

MEN sündroom ja kartsinoid

Anu Ambos
SA PERH Mustamäe korpus

Endokriinse hulgakasvaja sündroom

- MEN1
- Kartsinoid
- MEN2 (MEN2A ja 2B)
- Mõned Eestis diagnoositud haigusjuhud

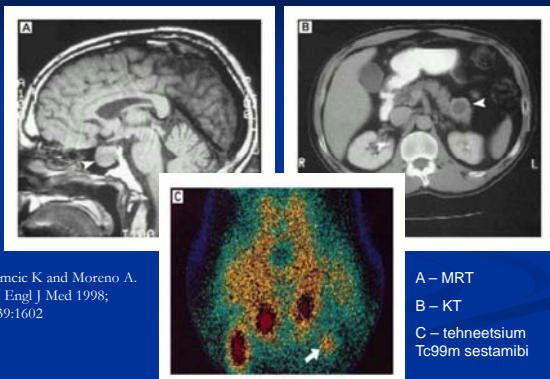
MEN 1

- Kasvajalised muutused kõrvalkilpnäärmes (90-97%), kõhunäärme ja sooletrakti endokriinsetes osades (30-80%) ja hüpofüüsi eessagaras (15-50%)
- Pärandub autosoom- dominantsetl 95% penetratsiooniga
- Esinemissagedus 0,02 – 0,2/1000
- MEN 1 geen 11q13 kodeerib 610-aminohappelist valku MENIN
- Teada on vähemalt 250 mutatsiooni laialipillatult kogu geeni ulatuses, genotüübi-fenotüübi vaheline konkreetne korrelatsioon puudub

MEN 1

- Diagnoos põhineb kasvajaliste muutuste esinemisel kahes või enam MEN1-ga seotud endokriinorganismis (kõrvalkilpnäärme, seedetrakti endokriinne osa, hüpofüüsi eessagar)
- Perekondlik MEN1 esineb, kui vähemalt üks perekonna liige täidab MEN1 diagnostilised kriteeriumid ja lisaks vähemalt ühel lähisugulasel on kasvajaline muutus vähemalt ühes MEN1-ga seotud endokriinorganismis

MEN 1 – PPP sündroom



Endokriinsed ja mitteendokriinsed tuumorid MEN1 korral

- **Endokriinsed**
 - kõrvalkilpnäärmete hüperplaasia/multiglandulaarne haigus
 - enteropankreatilised tuumorid
 - hüpofüüsi eessagara tuumorid
 - neerulealiste tuumorid
 - kartsinoid (tüümus, bronhid, sooletrakt)
 - kilpnäärme tuumorid
- **Mitteendokriinsed**
 - naha ja kõhuõone lipoomid
 - naha tuumorid: angiofibroomid, kollagenoomid
 - ependüüloomid
 - sooletrakti leiomyoomid
 - neerude angiomüolipoomid

MEN1

- Enamasti kõrvalkilpnäärmete hüperplaasia, mitte solitaarne tuumor – kliiniliselt pigem “tumm”
- Vaevused põhjustatud enamasti kõhunäärme ja sooletrakti endokriinsete tuumorite poolt
 - gastrinoom – peptiline haavand
 - insulinoom – hüpoglükeemiad jne.
- Adenohüpofüüsi tuumorid on kõige sagedamini prolaktinoomid või hormonaalselt inaktiivsed tuumorid
- Neerupealiste koore hüperplaasiat esineb kuni 30% juhtudest, kuid kliinilist ja biokeemilist hüperkortsismi harva

MEN1

- Hüperparatüreoos – Ca, ionCa, P, PTH
- Kõhunäärme ja sooletrakti endokriinsed tuumorid – kromogranin A, NSE, gastriin, veresuhkur, C-peptiid/insuliin, kõhuõõne KT/MRI
- Adenohüpofüüsi tuumorid – PROL, IGF-1, hüpofüüsi MRI
- Kartsinoid – 5-HIAA 24t uriinis, rindkereorganite KT ja sooletrakti ülaosa endoskoopia

Millal kahtlustada MEN 1?

- Primaarne hüperparatüreoos < 40 a. isikul
- Gastrinoom – u. 20% gastrinoomi patsientidest MEN1
- Kaks või enam endokriinorganite kasvajat samal patsiendil
- 10-20%-l MEN1 juhtudest konkreetset mutatsiooni ei leita

Kartsinoid

- Neuroendokriinsetest rakkudest lähtuvad kasvajakud – tüümuses, kopsudes, seedetraktis
- Toodavad mitmesuguseid bioloogiliselt aktiivseid substantse – serotonüüni, histamiini, dopamiini, AKTH-d, substant P-d, prostaglandiine, kallikreini
- Vasoaktiivsete ainete sekretsioon põhjustab nn. karsinoidsündroomi – episoodilised kõhulahtisused, näo- ja ülakeha punetus, bronhiobstruktsioon.

Kartsinoid

- Esinemissagedus USA-s 1-2 juhtu 100 000 kohta
- Jaotatakse embrüonaalse päritolu alusel
 - soole algusosa (foregut) – kopsud, magu
 - soole keskosa (midgut) – pimesool, peensool, jämesoole proksimaalne osa
 - soole lõpuosa (hindgut) – jämesoole distaalne osa, pärasool
- Kõige sagedasem lokalisatsioon pimesool > pärasool > tühisool > kopsud > magu

Kartsinoid

- Kopsud – moodustab 2% kõigist kopsukasvajatest
 - lähtub Kulchitsy rakkudest bronhide limaskestas
 - karsinoidsündroomi esineb harva (< 5%)
 - metastaseerub harva (< 15%)
- Magu – moodustavad < 1% maokasvajatest
- Kolm alatüüpi:
 - CAG-A seotud > 50 %
 - Zollinger- Ellisoni sündroom 5-10%
 - Sporaadilised 15-25%

Kartsinoid

- Peensool – 30% peensoole tuumoritest
- tavaliselt multiitsentrilistena distaalses ileumis
- kartsinoidsünroom 5-7% juhtudest
- manifesteeruvad 60-70a. sageli kõhuvalu ja soolesulgusega
- Pimesool – kõige tavalisemad pimesoolekasvajad
- 75% distaalses kolmandikus, 95% < 2cm läbimõõduga
- sümptomaatilised < 10%, kartsinoidsündroom seotud maksametastaasidega

Kartsinoid

- Jämesool - < 1% jämesoolekasvajatest
- kaks kolmandikku jämesoole parempoolses osas (umbsooles)
- kartsinoidsündroom < 5%
- manifesteeruvad enamasti 70.a valu, anoreksia, kaalulangus – tuumor siis > 5cm, metastaseerunud
- Pärasool – 1-2% kasvajatest
- Kartsinoidsündroomi väga harva
- Manifesteeruvad 60.a. veritsuse, valu, kõhukinnisusega

Parema südamepoole kahjustus



Kulke M and Mayer R. N Engl J Med 1999; 340: 858-868

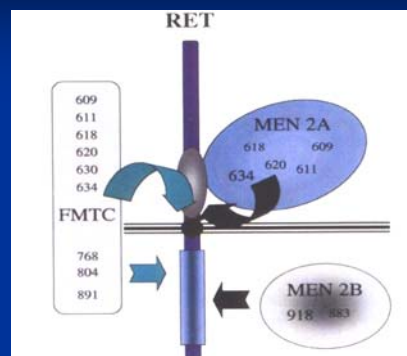
Kartsinoid

- Uuringud
 - kromogranin A ja NSE
 - 5-HIAA 24t uriinis
 - KT/MRI – ka maksametastaaside leidmiseks
 - skenneerimine oktreetiidiga
- Ravi
 - operatiivne
 - sandostatiin

MEN 2

- Pärilik pahaloomulise kasvaja sündroom, mille korral esineb kilpnäärme medulaarne vähk (MTC) koos või ilma feokromotsütoomita (PC) ja hüperparatüreoosita (HPT)
- Pärandub autosoom-dominantselt
- Identifitseeritud 500 – 1000 perekonda
- Põhjuseks onkogeeni RET 10q11.2 (kodeerib türosiin-kinaasi retseptorit) aktivatsioon
- Esineb teatav korrelatsioon genotüübi ja fenotüübi vahel

RET mutatsioonid MEN 2 puhul



RET-mutatsioonidega seotud patoloogiad

- Hirschprungi haigus – parasümpaatiliste ganglionide puudumine sooletrakti alumises osas (tegemist inaktiveerivate mutatsioonidega). Harva ka koos MEN 2A-ga või FMTC-ga
- Papilaarne kilpnäärmevähk - somaatilised kromosomaalsed translokatsioonid ja inversioonid (eriti sageli radioaktiivsest kiirgusest indutseeritud kilpnäärmevähi korral - Tšernobõl).

FMTC, MEN 2A ja MEN 2B fenotüübid

	FMTC	MEN 2A	MEN 2B
Vanus diagnoosimisel	45-55	25-35	10-20
Meeste/naiste suhe	1:1	1:1	1:1,5
MTC	100%	100%	100%
Feokromotsütoom	-	50%	50%
pHPT	-	10-30%	-
Ganglioneuromatoos	-	-	+
Multiipelsed neuroomid	-	-	+
Marfanoidne habitus	-	-	+
Paksenenud korneaalkiud	-	-	+

Medullaarne kilpnäärmevähk

- Kilpnäärme vähk moodustab u.1% kõigist maligniteetidest
- Medullaarne kilpnäärmevähk moodustab 5-10% kilpnäärmevähkidest
- 25% medullaarse vähi juhtudest on perekondlikud
- Kõikidel medullaarse vähi juhtudel soovitatav teha geeniuuring MEN2 suhtes (98%-l MEN2 juhtudest leitakse RET mutatsioon)

Feokromotsütoom

- Perekondlik feokromotsütoom 5-15% juhtudest (MEN2A, MEN2B, von Hippel-Lindau, NF1, paraganglioomi sündroom, perekondlik feokromotsütoom)
- Uni- või bilateraalne
- Ravi valikmeetodiks bilateraalne adrenalectomia

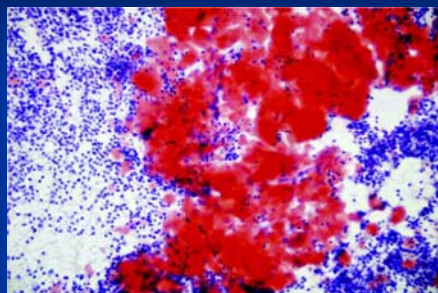
Hüperparatüreoos

- 20-30% MEN2A patsientidest, peamiselt mutatsiooni korral 634 koodonis
- MEN2A puhul leebema kuluga kui MEN1 korral, enamasti asümptomaatiline
- Operatiivse ravi näidustused samad, mis teistel patsientidel kõrvalkilpnäärmete hüperplasia või adenomatoosi juhtudel

MEN 2

- Medullaarne kilpnäärmevähk – kaltsitoniin (stimulatsioonitest pentagastriiniga või kaltsiumiga), CEA, kilpnäärme sono + PNB
- Feokromotsütoom – kromogranin A, metanefriinid 24t uriinis, KT/MRI kõhuõõne organitest, MIBG, FDG-PET
- Hüperparatüreoos – Ca, ionCa, PTH

Positiivne värving amüloidile MTC puhul



Sippel, R. S. et al. Oncologist 2008;13:539-547



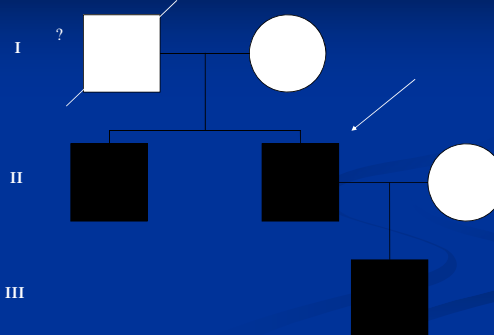
MEN 2A ja MEN 2B Eestis diagnoositud juhud

- **MEN 2A** mutatsioon eksonis 11 C634R (TGC>CGC) 25a. mehel (perekond uuritud) 1999
- **MEN 2A** mutatsioon eksonis 11 C634R (TGC>CGC) 46a. naisel (perekond uurimata) 2006
- **MEN 2B** mutatsioon eksonis 16 M918T (ATG>ACG) 18a. naisel (perekond uurimata) 2005
- **Perekondlik feokromotsütoom** mutatsioon eksonis 11 A631V (GAC>GTC) 60a. naisel (tütrel sama mutatsioon kindlaks tehtud 2003 Saksamaal) 2005

MEN 2A (1.)

- **TP** (mees) pöördus arstile sõlmelise struuma tõttu 22a. 1996
Fenotüüp: MTC (totaalne türeoidectomy 1996,1998) + PC (bilateraalne adrenalektoomia 2006)
Genotüüp: C634R 1999a.
- **JP (vend)**
Fenotüüp: MTC (totaalne türeoidectomy 1998) + PC (parempoolne adrenalektoomia 1999) + pHTP (paratüreoidectomy 2006)
Genotüüp: C634R 1999a.
- **TP poeg** (sünd. 2002)
Genotüüp: C634R 2003

MEN 2A



MEN 2A (2.)

- **JT** (naine) pöördus arstile sõlmelise struumaga 30a. vanuses 1989 (Ca papillare gl. thyr cum mts. in cervical lymph nodes – vasakpoolne hemitüreoidectomy + keskseinandi ülaosa lümfadenectomy)
Fenotüüp: generaliseerunud MTC (totaalne türeoidectomy 2006) + bilateraalne PC (I-131-MIBG ravi 2006, plaanis bilateraalne adrenalektoomia) + pHTP (parempoolne paratüreoidectomy 2006)
Genotüüp: C634R 2006

MEN 2B

- **GL** (naine) pöördus arsti poole sõlmelise struumaga 18a. vanuses 2004
Fenotüüp: MTC (totaalne türeoidectomy + kaela lümfisõlmede dissektsioon 2004) + Mafranoidne habitus + ganglioneuromatoos
Genotüüp: M918T 2005

Perekondlik feokromotsütoom (MEN 2A)

- ES (naine) pöördus mõlemapoolse PC-ga 2003

Fenotüüp: bilat. PC (mittetäielik bilat. adenalektoomia 2003
Kielis, Saksamaal)

Genotüüp: A631V 2003

- EK (ema) pöördus mõlemapoolse PC-ga at 47a. vanuses
1992

Fenotüüp: bilat. PC (bilat. adenalektoomia 1992)

Genotüüp: A631V 2005

- MM (õde) pöördus vasakpoolse PC-ga 28a. vanuses 1992

Fenotüüp: bilat. PC (vasakpoolne adenalektoomia 1992,
subtotaalne parempoolne adenalektoomia 2005)

Genotüüp: A631V 2006