

Mnohočetná endokrinní neoplazie typ 1 – syndrom MEN 1

Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 Syndrome

Bendlová B.¹, Dvořáková Š.¹, Vlček P.², Čáp J.³

¹ Endokrinnologický ústav, Oddělení klinické endokrinologie, Praha

² Klinika nukleární medicíny a endokrinologie, 2. LF UK a FN Motol, Praha

³ II. interní klinika, LF UK a FN Hradec Králové

Recenze: Bartoš J., Bendová M., Brančíková D., Bravencová Z., Cahová S., Eckschlager T., Foretová L., Hajdúch M., Halámková J., Hořínová V., Hrabětová P., Holubec L., Kalábová R., Kiss I., Kleibl Z., Kohoutová M., Koudová M., Krutílková V., Křepelová A., Kubecová M., Melichar B., Minárik M., Musilová D., Mrázová I., Novotný J., Obermannová R., Ostřížková L., Palácová M., Petráková K., Plevová P., Pohreich P., Puchmajerová A., Putzová M., Slaviček L., Šachlová M., Štekrová J., Vaňásek J., Vítek P., Zikán M., Zimovjanová M.

Zodpovědný gen:

Menin (*MEN1* – chromozom 11q13)

Typ dědičnosti: autozomálně dominantní (přibližně u 10 % případů zárodečná mutace *de novo*)

Pracoviště poskytující analýzu genu:

V ČR se zatím vyšetření *MEN1* genu neprovádí.

Seznam zahraničních pracovišť je uveden na www.genetests.org.

Charakteristika syndromu

Syndrom MEN 1 zahrnuje různé kombinace více než 20 typů endokrinních a neendokrinních nádorů. Pro MEN 1 je patognomická primární hyperparatyreóza (adenom příštítných tělísek u 90–95 % pacientů s MEN 1), která se většinou manifestuje jako první z příznaků MEN 1 mezi pubertou a 30. rokem věku, její projevy však mohou být často nevýrazné. U 50–65 % pacientů se vyskytují nádory endokrinního pankreatu (gastrom 40 %, inzulinom 10 %, vzácně glukagonom, vipom aj.) a u 40–50 % pacientů nádory hypofýzy (prolaktinom 25 %, somatotrofinom 5 %, aj.). Lokální tlak hypofyzárního nádoru může způsobit hypopituitarismus, poruchy vize a bolesti hlavy. Poměrně časté jsou tumory kůry nadledvin (30 %), karcinoidy. Velmi časté a kli-

nicky nápadné jsou nádory kůže (angiofibromy v obličejí 85 %, kolagenomy 70 %, lipomy 30 %).

Většinou se jedná o nádory benigní, které způsobují klinicky manifestovanou hyperfunkci postižených žláz. Adenomy jsou typicky mnohočetné, asi 30 % přechází v maligní formu. Gastrinomy a karcinoidy mají vysoký maligní potenciál.

Diagnóza

Diagnostická kritéria pro syndrom MEN 1: přítomnost nejméně dvou typů výše zmíněných endokrinních tumorů. Familiární forma MEN 1 je definována jako přítomnost nejméně jednoho pacienta s MEN 1 a nejméně jednoho prvostupňového příbuzného alespoň s jedním ze zmíněných endokrinních nádorů (příštítných tělísek, hypofýzy či gastroenteropankreatického systému) v rodině, nebo při průkazu zárodečné mutace *MEN1* postičuje jednoorgánové postižení.

Klinický obraz

Nejčastějším projevem onemocnění je primární hyperparatyreóza, která na rozdíl od sporadické formy nastupuje v ranějším věku, vyskytuje se u obou pohlaví, adenomy jsou mnohočetné a postihují několik příštítných tělísek. Tumory gastroenteropankreatického systému postičují především pankreas, ale také stěnu

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.



RNDr. Běla Bendlová, CSc.
Endokrinnologický ústav
Národní 8
116 94 Praha 1
e-mail: bendlova@endo.cz

duodena. Jsou též na rozdíl od sporadických mnohočetné. Imunocytochemicky lze obvykle prokázat v jednotlivých nádorech více hormonů (gastrin 60 %, glukagon 35 %, inzulin 25 %, pankreatický polypeptid 25 %). Klinicky se manifestují nejčastěji gastrinom, který se projeví klinicky známkami žaludeční hypersekrece s peptickými komplikacemi a průjmy, a inzulinom, pro který jsou příznačné lačné hypoglykemie. U MEN 1 jsou poměrně časté též nefunkční pankreatické endokrinní tumory, které lze obtížně diagnostikovat. Tumory spojené s MEN 1 se objevují asi o 10 let dříve než u sporadických

forem. Časté jsou metastázy do regionálních uzlin a jater, příp. vzdálené, zejm. do kostí. Adenom hypofýzy má stejné klinické projevy jako sporadický. Většinou produkuje prolaktin nebo je nefunkční (10%), méně často se vyskytuje nadprodukce růstového hormonu (možné projevy akromegalie) a ACTH se vznikem Cushingovy nemoci. Karcinoid vychází u nemocných s MEN 1 na rozdíl od sporadických forem z předního střeva, a postihuje tak thymus, bronchus nebo žaludek. Klinicky se projevuje hormonální nadprodukcí, vzácně produkcí ACTH, kalcitoninu, nebo GHRH.

Laboratorní vyšetření

Primární hyperparatyreóza – zvýšené sérové hladiny parathormonu a kalcia (až u 25% pacientů přítomny ledvinové kameny); prolaktinom – zvýšená hladina prolaktinu (u žen způsobuje výtok z bradavek, poruchy menstruačního cyklu); somatotrofinom – zvýšená hladina růstového hormonu; nádory gastroenteropankreatického traktu – zvýšené hladiny gastrinu, inzulínu, glukagonu, VIP aj.; nádory kůry nadledvin – zvýšená hladina kortizolu, aldosteronu.

Genová podstata a korelace genotyp-fenotyp

Onemocnění vzniká v důsledku mutací v tumor supresorovém genu *MEN1* kódujícím protein menin. Menin je lokalizován v jádře buněk. Jeho funkce není zatím zcela objasněna, ale pravděpodobně se podílí na regulaci replikace a oprav DNA a na transkripci, zřejmě působí jako negativní regulátor buněčné proliferace. Bylo detekováno již více než 400 různých zárodečných mutací podél celého genu, z nichž většina způsobuje zkrácení či absenci meninu. V nádorové tkáni pak dochází ke ztrátě zdravé alely od nepostiženého rodiče (ztráta heterozygosity – lokus 11q13). Inaktivující zárodečná mutace se tedy dědí od postiženého rodiče nebo vzniká v raném embryonálním stadiu *de novo* (asi 10% případů), zatímco druhá somatická mutace eliminuje zdravou alelu. Mutace *MEN1* genu jsou detekovány u 80–90% probandů s familiárním syndromem MEN 1, asi u 65% jedinců s prvzáchytem MEN 1 v rodině, až u 20% jedinců s familiární izolovanou

hyperparatyreózou a často u pacientů se Zollingerovým-Ellisonovým syndromem, či primárním hyperaldosteronizmem. Vztah mezi genotypem a klinickým obrazem není na rozdíl od syndromů MEN 2 jasný.

Indikace k vyšetření genu *MEN1*

Pacienti se syndromem MEN 1, pacienti s familiární izolovanou hyperparatyreózou, Zollingerovým-Ellisonovým syndromem a primárním hyperaldosteronizmem.

Pokud byla nalezena u pacienta příčinná zárodečná mutace v genu *MEN1*, doporučuje se provést cílené molekulárně genetické vyšetření u příbuzných rizikových osob. Mutace bývá zjištěna v 60–90% typických případů. Negativní (neinformativní) výsledek tedy syndrom MEN1 nevylučuje. Při prvzáchyty MEN 1 v rodině či při výskytu pouze jednoho z nádorů, které bývají asociovány s MEN 1, u postiženého, bývá nález zárodečné mutace v genu *MEN1* vzácný. Může se jednat o somatické mutace *MEN1* či somatický mozaicismus, které však nejsou na potomstvo přenosné. (U 15–20% sporadických adenomů příštítých tělísek byly nalezeny somatické mutace na obou alelách genu *MEN1*.)

Terapie a prevence

Léčba spočívá v chirurgickém odstranění nádorů a farmakoterapii hormonální nadprodukce. Léčba primární hyperparatyreózy spočívá v subtotální (odstranění 7/8 parathyroidální tkáně) či totální parathyroidektomii, v prvním případě s kryoprezervací, ve druhém pak s autotransplantací tkáně příštítého tělíska. Nejméně v polovině případů však dochází do 10 let k recidivě hyperparatyreózy, proto jsou k operaci indikováni nemocní s výraznou hyperkalcémií (asi 3 mmol/l) a/nebo kostními či renálními projevy. Gastrinom v rámci MEN 1 není vzhledem ke své mnohočetnosti chirurgicky řešitelný. Preferuje se konzervativní terapie – inhibitory protonové pumpy. Inzulinom bývá častěji solitární a konzervativní terapie (diazoxidem) je méně úspěšná. Chirurgické řešení, mnohdy resekce většiny pankreatu, je proto metodou volby. Léčba nádorů hypofýzy se neliší od sporadické formy.

U pacientů s MEN 1 a osob v riziku je prováděno pravidelné sledování hladin vápníku, parathormonu, gastrinu, lačné glukózy a inzulínu, pankreatického polypeptidu, prolaktinu, IGF-I, dále přítomnosti jednotlivých symptomů onemocnění (žaludeční vředy, kolapsové stavy, ledvinové koliky, změny vzhledu obličeje, mnohočetné lipomy, poruchy hypofýzy, poruchy vidění), příp. vyšetření magnetickou rezonancí či počítačovým tomografem. Preventivně lze provádět pouze profylaktickou thymektomii jako prevenci karcinoidu thymu.

Doporučený protokol preventivního sledování osob se syndromem MEN1 a osob v riziku onemocnění

Členy rodiny, kteří jsou nositeli mutace genu *MEN1*, nebo v případě neinformativního výsledku genetické analýzy všechny pokrevně příbuzné je nutno dispenzarizovat s cílem včasného zachytu nádoru dle doporučeného protokolu (uveden nádor, počátek dispenzarizace, laboratorní vyšetření 1krát ročně, zobrazovací vyšetření 1krát za 3–5 let):

- hyperplazie/adenom příštítých tělísek; od 8 let; kalcemie, parathormon; žádné
- gastrinom; od 20 let; gastrin, BAO; žádné
- inzulinom; od 5 let; glykemie nalačno; žádné
- jiné gastroenteropankreatické tumory; od 20 let; chromogranin A; octreoscan, CT, příp. endoskopický ultrazvuk
- adenomy hypofýzy; od 5 let; prolaktin, IGF-I; MRI
- karcinoid střeva; od 20 let; chromogranin A; kys. hydroxyindolactová; octreoscan, příp. CT, MRI

Preventivní péče by měla být v rukou odborných endokrinologů a onkologů.

Literatura

1. Agarwal SK, Kester MB, Debelenko LV et al. Germline mutations of the *MEN1* gene in familial multiple endocrine neoplasia type 1 and related states. *Hum Mol Genet* 1997; 6(7): 1169–1175.
2. Agarwal SK, Lee Burns A, Sukhodolets KE et al. Molecular pathology of the *MEN1* gene. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1014: 189–198.
3. Asgharian B, Turner ML, Gibril F et al. Cutaneous tumors in patients with multiple endocrine neoplasm type 1 (*MEN1*) and gastrinomas: prospective study of frequency and development of criteria with high sensitivity and specificity for *MEN1*. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(11): 5328–5336.

4. Bartsch DK, Langer P, Wild A et al. Pancreaticoduodenal endocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1: surgery or surveillance? *Surgery* 2000; 128(6): 958–966.
5. Bassett JH, Forbes SA, Pannett AA et al. Characterization of mutations in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Am J Hum Genet* 1998; 62(2): 232–244.
6. Bergman L, Teh B, Cardinal J. Identification of MEN1 gene mutations in families with MEN1 and related disorders. *Br J Cancer* 2000; 83(8): 1009–1014.
7. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(12): 5658–5671.
8. Carling T. Multiple endocrine neoplasia syndrome: genetic basis for clinical management. *Curr Opin Oncol* 2005; 17(1): 7–12.
9. Carling T, Udelsman R. Parathyroid surgery in familial hyperparathyroid disorders. *J Intern Med* 2005; 257(1): 27–37.
10. Carrasco CA, Gonzalez AA, Carvajal CA et al. Novel intronic mutation of MEN1 gene causing familial isolated primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(8): 4124–4129.
11. Doherty GM, Olson JA, Frisella MM et al. Lethality of multiple endocrine neoplasia type I. *World J Surg* 1998; 22(6): 581–586.
12. Elaraj DM, Skarulis MC, Libutti SK et al. Results of initial operation for hyperparathyroidism in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Surgery* 2003; 134(6): 858–864.
13. Ellard S, Hattersley At, Brewer CM et al. Detection of an MEN1 gene mutation depends on clinical features and supports current referral criteria for diagnostic molecular genetic testing. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 62: 169–175.
14. Geerdink EA, Van der Luijt RB, Lips CL. Do patients with multiple endocrine neoplasia syndrome type 1 benefit from periodical screening? *Eur J Endocrinol* 2003; 149(6): 577–582.
15. Guo SS, Sawicki MP. Molecular and genetic mechanisms of tumorigenesis in multiple endocrine neoplasia type-1. *Mol Endocrinol* 2001; 15(10): 1653–1664.
16. Klein RD, Salih S, Bessoni J et al. Clinical testing for multiple endocrine neoplasia type 1 in a DNA diagnostic laboratory. *Genet Med* 2005; 7(2): 131–138.
17. Kouvaraki MA, Lee JE, Shapiro SE et al. Genotype-phenotype analysis in multiple endocrine neoplasia type 1. *Arch Surg* 2002; 137(6): 641–647.
18. Lairmore TC, Piersall LD, DeBenedetti MK et al. Clinical genetic testing and early surgical intervention in patients with multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN 1). *Ann Surg* 2004; 239(5): 637–645.
19. Langer P, Kann PH, Fendrich V et al. Prospective evaluation of imaging procedures for the detection of pancreaticoduodenal endocrine tumors in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *World J Surg* 2004; 28(12): 1317–1322.
20. Lemmens I, Merregart J, Van de Ven WJ et al. Construction of a 1,2-Mb sequence-ready contig of chromosome 11q13 encompassing the multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) gene. *The European Consortium on MEN1. Genomics* 1997; 44(1): 94–100.
21. Lips CJ. Clinical management of the multiple endocrine neoplasia syndromes: results of a computerized opinion poll at the Six International Workshop on Multiple Endocrine Neoplasia and von Hippel-Lindau disease. *J Intern Med* 1998; 243: 589–594.
22. Marx SJ. Multiple endocrine neoplasia type 1. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS et al (eds). *The metabolic and Molecular basis of inherited disease*. 8 ed. New York: McGraw-Hill 2001: 943–966.
23. Pannett AA, Thakker RV. Somatic mutations in MEN type 1 tumors, consistent with the Knudson “two-hit” hypothesis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(9): 4371–4374.
24. Piecha G, Chudek J, Wiecek A. Multiple endocrine neoplasia type 1. *Eur J Intern Med* 2008; 19: 99–103.
25. Sato M, Matsubara S, Murao K et al. Multiple endocrine neoplasia type 1: usefulness of genetic tests in atypical cases. *Intern Med* 2001; 40(6): 461–462.
26. Tonelli F, Fratini G, Falchetti A et al. Surgery for gastroenteropancreatic tumors in multiple endocrine neoplasia type 1: review and personal experience. *J Intern Med* 2005; 257(1): 38–49.
27. Zhuang Z, Ezzat SZ, Vortmeyer AO et al. Mutations in MEN1 tumor suppressor gene in pituitary tumors. *Cancer Res* 1997; 57(24): 5446–5451.
28. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. *Gene Reviews – NCBI Bookshelf*. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=men1>.