar da sitoredüktif cerrahi embolizasyon ve radofrekans ablasyona göre daha iyi bulunmuştur. Bu seçenek iyi diferansiye diye yorumladığımız Ki 67'si %10'nun altındaki tümörler için geçerlidir (42).

MEN-1 hastalarının tedavisinde operatif girişimler kesin tedavi olmamakla birlikte hastalar uzun yıllar semptomsuz kaliteli yaşayabilmektedirler. (43)

Sonuç olarak Peptik ülser şikayetleri olan ve megaloblastik anemi saptanan hastalarda, gastrik NET varlığında araştırılmalıdır. Ayrıca Gastrik tip 2 NET lerin MEN-1 birlikteliği unutulmamalı, hastalarının yılda 1 kez olmak üzere ömür boyu takipleri yapılmalıdır.

## REFERANSLAR

1. Klöppel G, Heitz PU. Die disseminierten (diffusen) endokrinen Zellen. In Spezielle pathologische Anatomie, Bd 14. W. Doerr & G. Seifert, Springer. Berlin. Eds. 1981; 1079-135.
2. Solcia E, Klöppel G, Sobin LH, et al. Histological typing of endocrine tumours. 2nd Ed. WHO International Histological Classification of Tumours. Springer. Berlin. 2000.
3. Soga J. Gastric carcinoids: a statistical evaluation of 1,094 cases collected from the literature. Surg Today. 1997;27: 892-01.
4. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 50-year analysis of 562 gastric carcinoids: small tumor or larger problem? Am J Gastroenterol. 2004; 99: 23-32.
5. Hakanson R, Owman C. Concomitant histochemical demonstration of histamine and catecholamines in enterochromaffin-like cells of gastric mucosa. Life Sci. 1967;6:759-66.
6. Solcia E, Rindi G, Silini E, et al. Enterochromaffin-like (ECL) cells and their growths: relationships to gastrin, reduced acid secretion and gastritis. Baillieres Clin Gastroenterol. 1993;7:149-65.
7. Hakanson R, Chen D, Andersson K, et al. The biology and physiology of the ECL cell. Yale J Biol Med. 1994;67:123-34.
8. Bordi C, D'Adda T, Azzoni C, et al. Hypergastrinemia and gastric enterochromaffin-like cells. Am J Surg Pathol 1995;19(suppl 1): 8-19.
9. Andersson K, Chen D, Mattsson H, et al. Physiological significance of ECL cell histamine. Yale J Biol Med. 1998;71:183-93.
10. Prinz C, Zanner R, Gerhard M, et al. The mechanism of histamine secretion from gastric enterochromaffin-like cells. Am J Physiol. 1999; 277: 845-55.
11. Bakke I, Qvigstad G, Sandvik AK, et al. The CCK-2 receptor is located on the ECL cell, but not on the parietal cell. Scand J Gastroenterol. 2001; 36: 1128-33.
12. Klöppel G, Clemens A. The biological relevance of gastric neuroendocrine tumors. Yale J. Biol. Med. 1996; 69: 69-74.
13. Bordi C, Yu JY, Baggi MT, et al. Gastric carcinoids and their precursor lesions: a histologic and immunohistochemical study of 23 cases. Cancer. 1991; 67: 663-72.
14. Rindi G, Luinetti O, Cornaggia M, et al. Three subtypes of gastric argyrophil carcinoid and the gastric neuroendocrine carcinoma: a clinicopathologic study. Gastroenterology. 1993; 104: 994-1006.
15. Ahlman H, Kolby L, Lundell L, et al. Clinical management of gastric carcinoid tumors. Digestion 1994; 55(suppl 3): 77-85.
16. Gilligan CJ, Lawton GP, Tang LH, et al. Gastric carcinoid tumors: the biology and therapy of an enigmatic and controversial lesion. Am J Gastroenterol. 1995; 90: 338-352.

17. **Borch K.** Atrophic gastritis and gastric carcinoid tumours. *Ann Med.* 1989;21:291-297.
  18. **Rappel S, Altendorf-Hofmann A, Stolte M.** Prognosis of gastric carcinoid tumours. *Digestion.* 1995; 56: 455-62.
  19. **Rindi G, Bordi C, Rappel S, et al.** Gastric carcinoids and neuroendocrine carcinomas: pathogenesis, pathology, and behavior. *World J Surg.* 1996; 20:168-72.
  20. **Solcia E, Rindi G, Paolotti D, et al.** Natural history, clinicopathologic classification and prognosis of gastric ECL cell tumors. *Yale J Biol Med.* 1998; 71: 285-90.
  21. **Hirschowitz BI.** Clinical aspects of ECL cell abnormalities. *Yale J Biol Med.* 1998; 71: 303-10.
  22. **Schindl M, Kaserer K, Niederle B.** Treatment of gastric neuroendocrine tumors: the necessity of a type-adapted treatment. *Arch Surg.* 2001;136: 49-54
  23. **Borch K, Renvall H, Liedberg G.** Gastric endocrine cell hyperplasia and carcinoid tumors in pernicious anemia. *Gastroenterology.* 1985; 88: 638-48.
  24. **Sjoblom SM, Sipponen P, Miettinen M, et al.** Gastroscopic screening for gastric carcinoids and carcinoma in pernicious anemia. *Endoscopy.* 1988; 20: 52-6.
  25. **Solcia E, Capella C, Fiocca R, et al.** Gastric argyrophil carcinoidosis in patients with Zollinger-Ellison syndrome due to type 1 multiple endocrine neoplasia: a newly recognized association. *Am J Surg Pathol.* 1990; 14: 503-13.
  26. **Peghini PL, Annibale B, Azzoni C, et al.** Effect of chronic hypergastrinemia on human enterochromaffin-like cells: insights from patients with sporadic gastrinomas. *Gastroenterology.* 2002; 123: 68-85.
  27. **Cadiot G, Lehy T, Mignon M.** Gastric endocrine cell proliferation and fundic argyrophil carcinoid tumors in patients with the Zollinger-Ellison syndrome. *Acta Oncol.* 1993;32:135-40.
  28. **Adem G, Mehmet E.** Gastrik karsinoid tümörler. *Genel Tıp Derg* 2003; 13 (2): 69-71
  29. **Sizemore GW.** Multiple endokrin neoplasia "Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism, ed: Becker KL, third edition, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2001 sf: 2231-8
  30. **Sherman SI, Gagel R.** Disorder affecting multiple endocrine systems *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 16. baskı 2005, sf: 2131-8
  31. **Işık A, Orhan B, Alp B, Yılmaz Ç ve ark.** GEP-NET 1.baskı 2006
  32. **Richards AT, Hinder RA, Harrison AC.** Gastric carcinoid tumours associated with hypergastrinaemia and pernicious anaemia: regression of tumors by antrectomy: a case report. *S Afr Med J.* 1987; 72: 51-3.
  33. **Kurt Borch, Bo Ahre'n, Håkan Ahlman** Gastric Carcinoids Biologic Behavior and Prognosis After Differentiated Treatment in Relation to Type. *Ann Surg* 2005; 242: 64-73
  34. **Modlin IM, Lye KD, Kidd M.** Carcinoid tumors of the stomach. *Surg Oncol.* 2003;12:153-72.
  35. **Janson ET, Ronnblom L, Ahlstrom H, Grander D, Alm G, Einhorn S, et al.** Octreotide and interferon alfa: A new combination for the treatment of malignant carcinoid tumours. *Eur J Cancer* 1992; 28: 47-50.
  36. **Sezer S, Faruk A.** Nöroendokrin Tümörlerin Tedavisi. *Endokrinolojide Diyalog* 2007; 2: 142- 6
  37. **Faiss S, Pape UF, Bohmig M, et al.** Prospective, randomized, multicenter trial on the antiproliferative effect of lanreotide, interferon alfa, and their combination for therapy of metastatic neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors- The International Lanreotide and Interferon Alfa Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2689- 96.
  38. **Moertel CG, Engstrom PF, Schutt AJ.** Tamoxifen therapy for metastatic carcinoid tumor: a negative study. *Ann Intern Med* 1984; 100: 531-2.
  39. **Kulke MH, Kim H, Stuart K, et al.** A phase II study of docetaxel in patients with metastatic carcinoid tumors. *Cancer Invest* 2004; 22: 353-9.
  40. **Fjallskog ML, Granberg DP, Welin SL, et al.** Treatment with cisplatin and etoposide in patients with neuroendocrine tumors. *Cancer* 2001; 92: 1101-7.
  41. **Wangberg B.** Are enterochromaffin like cell tumours reversible? An experimental study on gastric carcinoid induced in mastomys by histamine-2 receptor blockade. *Regul Pept* 1995; 7; 56: 19-33.
  42. **Osborne DA, Zervos EE, Strosberg J, et al.** Improved Outcome with Cytorreduction Versus Embolization for Symptomatic Hepatic Metastasis of carcinoid and Neuroendocrine Tumors. *Ann of Surg Oncol* 2006; 13: 1-10.
  43. **Lairmore C, Piersall LD, DeBenedetti MK, Dilley WG, Mutch MG, Whelan AJ, et al.** Clinical genetic testing and early surgical intervention in patients with multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN 1). *Ann Surg* 2004; 239: 637-47.
-