

Sporadisches medulläres Schilddrüsenkarzinom

K.-H. Bründel

Fallbeschreibung

Die jetzt 34jährige Hausfrau und Mutter zweier Töchter ist seit 1994 in gelegentlicher Behandlung wegen Atemwegsinfektionen. Beratungsanlass am 13.9.1999 sind Menstruationsstörungen. Der behandelnde Gynäkologe vermutet als Ursache eine Schilddrüsenstörung, die abgeklärt werden sollte. Bei der klinischen Untersuchung werden keine besonderen Befunde erhoben, insbesondere sind die Palpation der Schilddrüse, die Schluckverschieblichkeit sowie die Lymphdrüsenkompartimente unauffällig. Die Laborbefunde wie Blutbild, Kreatinin, Harnsäure, Leberwerte, Triglyzeride und Cholesterin sind normal. Normal sind auch die Schilddrüsenparameter: TSH basal EIA 1,82 μ IU/ml (0,35–4,5 μ IU/ml), FT₃ EIA 3,29 pg/ml (2,0–4,2 pg/ml), FT₄ EIA 1,18 ng/dl (0,8–1,75 ng/dl). Mit einem Anti-TPO-AK <30 UC/ml (normal <60 UC/ml) ist ein Autoimmunprozess ausgeschlossen. Sonographisch ist der rechte Schilddrüsenlappen unauffällig, links findet sich im oberen Drittel ein solider, echoreicher Knoten von 10 mm Durchmesser (Abb.1). Die

Szintigraphie ergibt einen nicht speichernden Knoten. Der Kalzitinin-Spiegel ist mit 200 pg/ml deutlich erhöht (normal \leq 4,6 pg/ml). Am 3.10.1999 erfolgt die stationäre Einweisung unter der Verdachtsdiagnose eines medullären Schilddrüsenkarzinoms. Nach histologischer Sicherung wird eine Thyreoidektomie und «neck dissection» links vorgenommen. Einordnung: pT2 C4 NO MO G2. Immunhistochemisch exprimieren die Tumorzellen Kalzitinin (Abb. 2). Die Analyse des RET-Protoonkogens (rearranged during transfection) – eines Gens für eine Tyrosinkinase, dessen Mutationen und Rearrangements beim papillären und medullären Schilddrüsenkarzinom eine wichtige Rolle spielen – ergab keine der in der Literatur beschriebenen, C-Zell-Karzinome-auslösenden Mutationen in den Exons 10, 11 und 13 (Labor Breustedt, Schulte & Partner, Hamburg). Damit kann das Vorliegen eines hereditären medullären Schilddrüsenkarzinoms ausgeschlossen werden.

Es handelt sich vielmehr um ein *sporadisches* medulläres Schilddrüsenkarzinom.

Korrespondenz:

Dr. med. Klaus-Heinrich Bründel
Facharzt für Allgemeinmedizin
Alte Osnabrücker Str. 20
D-33335 Gütersloh

Abbildung 1.

Die Sonographie zeigt einen 20 × 10 mm grossen, echo-reichen Knoten am Übergang vom oberen Drittel zu den unteren zwei Dritteln des linken Schilddrüsenlappens.

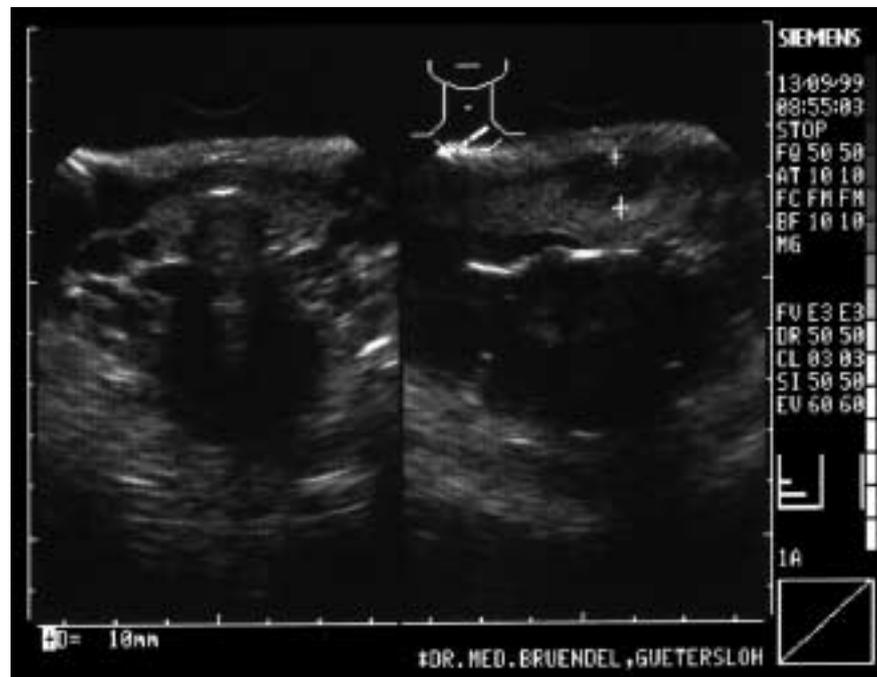
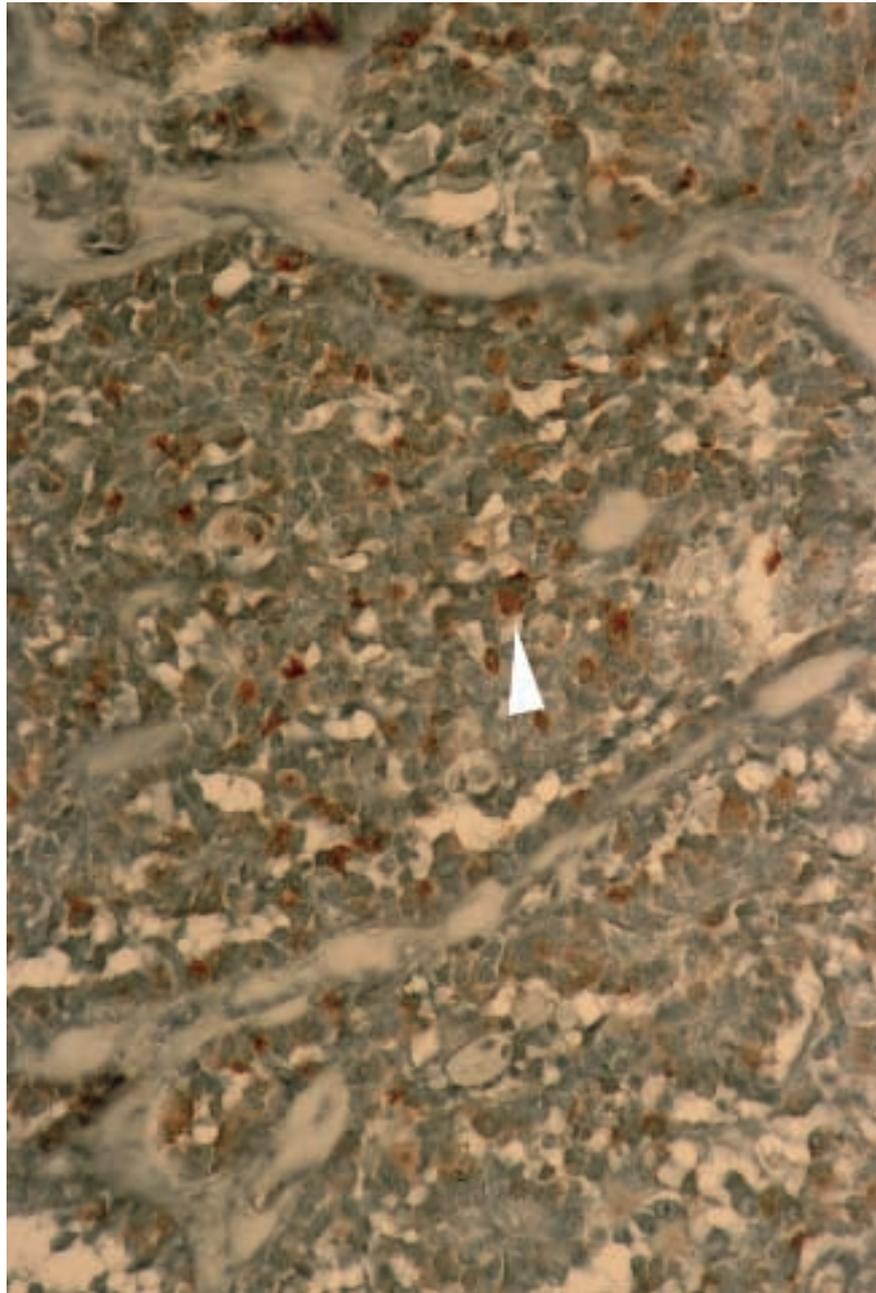


Abbildung 2.
Tumorzellen exprimieren
Kalzitinin.



Kommentar

Das medulläre Schilddrüsenkarzinom (medullary thyroid carcinoma = MTC) macht 5–10% aller bösartigen Tumore der Schilddrüse aus [3]. In dieser mittelgrossen Stadtrand-Praxis wurden in 16 Jahren 2 medulläre MTC gefunden (Praxisnenner 1400 Patienten / Quartal). 80% der medullären Schilddrüsenkarzinome sind sporadisch, 20% hereditär. Die 5-Jahres-Mortalität beträgt bei medullären Karzinomen, die die Kapsel überschritten haben oder bereits metastasiert sind, 50–70%.

Das MTC geht von den parafollikulären kalzitininproduzierenden C-Zellen aus. Nach neuen immunhistochemischen Untersuchungen bil-

det eine Untergruppe normaler parafollikulärer Zellen Somatostatin. Kürzlich wurden Somatostatin-Rezeptortypen 1–5 im medullären Karzinom gefunden [5]. Das im histologischen Schnitt sichtbare Amyloid ist ebenfalls ein Produkt des Kalzitinin-Gens. Neben dem Tumormarker Kalzitinin produziert das MTC auch CEA, das zu einer Gen-Familie gehört, die 29 verschiedene Gene auf Chromosom 19 q 13,2 hat.

Die spezielle Problematik liegt bei der Deutung eines (kalten) Schilddrüsenknotens in einer normalgrossen Schilddrüse. Peccin et al. [6] sind der Frage nachgegangen, ob sich die Sonographie zur Diagnostik von Krebs in Schilddrüsenknoten eignet: Mikroverkalkungen

waren hoch spezifisch für Schilddrüsenkrebs, fanden sich aber nur in der Hälfte der bösartigen Tumoren. Die Bedeutung der Sonographie liegt in der Selektion von Knoten für eine Feinnadelpunktion (FNP) oder für eine Operation, wenn die FNP ohne sichere Aussage ist.

Beim Nachweis eines kalten Knotens der Schilddrüse sollte das Kalzitonin bestimmt werden. Brauckhoff et al. untersuchten den postoperativen Abfall des Kalzitonins in Relation zum präoperativen Befund und zum Tumorstadium. Die vorliegende Patientin, bei der sich der Kalzitonin-Spiegel innerhalb von 24 Stunden postoperativ normalisierte und bis heute normal geblieben ist, gehört zur Gruppe A [2]. Allerdings hat sich ein generelles Kalzitonin-Screening wegen der Seltenheit des MTC bei Patienten mit Knotenstrumen bisher nicht durchsetzen können, hätte aber gerade beim medullären Karzinom eine sehr hohe Sensibilität und Spezifität. Wird die Diagnose postoperativ anhand der Histologie gestellt, folgt die molekulargenetische Diagnostik zur Unterscheidung des familiären MTC vom MEN-Syndrom.

Das Phäochromozytom bildet zusammen mit dem MTC die multiple endokrine Neoplasie Typ 2 (MEN 2). Sie umfasst drei autosomal-dominant vererbte, klinisch unterschiedliche Syndrome. Ihnen allen ist gemeinsam, dass bei-nahe alle Patienten ein medulläres Schilddrüsenkarzinom entwickeln. Inzwischen wurden

auch beim sporadischen MTC in gut 40% der Fälle somatische Mutationen in Exon 11 und Exon 16 des RET-Protonkogens nachgewiesen [4].

In der Nachsorge ist auf Metastasen zu achten: Der Tumor breitet sich in zentralen, zervikalen und oberen mediastinalen Lymphknoten aus. Ist er grösser als 2 cm im Durchmesser, haben 50% der Patienten bereits Lymphknotenmetastasen. Danach werden Leber, Knochen und Lunge befallen. Die Kompartiment-orientierte Nachuntersuchung umfasst Sonographie, Computertomographie und Magnetresonanztomographie.

Der bisherige Verlauf bei unserer Patientin bestätigt, dass ein kleines intrakapsuläres medulläres Karzinom eine sehr gute Prognose hat. In diesem Fall wog es 2 g, war 2,5 cm gross und hatte eine Erhöhung des Kalzitoninspiegels von 200 pg/ml zur Folge.

Der Fall zeigt, dass der sonographierende, endokrinologisch interessierte Hausarzt Patienten mit Schilddrüsenknoten in Zusammenarbeit mit dem Spezialisten schnell und optimal betreuen kann.

Verdankung

Frau Prof. Dr. med. Ute Raute-Kreinsen, Chefärztin des Instituts für Pathologie des Städtischen Krankenhauses Bielefeld-Mitte, danke ich für die Überlassung der Präparate des MTC.

Literatur

- 1 Arslan N, Ilgan S, Yuksel D, Serdengecti M, Bulakbasi N, Ugur O, et al. Comparison of In-111 octreotide and Tc-99m (V) DMSA scintigraphy in the detection of medullary thyroid tumor foci in patients with elevated levels of tumor markers after surgery. *Clin Nucl Med* 2001;26:683-8.
- 2 Brauckhoff M, Gimm O, Brauckhoff K, Ukkat J, Thomusch O, Dralle H. Calcitonin kinetics in the early postoperative period of medullary thyroid carcinoma. *Langenbecks Arch Surg* 2001;386:434-9.
- 3 Frank-Raue K. Das medulläre Schilddrüsenkarzinom. Heidelberg, Leipzig: Barth; 1998.
- 4 Janssen OE, Heufelder AE, Mann K. Schilddrüsenerkrankungen. In: Gantner D, Hrsg. Berlin, Heidelberg: Springer; 2001. S. 45-109.
- 5 Papotti M, Kumar U, Volante M, Pechioni C, Patel YC. Immunohistochemical detection of somatostatin receptor types 1-5 in medullary carcinoma of the thyroid. *Clin Endocrinol* 2001; 54:641-9.
- 6 Peccin S, De Castro JAS, Furlanetto TW, Furtado APA, Brasil BA, Czepielewski MA. Ultrasonography: is it useful in the diagnosis of cancer in thyroid nodules? *J Endocrinol Invest* 2002;25:39-43.