

ABSTRACT

En patient med multipel endokrin neoplasi type IIB og karakteristiske orale forandringer

Baggrund – Multipel endokrin neoplasi type IIB er et sjældent syndrom, der er karakteriseret ved udvikling af medullært tyreoidcarcinom, fæokromocytom og multiple slimhindeneuromer. Syndromet diagnosticeres oftest i barne- og ungdomsårene og præsenterer sig klinisk med karakteristiske orale og faciale kendetegn i form af slimhindehyperplasier på tungen og i kinden samt forandringer på læber og øjenlåg. Multipel endokrin neoplasi type IIB har en høj mortalitet pga. metastasering af tyreoidcarcinomet. 10-årsoverlevelsen for medullært tyreoidcarcinom er ca. 65 %. Alle patienter med multipel endokrin neoplasi type IIB får derfor foretaget tyreoidectomi, evt. i kombination med halsglandeldissektion og strålebehandling, afhængigt af sygdomsudbredelse.

Patienttilfælde – I nærværende artikel præsenteres en 17-årig kvinde, der henvises til Kæbekirurgisk Afdeling, Aalborg Sygehus, for diagnostik af orale slimhindehyperplasier, som ved udredning viste sig at være forenelige med multipel endokrin neoplasi type IIB. De behandlingsmæssige overvejelser diskuteres.

Konklusion – Patienten blev behandlet med total tyreoidectomi, halsglandeldissektion og adjuverende strålebehandling, men viser fortsat tegn på sygdom.

Multipel endokrin neoplasi type IIB

Henning Lorenzen, afdelingstandlæge, Kæbekirurgisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital

Thomas Jensen, uddannelsesansvarlig overtlæge, postgraduat klinisk lektor, specialtlæge i kæbekirurgi, ph.d., Kæbekirurgisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital

Giedrius Salkus, overlæge, Patologisk Institut, Aalborg Universitetshospital

Jens Peter Kroustrup, overlæge, klinisk lektor, Endokrinologisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital

Multiple endokrine neoplasier (MEN) omfatter en række sjældne arvelige syndromer, som bl.a. er karakteriseret af benigne og maligne tumorer i flere hormonproducerende kirtler. MEN-syndromerne inddeles i to hovedformer; MEN I og MEN II, hvor MEN II har tre under typer: MEN IIA, MEN IIB og familiært medullært tyreoidcarcinom (1). MEN-syndromer optræder med et tilfælde pr. 30.000-50.000 personer, hvoraf MEN IIB er den mest sjældne (2,3). MEN IIB blev beskrevet første gang i 1966 af Williams og Pollock (4) og er den mest aggressive type af MEN-syndromerne, fordi tyreoidcancer optræder i tidlig alder (1). MEN IIB skyldes en punktmutation med autosomal dominant arvegang (5-8) og er karakteriseret ved udvikling af karcinom i glandula tyreoida, fæokromocytom (benign svulst i binyremarven) og multiple slimhindeneuromer. Mutationen, der leder til aktivering af et protoonkogen, påvirker udviklingen af det neuroektodermale væv (6-9).

MEN IIB præsenterer sig klinisk med meget karakteristiske orale og faciale kendetegn i form af prominente læber, hyperplasier på tungen, kind og øjenlåg (1,10). Disse forandringer er de tidligste tegn på sygdommen og ses ofte allerede ved fødslen (10,11). Patienter med MEN IIB udvikler et karakteristisk ydre, kendt som marfanoid habitus, med et smalt og langt ansigt med mandibulær prognati og en høj, smal gane samt lange ekstremiteter (10,12,13). Patienter med MEN IIB udviser ligeledes almene symptomer i form af gastrointestinale gener (1,14). Endvidere kan hypertension, arytmier, forøget svedsekretion og dyspnø være symptom på udvikling af fæokromocytom (9). MEN IIB vil ubehandlet være dødelig på grund af udvikling af metastaserende tyreoidcarcinom. Syndromet behandles derfor primært med total tyreoidectomi (8,9,13,15). 10-årsoverlevelsen for medullært tyreoidcarcinom er ca. 65 % (12,13).

EMNEORD

Endocrine surgical procedures; mouth neoplasms; multipel endocrine neoplasia; pathology; thyroidectomy



KLINISK RELEVANS

Multipel endokrin neoplasi type IIB er et sjældent syndrom, der bl.a. er karakteriseret ved tidlig udvikling af tyreoidcarcinom. Det er ledsaget af høj mortalitet og præsenterer sig klinisk allerede i børne- og ungdomsårene

med karakteristiske mundhuleforandringer. Tidlig diagnose er derfor afgørende for overlevelsen, hvorfor det er vigtigt, at tandlæger, der behandler børn, har kendskab til dette syndrom.

I nærværende artikel præsenteres en 17-årig pige med MEN IIB, og karakteristiske orale forandringer og de behandlingsmæssige overvejelser diskuteres.

Patienttilfælde

En 17-årig pige blev henvist fra Oftalmologisk Afdeling, Aalborg Sygehus, Aarhus Universitetshospital, til Kæbekirurgisk Afdeling, Aalborg Sygehus, mhp. diagnostik af hyperplasier på tungen og kindslimhinden på grund af mistanke om MEN IIB.

Klinisk undersøgelse

Ekstraoralt – De øvre øjenlåg var everterede og havde flere mindre tumorer (Fig. 1A). Over- og underlæben var let opsvulmet, og philtrum var bred og tydelig (Fig. 1B).

Klinisk foto – ekstraoralt

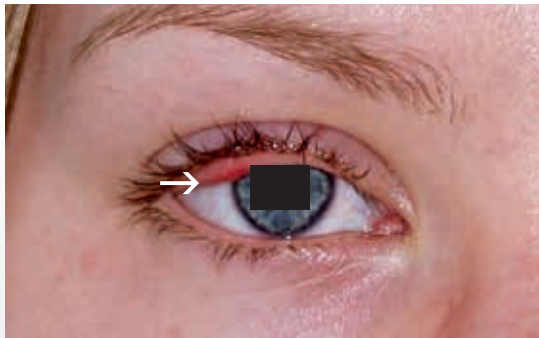


Fig. 1A. Affektion på laterale øvre øjenlåg (pil).

Fig. 1A. Manifestation on the lateral upper eyelid (arrow).

Klinisk foto – ekstraoralt



Fig. 1B. Markant philtrum.

Fig. 1B. Prominent philtrum.

Klinisk foto – oralt



Fig. 2A. Slimhindehyperplasi i venstre kind (pil).

Fig. 2A. Mucosal hyperplasia in the left buccal region (arrow).

Klinisk foto – oralt



Fig. 2B. Hyperplasi på tungen apex (pil).

Fig. 2B. Hyperplasia on the apex of the tongue (arrow).



Histologi

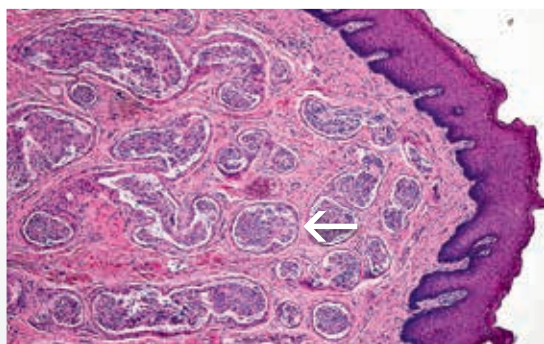


Fig. 3A. HE-farvet histologisk præparat, hvor der ses hypertrofiske nervegrene (pil).

Fig. 3A. HE-stained histological specimen showing hypertrophic nerves (arrow).

Histologi

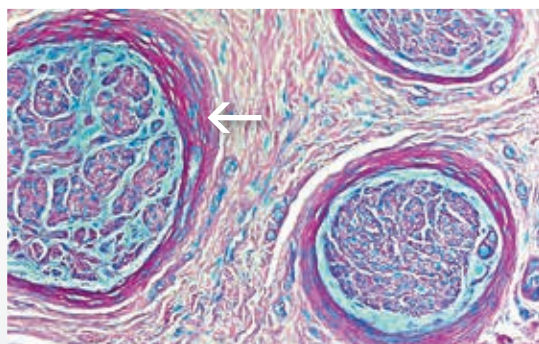


Fig. 3B. PAS-farvet histologisk præparat viser fortykket perineurium (pil).

Fig. 3B. PAS-stained histological specimen showing thickened perineurium (arrow).

Intraoralt – I kinderne og på tungen fandtes flere hyperplasier af varierende størrelse med let rødme, men uden ulceration (Fig. 2A, 2B).

Tentativ diagnose, diagnostisk udredning og behandling

På baggrund af anamnese samt klinisk undersøgelse blev der stillet følgende tentative diagnose: MEN IIB. Til understøttelse af diagnosen blev der foretaget biopsi af hyperplasi i kinden.

Histologi

Histologiske forandringer i biopsien fra kindslimhinde var forenelige med slimhindeneurom, som ses ved MEN IIB. I det subepiteliale bindevæv var påvist talrige hypertrofiske nervegrene med normal opbygning (Fig. 3A) samt fortykket perineurium ved PAS-farvning (Fig. 3B).

Behandling

Patienten blev viderehenvist til yderligere udredning ved Endokrinologisk Afdeling, Aalborg Sygehus, Aarhus Universitetshospital. Diagnosen blev endeligt stillet ved gentest, der viste mutation i *codon 918*. Der blev foretaget total tyreoidektomi og halsglandeldissektion på Øre-næse-halskirurgisk Afdeling, Odense Universitetshospital, og efterfølgende strålebehandling på Onkologisk Afdeling på grund af metastaser til lymfekirtlerne. På trods af behandling viser patienten efter seks år fortsat biokemiske tegn på sygdom.

Diskussion

I nærværende artikel beskrives en 17-årig pige med slimhindeneuromer på tunge og kind, der fik stillet den foreløbige diagnose MEN IIB på grundlag af en histologisk undersøgelse af disse forandringer.

Neuromer i mundhulen og i ansigtet er de initiale symptomer på MEN IIB (5,10,11) og vil ofte være til stede allerede ved fødslen eller udvikles i den tidlige barndom (5-8). Tidlig diagnostik af syndromet MEN IIB er vigtig, da størstedelen udvikler tyreoidcarcinom med metastaser allerede i børne- og ungdomsårene (7,8,9). Personer med familiære tilfælde af medullært tyreoidcarcinom anbefales at få foretaget en DNA-test samt undersøgelse for forhøjet serum-calcitonin (2,9,15), idet forhøjet serum-calcitonin kan være en indikator for manifesteret medullært tyreoidcarcinom (12). Til børn i familier med forekomst af medullært tyreoidcarcinom tilbydes DNA-test allerede i 6-12-månedersalderen (9). DNA-test må anses for den sikreste diagnostiske undersøgelse, da der i litteraturen ikke findes noget tilfælde af et individ med positiv test for genmutationen, men fravær af sygdom (15).

Behandlingen af MEN IIB er primært kirurgisk i form af bilateral tyreoidektomi, evt. suppleret med central halsglandeldissektion. Profylaktisk tyreoidektomi bør foretages så tidligt som muligt før manifesterede tegn på tyreoidcarcinom, da dette er den eneste mulighed for behandling med kurativ effekt (8,13,15). 10-årsoverlevelsen for medullært tyreoidcarcinom er ca. 65 % (12,13). Stråle- og kemoterapi har ingen dokumenteret effekt på metastaser, men bruges palliativt (8,9,12). Postoperativt kontrolleres livslangt for forhøjet serum-calcitonin for at udelukke metastaser (9). Et normalt serum-calcitonin i mere end fem år betragtes som et tegn på lav risiko for recidiv (12).

Fæokromocytom (svulst på binyremarven), som forekommer hos ca. 50 % af patienter med MEN IIB, er ikke metastaserende, men kan medføre livstruende følgetilstande som fx hypertension og hjertearytmier (9,13).

Nærværende patienttilfælde viste forud for tyreoidektomi et stærkt forhøjet serum-calcitonin, som på trods af behandling

fortsat ligger højt. Dette er sandsynligvis et tegn på metastaser, hvilke dog ikke kunne lokaliseres ved kontrolscanning.

Differentialdiagnostisk skal sygdommen neurofibromatose (von Recklinghausens sygdom) nævnes, som ligeledes kan manifestere sig ved intraorale hyperplasier. Neurofibromatose

er også en arvelig sygdom, der er benign, men kan medføre udbredte knudedannelser på hele kroppen. Tillige er et markant kendetegn pigmenterede hudforandringer (café au lait-pletter). Neurofibromatose kan i 5 % af tilfældene udvikle sig malignt (16).

ABSTRACT (ENGLISH)

Multiple endocrine neoplasia type IIB – a case report

Background – Multiple endocrine neoplasia type IIB is a rare syndrome characterized by the development of medullary thyroid carcinoma, pheochromocytoma and multiple mucosal neuromas. The syndrome is often diagnosed in childhood and adolescence and presents clinically with characteristic oral and facial signs in the form of mucosal hyperplasias on the tongue and the cheek, as well as changes in the lips and eyelids. Multiple endocrine neoplasia type IIB has a high mortality due to metastases of thyroid carcinoma. 10-year survival rate of medullary thyroid carcinoma is ca. 65%. All patients with multiple endocrine neoplasia

type IIB are treated with thyroidectomy, if necessary in combination with neck dissection and radiation therapy, depending on the extent of disease.

Case study – This article presents a 17-year-old woman who was referred to the Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Aalborg Hospital for diagnosis of oral mucosal hyperplasias which were shown to be compatible with multiple endocrine neoplasia type IIB. The treatment considerations are discussed.

Conclusion – The patient was treated with total thyroidectomy, neck dissection and adjuvant radiotherapy, but is still showing signs of disease.

Litteratur

- Lee NC, Norton JA. Multiple endocrine neoplasia type 2B-genetic basis and clinical expression. *Surg Oncol* 2000;9:111-8.
- Raue F, Frank-Raue K. Multiple endocrine neoplasia type 2: 2007 update. *Horm Res* 2007;68 (Supp 5):101-4.
- Guinto ER, Closmann JJ. Dental rehabilitation of the patient with multiple endocrine neoplasia Type 2b. *Gen Dent* 2007;55:429-35.
- Williams ED, Pollock DJ. Multiple mucosal neuromata with endocrine tumours: a syndrome allied to von Recklinghausen's disease. *J Pathol Bacteriol* 1966;91:71-80.
- Fryns JP, Chrzanowska K. Mucosal neuromata syndrome (MEN type IIB (III)). *J Med Genet* 1988;25:703-6.
- Edwards M, Reid JS. Multiple endocrine neoplasia syndrome type IIB: a case report. *Int J Paediatr Dent* 1998;8:55-60.
- Van Zyl JA, Muller GS, Rossouw DJ et al. Multiple endocrine neoplasia type IIB: a clinicopathological report. *J Surg Oncol* 1990;45:282-8.
- Norheim I. Preventive thyroidectomy. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2000;120:32-5.
- Andersen PH, Kroustrup JP, Feldt-Rasmussen UF et al. Multipel endokrin neoplasia. Screening, diagnostisk, behandling og efterkontrol. Oversigt og vejledende retningslinjer udarbejdet af Dansk MEN-arbejdsgruppe under Dansk Endokrinologisk Selskab. Klaringssrapport Nr. 1 2002.
- Usami Y, Takenobu T, Kurihara R et al. Neural hyperplasia in maxillary bone of multiple endocrine neoplasia type 2B patient. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2011;112:783-90.
- Vasen HF, van der Feltz M, Raue F et al. The natural course of multiple endocrine neoplasia type IIB. A study of 18 cases. *Arch Intern Med* 1992;152:1250-2.
- Montgomery TB, Mandelstam P, Tachman ML et al. Multiple endocrine neoplasia type IIB: a description of several patients and review of the literature. *J Clin Hypertens* 1987;3:31-49.
- Jacobs JM, Hawes MJ. From eyelid bumps to thyroid lumps: report of a MEN type IIB family and review of the literature. *Ophthalmol Plast Reconstr Surg* 2001;17:195-201.
- Barwick KW. Gastrointestinal manifestations of multiple endocrine neoplasia, type IIB. *J Clin Gastroenterol* 1983;5:83-7.
- Röher HD, Simon D, Goretzki PE et al. Preventive radical surgery of C-cell carcinoma in MEN-II syndrome based on genetic screening. *Chirurg* 1995;66:1196-202.
- Neville B, Damm DD, Allen C et al. *Oral and Maxillofacial Pathology*. 3rd ed. St. Louis: Saunders, 2008;529-31.