

tisular se asociază cu rezistența vasculară crescută, frecvența cardiacă scăzută, debitului cardiac scăzut, timpul prelungit de relaxare izovolumetrică [5]. Cu siguranță, toate acestea modificări diminuează performanța cordului și agravează evoluția postoperatorie a pacienților după chirurgia cardiacă.

Pornind de la aceste premise, a fost pusă în discuție posibilitatea de suplimentare cu hormonii tiroidieni în scopul diminuării efectelor sindromului bolii eutiroidiene. Acest subiect și până în ziua de azi rămâne extrem de controversat; corecției prompte alterărilor homeostaziei tiroidiene.

Concluzii

1. Sindromul suferinței eutiroidiene se dezvoltă în perioada postoperatorie după intervenții chirurgicale majore, în particular intervenții de bypass coronarian.
2. Modificările statutului tiroidian în cadrul sindromului suferinței eutiroidiene poartă caracter temporar, însă pot influența negativ evoluția perioadei postoperatorii.
3. Evaluarea promptă a statutului hormonal și tratament corespunzător ameliorează evoluția perioadei postoperatorii la acești pacienți.
4. Sindromul suferinței eutiroidiene poate apărea și la pacienți anterior tireotoxici.

Bibliografie

1. Adawiyah J, Norasyikin AW, Mat NH. The non-thyroidal illness syndrome in acute coronary syndrome is associated with increased cardiac morbidity and mortality. *Heart Asia* 2010;2:11-14.
2. Cerillo A, Bevilacqua S, Storti S et al. Free triiodothyronine: a novel predictor of postoperative atrial fibrillation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;24(4):487-492.
3. Coceani M, Iervasi G, Pingitore A, et al. Thyroid hormone and coronary artery disease: from clinical correlations to prognostic implications. *Clin Cardiol* Jul 2009;32(7):380-5.
4. Holland FW, Brown PS, Weintraub BD, Clark RE. Cardiopulmonary bypass and thyroid function: a „euthyroid sick syndrome”. *Ann Thorac Surg* 1991;52:46-50.
5. Irwin Klein, Kaie Ojamaa. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med* 2001; 344:501-509.
6. Spratt DJ, Frohnauer M, Cyr-Alves H et al. Physiological effects of nonthyroidal illness syndrome in patients after cardiac surgery. *AJP – Endo* 2007; 293:E310-E315.
7. Velissaris Th, Tang A, Wood P, Hett D, Ohri S. Thyroid function during coronary surgery with and without cardiopulmonary bypass. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 36 (2009) 148—154.

CARCINOMUL MEDULAR TIROIDIAN – PRIMA MANIFESTARE A SINDROMULUI DE NEOPLAZIE ENDOCRINĂ MULTIPLĂ /MEN 2 A/- CAZ CLINIC

Galina Palii¹, Sergiu Oglindă¹, Natalia Calistru¹, Ludmila Vangheli¹, Ghenadie Mordvinov¹.

1 - Centru Medical „EXCELLENCE”

Rezumat

Carcinomul Medular Tiroidian /CMT/ în cadrul sindromului MEN 2 se întâlnește în circa 1/3 din cazuri. Transformările canceroase ale celulelor C evoluează lent, de la hiperplazii celulare, la micro-, apoi macrocarcinom, fiind însoțite de hipersecreție calcitoninică, care poate fi controlată. Examenul clinic-paraclinic complex evidențiază neapărat date sugestive pentru CMT, inclusiv la rudele de gradul I-II. Examenul genetic este indispensabil în confirmarea diagnosticului de MEN tip 2 A. Comunicăm cazul unei adolescente de 12 ani, care prezenta disconfort cervical, scădere ponderală, uneori palpitații, astenie fizică și a. Ecografia a decelat în ltd un nodul suspect de 1 cm. Iar testările de laborator au detectat nivel crescut de calcitonină - 261 pg/ml, /N-12,97/. La tatăl pacientei, care se afla la muncă în or. Moscova, nivelul Calcitoninei la fel era crescut, iar aspectul ecografic prezenta noduli mici, în ambii lobi tiroidieni. Testările genetice efectuate în Institutul Oncologic al Academiei de Științe Medicale din or. Moscova. au descoperit la pacientă mutație germinală a genei RET, care poartă risc înalt de metastazare, feocromocitom 30-50%, lichenoid al pielii, risc înalt de hiperplazie/adenom al PT 20-30%. Astfel, s-a confirmat diagnosticul de sindrom MEN 2 A, CMT. A urmat tiroidectomie cu evidarea GL latero-cervicali, paratiroidectomie inferioară bilaterală. Examenul anatomo-patologic a confirmat diagnosticul de CMT /T1N0M0/ în cadrul Sindromului MEN 2 A. Prognosticul – favorabil. Urmează tratament de substituție hormonală, urmărire în dinamic.

Cuvinte cheie: carcinom medular tiroidian, calcitonină, MEN 2A, Tiroidectomie

Abstract

Medullary carcinoma of thyroid / CMT / in the MEN 2 syndrome is found in about one third of cases. The changes of the cancer C cells develop slowly, from cells hyperplasia to micro, then macrocarcinom, accompanied by hypersecretion of calcitonin which can be controlled. Clinical and laboratory examination reveal complex data indicative of CMT, including of first and second degree relatives. Genetic examination is essential in the diagnosis of MEN 2 A. We're presenting the case of a 12 years old teenager, who showed cervical discomfort, weight loss, sometimes palpitations and asthenia. Sonography revealed a suspicious 1 cm nodule in ltrd. Laboratory tests revealed high levels of calcitonin - 261 pg / ml, / I 12.97 /. The patient's father, who was working in the city of Moscow, also had increased level of calcitonin and ultrasound examination showed small nodules in both thyroid lobes. Genetic tests performed in the Oncology Institute of the Academy of Medical Sciences of Moscow revealed germline mutation in patient's RET gene, bearing high risk of metastasis, pheochromocytoma 30-50%, lichenoid skin, high risk of hyperplasia / adenoma PT 20-30%. The confirmed diagnosis of syndrome MEN 2A CMT. Thyroidectomy with neck dissection followed GL latero-cervical, bilateral inferior parathyroidectomy. Histopathological examination confirmed the diagnosis of CMT / T1NOMO / syndrome in MEN 2 A. Prognosis - favorable. Follows hormone replacement therapy, dynamic tracking.

Keywords: medullary carcinoma, calcitonin, MEN 2A, thyroidectomy

Introducere

Neoplaziile endocrine multiple /Multiple Endocrine Neoplasia- MEN/ reprezintă sindroame tumorale cu transmitere ereditară – autosomal dominantă. Tumorile în aceste sindroame pot fi benigne sau maligne, ca regulă sunt hipersecretante și pot apărea simultan sau succesiv, fiind cointerestate nu mai puțin de 2 glande endocrine la același pacient.

Până în prezent sunt cunoscute 3 tipuri de MEN, prevalența fiecărui sindrom este estimată de circa 1:30.000-1:40.000, cu predominanță la femei. Vârsta în care mai frecvent sunt diagnosticate aceste sindroame este de 20-40 ani. /1/

Neoplazia endocrină multiplă tip 2A /NEM 2A /, este cea mai frecventă variantă a sindromului MEN 2 /80% din cazuri/, pentru prima dată a fost descrisă în a.1961 de către Sipple. Caracteristic pentru acest sindrom este asocierea Carcinomului Medular Tiroidian /CMT/, cu Feocromocitomul /în peste 50% din cazuri/, și Hiperparatiroidismul /15-30%/. /1,2/ La acestea pot asociate și alte sindroame paraneoplazice cu producție excesivă de ACTH și a., Amiloidoza. Dintre acestea CMT este cea mai frecventă manifestare.

CMT /5- 10% din toate tumorile tiroidiene/ este una din cele mai agresive forme de neoplazie tiroidiană, care se dezvoltă din celulele C parafoliculare, secretoare de Calcitonină. Mai frecvent este întâlnit la femei, circa 2/3 din cazuri fiind sporadice, iar 1/3 - cu agregare familială. /4/

Celulele C având originea neuroectodermală, poartă caracter tumoral și fac parte din sistemul APUD /Amine Precursor Uptake and Decarboxylation/, fapt, care explică asocierea CMT cu alte tumori neuroendocrine. În cadrul sindromului MEN CMT apare la vârste mai tinere și este precedat o perioadă de timp /ani/de hiperplazia celulelor C, urmată de apariția focarelor de carcinom microscopic, apoi macroscopic. Datorită evoluției lente, manifestările biochimice specifice ale CMT pot apărea la vârste între 5-25 ani, perioadă în care tiroidectomia ar preveni transformările maligne, favorizând un prognostic mult mai bun.

În sindromul NEM tipul 2B CMT este asociat cu feocromocitomul, neuroame mucoase, ganglioneuromatoză intestinală și aspectul marfanoid. Spre deosebire de MEN 2A, în MEN 2B, CMT apare mai devreme și mai agresiv, opțiunile terapeutice fiind mai limitate, iar prognosticul mai rezervat. Caracterul mai agresiv al CMT în MEN 2B se corelează cu anumite mutații ale genei c-RET. // Trăsături distinctive pentru MEN 2B sunt aspectul corporal marfanoid, neuroamele mucoase, care apar din copilărie pe vârful limbii, palpebre și a.

Feocromocitomul apare la circa 50% din cazuri în ambele sindroame MEN 2, în 70% este bilateral, cu evoluție benignă, în circa 25% apare ca prima manifestare. Această tumoră se dezvoltă din celulele cromafine ale medulosuprarenalelor, care prin secreția excesivă de catecolamine, provoacă Hipertensiunea arterială, cefalee, palpitații, transpirații și a. /6/

Hiperparatiroidismul primar/HPTP/ apare mai rar, în majoritatea cazurilor este asimptomatic, însă poate fi dovedit de nivelurile crescute de calciu și hormon paratiroidian /PTH/.

Manifestările clinice în sindroamele MEN 2A mai ales la etapele inițiale, pot lipsi, deaceia screeningul de examinare devine foarte important în toate formele de MEN. Evaluarea nivelului Calcitoninei serice bazale și după stimularea cu calciu, biopsia cu ac fin, prezintă importante teste pentru diagnosticarea CMT. Testarea genetică a ADN-ului, are o deosebită valoare atât pentru diagnostic cât și pentru tratamentul chirurgical precoce, înainte de apariția simptomelor clinice. Metodele imagistice sunt utile pentru determinarea localizării tumorii și a metastazelor posibile.

Prezentare de caz.

Comunicăm cazul unei paciente P în vârstă de 12 ani și 11 luni /a.n. 22.11.99/, care s-a adresat în Noembrie 2012 cu acuze de oboseală, slăbiciuni generale, senzații de disconfort cervical mai frecvent la emoții, inapetență, scădere ponderală, astenie fizică.

Starea generală s-a agravat treptat în decurs de 1-2 ani, motivația fiind, suprasarcina din învățământ, emotivitatea mărită în perioada juvenilă ș. a. Cu timpul, apărură-se o frică față de eforturile fizice, căutând împreună cu mamă-sa argumente pentru a fi eliberată de la orele educației fizice.

Din datele anamnestice s-a constatat, că părinții sunt sănătoși, tatăl pacientei de mai mulți ani se afla la muncă în or. Moscova.

Aspectul clinic: normostenică, hipoponderală./statura 154cm, greutatea 41 kg/, tegumentele preponderent palide. Glanda tiroidă era palpabilă mai evident la deglutiție. În jumătatea inferioară a lobul dr. elasticitate țesutului era mai redusă, era suspect prezența nodulului. T/A 90/60 mm.c.m, pulsul 80-90/min. Ciclul menstrual absent.

Examenul ecografic al tiroidei a estimat prezența în lobul drept a uni nodul hipoecogen cu dimensiunile 9*8*10 mm, neomogen, cu conturare imprecisă, în interior calcinate. Dimensiunile tiroidei ușor mărite preponderent ltrd, ecostructură

- neomogenă. În modul Doppler collar nodulul /N/ prezenta vascularizație mixtă /intra-extranodulară/. Latero-cervical din ambele părți ale tiroidei s-au vizualizat ganglioni limfatici /GL/ măriți pînă la 13 mm în diametru cu formă ovală, structura obișnuită. Elastografia N din ltd a apreciat rigiditatea crescută /E1-3,3, E2-1,4, E-0,4, color –albastru/. Organele abdominale, rinichii, suprarenalele – fără patologie.

Examenul de laborator: Calcitonina - 261,0 /N 0,1-12,97 pg/ml/. TSH – 3,1 MUI/L /N-0,17-4,05 MUI/ML/, Hemograma prezenta anemie neînsemnată, Calciu – 2,56 mmoli/l /N 2,1-2,6/. Nodulul ltd a fost supus puncției aspirative sub ghidare ecografică urmată de examenul citologic, care a estimat –cuiburi de celule epiteliale foliculare cu semne de hiperplazie pronunțată.

În baza datelor clinico-paraclinice s-a stabilit diagnosticul de Cancer Medular Tiroidian. Fiind însoțită de mamă-sa a fost trimisă la consultația chirurgului în IMSP Institutul Oncologic, pentru tratament chirurgical. Însă părinții pacientei au decis, ca fiica să meargă la Moscova unde tatăl se afla la muncă. După scurt timp /24.12.12/ pacienta a fost internată în ”Centru Oncologic în Numele lui N.N. Blohin” Institutul Oncologic de Cercetări Științifice al Academiei de Științe Medicale secția Tumori Cap și Gît /copii/. Cu câteva zile înainte de spitalizare, a fost examinată în Centru Științific Endocrinologic, unde s-a determinat nivelul seric al Calcitoninei cu proba de calciu. Calcitonina bazală -147pg/ml /N-10/, iar la 2 min după perfuzia Calciului gluconat 10% - 15 ml i/venos, valoarea Calcitoninei s-a ridicat la 4666 pg/ml, la 10 min.- 2444.

Puncția tiroidei a fost repetată de mai multe ori, însă aspectul citologic de fiecare dată era celule canceroase. Puncția GL din tri-unghiul dr. al gîtului, era cu aspect de celule limfoide, iar în soluția de pe acul de puncție a fost detectată calcitonina – 2 și 3,7 pg/ml.

Cu suspiciunea de sindrom MEN au fost examinați ambii părinți. La tatăl pacientei au fost depistate valori crescute de calcitonină, iar examenul ecografic al tiroidei a constatat prezența nodulilor hipocogeni în ambii lobi. Ambii membri ai familiei au fost consultați de către specialistul genetic, ulterior, au fost supuși testării biologice. În rezultatul acestor investigații s-a confirmat la ambii defect în mutațiile germinale ale codului genetic. Astfel, la fiică i s-a dovedit diagnosticul de NEM 2A tipul ereditar – autosomal dominant cu defect genetic de mutație germinală la nivel Heterozigot – p.Cys 634Y în exonul 11 a genei RET, care poartă risc înalt de metastazare, lichenoid al pielii, risc înalt de hiperplazie/adenom al PT 20-30%, risc înalt de feocromocitom 30-50%.

Concomitent au fost efectuate – TC a plămînilor, mediastinului, Scintigrafia osoasă, tiroidiană și a paratiroidelor, Laringoscopia. Modificări patologice n-au fost observate. Ulterior, pacienta a fost consultată de către Prof. Șişcov R. V., Academicianul Prof. V.G. Poleacov, care au stabilit diagnosticul: Sindromul Neoplaziei Endocrine Multiple tipul 2 A /MEN 2A/, Cancer Medular al

glandei tiroide /T1N1Mo/. S-a indicat tratament chirurgical – Ti-reoidectomie totală cu evidarea GL cervicali, care a fost efectuată pe 25.12.12. Rezultatul histologic a confirmat prezența în ltd a Ca Medular cu dimensiuni de 9*9 mm, fără formare de capsulă, dar și fără semne de invazie angio-limfatică. GL jugulari, precum și cei pretraheali - fără celule canceroase. Glandele paratiroide – fără modificări structurale, au fost înlăturate cele inferioare. Rezultatul histo-patologic a confirmat diagnosticul preoperator, însă fără afectare ganglionară regională, /T1N0M0/.

După operație starea generală a pacientei s-a ameliorat treptat, la externare fiind satisfăcătoare. Nivelul Calciului în sînge – 2,8 mmoli/l. Urmează tratament de substituție cu 100 mcg/zi Levotiroxină în regim permanent, Calciu D3 500 mg/zi sub controlul nivelului seric de T4 liber, TSH, S-a recomandat supravegherea endocrinologului, oncologului, examinări b/ch, hormonale / Calcitonina, TSH, T4 l, TG, cortizol/ la 1-3 luni, USG gîtului, suprarenalelor, TC a mediastinului în dinamic.

Tatăl pacientei la fel a fost supus intervenției chirurgicale – ti-reoidectomie totală, fiind confirmat CMT, este supravegheat în Centru Oncologic or. Moscova.

CONCLUZII

Diagnosticarea sindromului MEN 2 A este complicată, dar posibilă. Cînd una dintre tumorile agresive /CMT/ ale sindromului MEN 2 A este etichetată de un marker solid cum este Calcitonina, se face posibilă detectarea acestuia în stadiile precoce. Astfel, Cancerul Medular Tiroidian a fost descoperit, ca prima manifestare a sindromului MEN 2 A diagnosticat la pacienta P în vîrsta de 12 ani și 11 luni.

Screeningul aplicat în evaluarea clinică – paraclinică a acestei maladii este absolut justificat. Datorită posibilităților mai mari de investigare, diagnosticul genetic de NEM 2A a fost stabilit la timp la 2 membri ai familiei, care fiind supuși precoce tratamentului chirurgical specializat, au căpătat un pronostic bun. În continuare fiind supravegheați, s-ar putea de prevenit apariția altor tumori din cadrul sindromului MEN.

Atunci cînd pacienții prezintă simptome variate, cu astenie fizică progresivă, este necesar de aplicat screeningul de rutină – ecografie, examen hormonal, imunologic, biochimic. Nivelul crescut de calcitonină bazală va sugera prezența CMT, necesitatea examinării biologice a rudelor de gr.I.

În scop de precizare topografică a tumorilor cît și a posibilităților metastaze este nevoie de aplicat metodele imagistice./ USG,TC, TRM, scintigrafia/, investigații endoscopice și a. Orice nodul observat în tiroidă cu caractere sugestive pentru cancer /hipocogen cu conturare imprecisă, cu calcinate în interior, bogat vascularizat de tip mixt, haotic/ nu exclude prezența CMT, impune evaluarea Calcitoninei, puncția aspirativă cu examenul citologic, după posibilități și a metodei imunohistochemice, deoarece terapia precoce îmbunătățește mult prognosticul.

Bibliografie selectivă

- 1.E.Tărcoveanu, Fl. Zugun – Neoplazii endocrine multiple de la diagnosticul genomic la chirurgia profilactică. Jurnalul de chirurgie Iași, 2007, Vol.3Nr.1/ISSN1584-934/
- 2.Baylin S.B.și colaboratorii
Inherited Medullary thyroid carcinoma: the results of a final monoclonal mutation imposed on none of multiple clones of susceptible cells.Science 1978,199,429.
3. Rougier P.H. și colaboratorii
Cancer Medullaire de la Thyroïde. Formes cliniques, conduites diagnostiques et therapeutiques. Rev.Pact.1982; 32; 1997.
- 4.Эндокринология /Под редакцией Н. Лавина. – 2-е изд. Перевод с англ.-М.: Практика,1999.-С.891-897.-1128с.-10000экз.-ISBN 5-89816-018-3/
- 5.Găleşanu C. Brănișteanu D.D. Paratiroidele și hormonii calcitropi: PTH, calcitonina, 1,25/OH/2D3, in Endocrinologie-ghid dedagnostic și tratament în bolile endocrine, sub red.E. Zbrancaed.Polirom Iași,1999,132-143.
- 6.Guru S.C., Manickam P.,Crabtree J. S. Identification and characterization of the multiple endocrine neoplasia type 1 /MEN 1/gene. Vol. 243. Nr.6,p-433,439.