

TESTINĖS MEDICINOS STUDIJOS

Dauginių endokrininių navikų sindromai. Pirmas tipas

Linus Juodelė, Elona Juozaitytė¹, Algimantas Žindžius, Juozas Pundzius

Kauno medicinos universiteto klinikų Chirurgijos klinika, ¹Onkologijos klinika

Raktažodžiai: MEN 1 sindromas, MEN 1 genas, menino baltymas.

Santrauka. Dauginių endokrininių navikų (MEN) sindromo pirmas tipas arba Wermerio sindromas – tai retas autosominiu dominantiniu būdu paveldimas piktybinių navikų sindromas, kuriam būdingi prieskydinių liaukų, kasos salelių, hipofizės, kiek rečiau kitų neuroendokrininių organų ląstelių sinchroniškai ar metachroniškai atsirandantys hiperplaziniai ir (ar) navikiniai pažeidimai. Sindromas pasireiškia įvykus germinacinėms MEN 1 navikų supresijos geno inaktyvuojančioms mutacijoms, nustatomoms daugiau kaip 95 proc. sergančiųjų MEN 1 dauginių endokrininių navikų sindromu, esant beveik 100 proc. mutacijos penetrantiškumui. Ankstyvoji šio sindromo stadija – endokrininių organų hiperplazija, pasireiškianti organo hiperfunkcija, t. y. hormonų pertekliaus sindromais, po to formuojasi gerybiniai ir (ar) piktybiniai navikai, dažniausiai lemiantys prognozę. Šio sindromo riziką reikia įvertinti visiems pacientams, kuriems nustatoma endokrininių organų hiperplazija, lemianti jų hiperfunkciją, arba endokrininių organų navikai. Sergantiejiems dauginių endokrininių navikų MEN 1 sindromu, endokrininių navikų randasi anksčiau negu sporadiniais atvejais, jiems būdingas multicentriškumas. Sindromas nustatomas remiantis būdingais pažeidimų deriniais, navikų daugiažidiniškumu bei šeimos anamneze, diagnozę patvirtina genetiniai tyrimai, kurie yra svarbūs ir nustatant mutacijų paveldėtojus, t. y. potencialius pacientus. Genetiškai diagnozavus dauginių endokrininių navikų MEN 1 sindromą, galima ne tik kryptingiau tirti ir stebėti sergančiuosius piktybiniais navikais, anksti diagnozuoti ikinavikines ligas ir navikus, imtis profilaktikos priemonių bei laiku pradėti gydymą, bet ir diagnozuoti šį sindromą sergančiojo giminėms, įvertinti jų riziką susirgti vėžiu. Tai atvėrė naujas piktybinių navikų ankstyvos diagnostikos bei profilaktikos galimybes. Šios literatūros apžvalgos pagrindinis tikslas – supažindinti gydytojus praktikus su naujausiomis MEN 1 dauginių endokrininių navikų sindromo patogenezės teorijomis, klinikos ypatybėmis, diagnostikos bei gydymo būdais.

Įvadas

Pagerėjus onkologinių ligų diagnostikai, įdiegus naujus gydymo būdus, pailgėjus pacientų, sergančių piktybiniais navikais, gyvenimo trukmei, pirminių piktybinių dauginių navikų problema tampa įdomi ir aktuali (1–4). Įvairių šaltinių duomenimis, šie navikai sudaro 6,24–12 proc. visų pirminių navikų (1, 2). Tarp šių navikų yra sporadinių atvejų, tačiau kai kurių dauginių navikų atsiranda dėsningai – tai paveldimi dauginių navikų sindromai, pvz., dauginių endokrininių navikų (angl. *multiple endocrine neoplasia* – MEN sindromai), paveldimo nepolipozinio storosios žarnos vėžio (Lynch 1 ir 2 sindromai), paveldimos adenomatozinės polipozės, retinoblastomos, Li Fraumeno, Beckwith-Wiedemann ir kiti sindromai (2, 5). Šie sindromai reti, tačiau labai svarbūs klinikinėje praktikoje: juos

diagnozavus, galima kryptingiau tirti sergantįjį vėžiu, anksti diagnozuoti ikinavikines ligas ir navikus, būdingus šiems sindromams, imtis profilaktikos priemonių, laiku pradėti gydymą, be to, kryptingai ištirti sergančiųjų gimes bei įvertinti jų riziką susirgti vėžiu. Lietuvos medicinos mokslo literatūroje gana plačiai išnagrinėta paveldimo polipozinio ir nepolipozinio storosios žarnos vėžio problema, atlikti ne tik epidemiologiniai, bet ir klinikiniai, genetiniai tyrimai (6–8). Deja, duomenų apie kitus (tarp jų ir dauginių endokrininių navikų) sindromus nepakanka. Dažnai klinikinėje praktikoje šiems sindromams būdingų navikų deriniai priskiriami kazuistiniams atvejams arba atsiradus dar vienam pirminiam navikui, jis laikomas ankstesniojo naviko ataugimu arba metastazėmis.

Vieni aktualiausių paveldimų dauginių navikų sind-

romų – dauginių endokrininių navikų sindromai – tai grupė autosominiu dominantiniu būdu paveldimų sindromų, kuriems būdinga kelių endokrininės sistemos organų ląstelių sinchroninė arba metachroninė hiperplazija ir (ar) navikiniai (gerybiniai ar piktybiniai) pažeidimai. Mokslinėje literatūroje juos įprasta vadinti MEN sindromais (angl. *multiple endocrine neoplasia syndroms*). Šiuos sindromus galima anksti diagnozuoti, nustatius jiems būdingas genų mutacijas, anksti pradėti gydymą, išvengti blogos ligos prognozės (4, 5, 9). Dauginių endokrininių navikų sindromai yra reti (4, 5), bet jų diagnozuojama ir Lietuvoje (9). Šio straipsnio pagrindinis tikslas – supažindinti gydytojus praktikus su dauginių endokrininių navikų sindromo pirmuoju tipu – MEN 1 sindromu, jo patogeneze, klinikos ypatybėmis, diagnostikos bei gydymo būdais. Tikimasi, kad ši literatūros apžvalga bus naudinga gydytojams praktikams įvertinant bei susiejant MEN 1 sindromui būdingus pažeidimus, padės įžvalgiau parinkti paciento bei jo giminių ištyrimo, stebėjimo bei gydymo taktiką, paankstins ikinavikinių ligų ir vėžio diagnostiką, pagerins piktybiniais navikais sergančių pacientų gyvenimo prognozę.

Apibrėžimas ir epidemiologija

MEN 1 arba Wermerio sindromas – tai autosominiu dominantiniu būdu paveldimas sindromas, kuriam būdinga prieskydinių liaukų, kasos salelių bei hipofizės ląstelių sinchroniškai arba metachroniškai atsirandantys hiperplastiniai ir (ar) navikiniai pažeidimai (5, 10–15). Be to, sergantiesiems MEN 1 sindromu dažnai atsiranda ir gerybinių hormonų neprodukuojančių antinksčių žievės bei skydliaukės navikų (adenomų), kiek rečiau skrandžio, bronchų bei skydliaukės karcinoidinių navikų, poodžio bei visceralinių lipomų, odos leiomiomų, angiofibromų bei kolagenomų, nugaros smegenų ependimomų (5, 10–15). Sergantiesiems MEN 1 sindromu įvairių minėtų pažeidimų bei navikų derinių gali atsirasti tiek vienu metu (sinchroniškai), tiek ir po kurio laiko (metachroniškai).

Nustatyta, kad MEN 1 sindromas pasireiškia 2–15 iš 100 tūkstančių žmonių (4, 5, 12–16). Šis sindromas vienodai dažnai pasireiškia tiek vyrams, tiek ir moterims, nenustatyta šio sindromo paplitimo skirtumų įvairiuose geografiniuose regionuose bei etninėse grupėse (geografinio ir etninio paplitimo skirtumų) (12, 14). Nors šis sindromas ir retas, tačiau dėl endokrininės pusiausvyros pokyčių bei piktybinių navikų, neretai lemiančių paciento gyvenimo prognozę, rizikos, jis svarbus klinikinėje praktikoje (10–16).

MEN 1 sindromui būdinga (5, 10–16):

- paveldimas autosominiu dominantiniu būdu;

- pradinei sindromo stadijai būdingi hiperplaziniai endokrininių organų ląstelių pokyčiai, po to atsiranda gerybinių (dažniausiai) ir (ar) piktybinių navikų;
- dažnai sergantiesiems MEN 1 sindromu hiperplaziniai ir navikiniai pažeidimai yra multicentriniai: kiekviena germinacinę mutaciją paveldėjusi pažeisto organo ląstelė gali pakisti ir virsti navikine, neretai tame pačiame organe atsiranda keli pirminiai navikai, pvz., dauginės kasos gastrinomos, insulinomos arba įvairių kasos endokrininių navikų derinys, dauginės hipofizės adenomos, be to, pažeidžiami poriniai organai, pvz., kelių prieskydinių liaukų adenomos;
- MEN 1 sindromui būdingų navikų atsiranda anksčiau negu sporadinius atvejais;
- kai kurie MEN 1 sindromui būdingi navikai dėl endokrininės pusiausvyros pokyčių gali skatinti kito endokrininės organų sistemos naviko atsiradimą arba hiperplaziją, pvz., kasoje vykstanti ektopinė pagumburio atpalaiduojančio hormono produkcija gali skatinti hipofizės navikų atsiradimą (10).

Patogeneze

Pirmasis dauginių endokrininių navikų klinikinį atvejį 1903 metais aprašė J. Erdheim: akromegalija sirgusiam pacientui autopsijos metu rasta tiek hipofizės, tiek ir prieskydinių liaukų navikų (visų keturių prieskydinių liaukų pažeidimas) (17). Kiek vėliau, 1927 metais, H. Cushing ir L. Davidoff aprašė klinikinį atvejį, kuomet akromegalija sergančiam pacientui atsirado dvi prieskydinių liaukų adenomos ir kasos salelių navikas (18). 1939 metais P. Rossier ir M. Dressler aprašė kelis tos pačios šeimos narius, kuriems nustatyta dauginių endokrininių navikų (19). Sąsają tarp kasos salelių, prieskydinių liaukų bei hipofizės adenomų 1945 metais aprašė ir S. A. Sheldbourne ir C. W. McLaughlin (20).

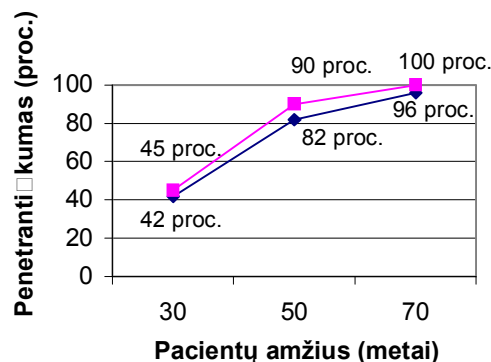
Pirmasis MEN 1 sindromą bei jo autosominį dominantinį paveldėjimo būdą 1954 metais aprašė P. Wermer (jis stebėjo šeimą, kurioje MEN 1 sindromu sirgo tėvas ir keturi iš devynių jo vaikų): tuomet šis sindromas buvo pavadintas endokrininės adenomatozės arba Wermerio sindromu (21). Kiek vėliau, pastebėjus, kad dalis MEN 1 sindromui būdingų navikų supiktybėja, nutarta, kad endokrininės adenomatozės terminas ne visiškai atitinka sindromo požymius, todėl jis pavadintas dauginių endokrininių navikų MEN 1 arba Wermerio sindromu.

Tobulėjant genetinių tyrimų būdams, C. Larsson su bendraautorais 1988 metais nustatė ir 11q13 chromosomoje lokalizavo mutavusį MEN 1 geną dviem

broliams, sergantiems MEN 1 sindromu ir insulinoma (22). Šio geno įtaką MEN 1 sindromui pasireikšti 1997 metais nustatė dvi nepriklausomos tyrinėtojų grupės (Chandrasekharappa ir kt. 1997 m., European Consortium on MEN 1 1997 m.) (23, 24). Šie bei kiti tyrimai paneigė kitų „įtartinų“ genų – ZFM1 (angl. *zinc finger gene in the MEN-1 locus*), FAU (angl. *Finkel-Biskis-Reilly murine sarcoma virus associated ubiquitously expressed gene*), fosfolipazės C β 3, CAPN 1 (angl. *mu-caplain*), PYGM (angl. *human muscle glycogen phosphorylase*), FKBP2 (angl. *rapamycin binding protein*) mutacijų įtaką MEN 1 sindromo pasireiškimui (25–29).

MEN 1 genas priskiriamas navikų supresijos genams (5, 10–15, 22–24, 30–32). Jis sudarytas iš 10 egzono ir koduoja ląstelės branduolio baltymą – meniną, sudarytą iš 610 aminorūgščių, svarbų reguliuojant ląstelių dalijimąsi bei augimą (5, 12, 23, 24, 30–32). Tiksliai šio baltymo funkcija vis dar neištirta, tačiau įrodyta, kad jis tiesiogiai suriša transkripcijos faktorių JunD ir slopina JunD aktyvuotą transkripciją, inaktyvavus šį baltymą, transkripcija suaktyvėja (5, 11, 12, 16, 30, 31, 33). Be to, šis baltymas sąveikauja ir su kitais ląstelės transkripcijos reguliatoriais: NF-KappaB, Smad3, Nm23H1, Pem, GFAP, Vimentinu, be to, manoma, kad gali sąveikauti ir su P53 (5, 12, 30). Jau nustatyta daugiau kaip 300 įvairių MEN 1 geno mutacijų (30): jos skiriasi įvairiose populiacijose bei sergančiųjų šeimose (12, 16, 30–32, 34). Konkrečių pirmo tipo geno mutacijų įtakos sindromo fenotipinėms išraiškoms nenustatyta (5, 12, 16, 30–32), tačiau nustatyta kai kurių MEN 1 geno mutacijų, esančių skirtinguose egzonuose, sąsaja su kai kuriomis sindromo ypatybėmis, pvz., su antinksčių pažeidimu susiję 2 ir 10 egzono mutacijos (34), pacientams, kuriems nustatytos 2, 9 ir 10 egzono mutacijos, dažniau supiktybėja kasos bei dvylikapirštės žarnos gastrinomos (15). Apie 10 proc. sergančiųjų MEN 1 sindromu nustatoma MEN 1 geno *de novo* germinacinių mutacijų: svarbu tai, kad jos gali būti paveldimos. Įvykus *de novo* mutacijai, sindromą diagnozuoti sunkiau, nes tarp šių pacientų giminių nėra sergančiųjų MEN 1 sindromu, todėl, vertinant šio sindromo riziką, negalima pasitelkti šeimos anamnezės (12, 16, 32).

MEN 1 sindromas – patologinio genotipo sukeliamas paveldimas piktybinių navikų sindromas (5, 11–16, 22–24, 30–32, 34–36). Jis paveldimas autosominiu dominantiniu būdu, įvykus germinacinei mutacijai, inaktyvuojančiai MEN 1 – navikų supresijos geną (5, 22–24, 30–32, 34, 35). Inaktyvuojančių MEN 1 geno mutacijų nustatoma 95–100 proc. sergančiųjų MEN 1 sindromu (10, 12). Tikimybė paveldėti šį sindromą,



Pav. MEN 1 geno mutacijos penetrantiškumo (proc.) priklausomumas nuo pacientų amžiaus duomenų intervalas remiantis skirtingų autorių duomenimis) (5, 14, 15, 35, 36)

jei vienas iš tėvų juo serga, yra apie 50 proc. (10, 13, 32, 36). Šios mutacijos pasižymi dideliu penetrantiškumu: iki 50 gyvenimo metų MEN 1 sindromas pasireiškia daugiau kaip 90 proc. mutavusį geną paveldėjusių žmonių (12, 14, 15, 36), o vyresnio amžiaus žmonėms pažeidžiami beveik visi mutavusį MEN 1 geną paveldėję pacientai (5, 15, 35, 36) (pav.).

Dažniausiai (daugiau kaip 90 proc. atvejų) sergantiems MEN 1 sindromu nustatomas heterozigotinis genotipas MEN 1 geno mutacijos atžvilgiu (36). Kliniškai sindromas pasireiškia, įvykus somatinei mutacijai antrajame nepažeistame ląstelės MEN 1 geno alelyje, esančiame homologinėje chromosomoje (5, 12, 14, 16, 30–32, 36). Užslopinus abu šio geno alelius (kopijas), dėl transkripcijos reguliacijoje dalyvaujančio baltymo menino pokyčių sutrinka ląstelės augimo reguliacija, todėl jos gali hiperplazuoti (dažniausiai pasireiškia organo hiperfunkcija ir tai yra pradinis pažeidimas), kiek vėliau gali susiformuoti kloninė naviko (gerybinio – adenomos arba piktybinio – karcinomos) ląstelė (5, 10, 12, 14, 16, 30–32, 36). Dabar genetinėmis tyrimų metodais MEN 1 sindromą galima nustatyti ne tik juo susirgusiems asmenims, bet ir jų šeimos nariams, pradėti kryptingą jų stebėseną, anksti diagnozuoti naujai atsiradusius navikus, laiku pradėti jų gydymą. Germinacinės MEN 1 geno mutacijos nustatomos tiriant sergančiojo ar jo giminių kraujo leukocitus, naudojant įvairius genetinius tyrimo būdus (12, 14, 22–24, 31, 32, 35, 36).

Somatinių MEN 1 geno mutacijų nustatoma įvairių lokalizacijų ir histogenezės neuroendokrininiuose navikuose: prieskydinių liaukų adenomose – 10–22 proc., gastrinomose – 25–33 proc., insulinomose – 10–22 proc., VIP-omose – 50 proc., bronchų karcinoidiniuose navikuose – 25–36 proc. (12, 14, 16, 31). Šių mutacijų aptinkama ir apie 16 proc. sporadinių lipomų bei

apie 11 proc. sporadinių kolagenomų atvejų (31). Somatinių MEN 1 geno mutacijų retai nustatoma hipofizės, skydliaukės bei adrenokortikalinuose navikuose (12, 16, 31). Šių navikų atsiranda dėl kancerogenų poveikio inaktyvavus abu somatinės ląstelės MEN 1 geno alelius.

Klinikos ypatybės

Įvairių MEN 1 sindromui būdingų lokalizacijų navikų bei kitų pažeidimų atsiradimo dažnis pateikiamas pirmoje lentelėje (10–16, 30, 37, 38). Dažniausiai šis sindromas diagnozuojamas trečiajame–ketvirtajame žmogaus gyvenimo dešimtmetyje (10–15, 32, 34–38): moterims – trisdešimtaisiais, vyrams – keturiasdešimtaisiais gyvenimo metais (11). Daugiau kaip pusė sergančiųjų MEN 1 sindromu navikų (adenomų) atsiranda daugiau nei viename endokrininiame organe, apie 15–20 proc. sergančiųjų MEN 1 sindromu būdingas „klasikinis“ sindromo pasireiškimas (11, 38), t. y. atsiranda visų trijų pagrindinių lokalizacijų (prieskydinių liaukų, kasos, hipofizės) navikų, kitiems pacientams gali atsirasti dviejų ar tik vienos pagrindinės lokalizacijos organų pažeidimų arba navikų bei jų derinių su kitais MEN 1 sindromui būdingais pažeidimais – netipiškos MEN 1 sindromo formos, kurios gali apsunkinti šio sindromo diagnozės nustatymą (11–15, 36, 38). Neretai greta kitų šiam sindromui būdingų pažeidimų ar navikų atsiranda ir antinksčių žievės bei skydliaukės gerybinių hormonų neprodukuojančių navikų, kiek rečiau skrandžio, žarnų, plaučių, užkrūčio liaukos karcinoidinių (neuroendokrinių) navikų, odos bei vicerolinių lipomų, angiofibromų, kolagenomų (10–16, 30–32, 34, 36–40). Nustatyta, kad skirtingose sergančiųjų MEN 1 sindromu šeimose šis sindromas kiek skiriasi, t. y. skiriasi jo klinikinė eiga: gali neatsirasti visų sindromui būdingų navikų, skiriasi hormonų pusiausvyros sutrikimų laipsnis, nevienodai dažnai atsiranda kitų šiam sindromui būdingų navikų. Manoma, kad šios sindromo fenotipų variacijos gali priklausyti nuo šeimos būdingo genotipo (12, 15, 34), tačiau konkrečių MEN 1 geno mutacijų įtaka skirtingoms MEN 1 sindromo fenotipų formoms nenustatyta (5, 12, 16, 30–32).

Prieskydinių liaukų pažeidimai

Dažniausiai (88–100 proc. visų MEN 1 sindromo atvejų) ir anksčiausiai sergantiesiems MEN 1 sindromu pažeidžiamos prieskydinės liaukos: nustatoma jų hiperplazija ir hiperfunkcija – pirminis hiperparatiroidizmas (PHPT), kuris dažniausiai būna pirmasis šio sindromo požymis (10–16, 36–38, 41). Nors PHPT ir yra dažniausias MEN 1 sindromo požymis, tačiau kai

kurie tyrimai įrodo, kad šis pažeidimas tik 65 proc. pacientų (įskaitant ir sinchroninius PHPT ir kitos patologijos atvejus) yra pirmasis sindromo požymis, 38 proc. pacientų pirmiau diagnozuojama kasos salelių, 24 proc. – hipofizės, 3 proc. – karcinoidiniai navikai (15). PHPT gali pasireikšti net paaugliams, tačiau dažniausiai – trisdešimtaisiais–keturiasdešimtaisiais žmogaus gyvenimo metais (skirtingų šaltinių duomenimis, pacientų amžiaus vidurkis skirtingose imtyse kiek skiriasi – 25–36–39,5 metų) (12, 15, 41), iki 50 gyvenimo metų jis pasireiškia daugumai (apie 73–95–100* proc.) mutavusių MEN 1 geną paveldėjusių žmonių (12, 15, 16*). MEN 1 sindromo sukulto hiperparatiroidizmo eiga dažniausiai esti lengva, progresuoja lėtai, jo klinika nesiskiria nuo kitos etiologijos hiperparatiroidizmo: būdinga inkstų akmenligė, kaulų, raumenų, gastrointestinaliniai ir kiti pažeidimai, kraujo plazmoje nustatoma padidėjusi jonizuoto ir su baltymu susijungusio kalcio bei parathormono koncentracija (11–15, 36, 37, 41).

Neretai nustatoma visų keturių prieskydinių liaukų difuzinė ir (ar) mazginė hiperplazija, tačiau jei šių pokyčių randasi ne vienu metu, gali būti padidėjusi tik viena ar kelios prieskydinės liaukos (10, 11, 14). Nustatyta, kad vienos ar kelių prieskydinių liaukų hiperplazija dažniau nustatoma jaunesnio amžiaus pacientams, o adenomos, kartais ir karcinomos – vyresnio amžiaus (10). Chirurginiu būdu pašalinus prieskydinių liaukų adenomas apie 50 proc. sergančiųjų MEN 1 sindromu per 8–10 metų nepakitusiose liaukose atsiranda naujų adenomų (12, 13). Nustatyta, kad 1–3–20* proc. visų pacientų, kuriems nustatytas pirminis hiperparatiroidizmas, gali sirgti (būti susiję su) MEN 1 sindromu (12, 14, 15*). Tarp pacientų iki 50 metų, kuriems diagnozuotas PHPT, su MEN 1 sindromu gali būti susiję apie 15 proc. visų atvejų (15).

Kasos salelių navikai

Kasos salelių navikai – tai antras dažniausias MEN 1 sindromui būdingas pažeidimas. Jų atsiranda 40–85 proc. sergančiųjų MEN 1 sindromu (10–16, 36–38, 42, 43). Šie navikai maždaug 38 proc. sergančiųjų MEN 1 sindromu yra pirmasis klinikinis sindromo požymis (15). Apie 40 proc. kasos salelių navikų atsiranda iš β -ląstelių (insuliną produkuojančių), jie būdingesni jaunesniems kaip 40 metų pacientams, 60 proc. – iš kitų kasos salelių ląstelių (ne β -ląstelių), jie būdingesni vyresniems kaip 40 metų pacientams (13). Kasos salelių navikai gali sintezuoti vieną, neretai (apie 50–75 proc. pacientų) kelis skirtingus hormonus, kurių perteklius sukelia įvairių hormonų pertekliaus sindromų (15, 43, 44). Maždaug trečdalis kasos salelių na-

vikų nesukelia hormonų pertekliaus sindromų (12, 15). Dauguma kasos salelių navikų sintetuoja kasos polipeptidus – 75–100 proc., kurie nesukelia hormonų pusiausvyros sutrikimų (10, 11, 13, 14, 43, 44). Tarp aktyvių hormonų sintetujančių kasos salelių navikų dažniausiai atsiranda gastriną – 20–60 proc.; kiek rečiau insuliną – 10–35 proc., gliukagoną – 3 proc., vazoaktyvų intestinalinį peptidą (VIP) – 1–5 proc. bei somatostatina – 1–5 proc. sintetujančių navikų; labai retai – adrenokortikotropinį, kortikotropiną atpalaiduojantį, somatotropiną atpalaiduojantį ar kitus tropinius hormonus produkuojančių navikų (10, 12, 13, 42–44). Dėl MEN 1 sindromo atsiradusiems kasos salelių navikams būdingas daugybiškumas (10–13, 42–44). Maždaug trečdalis šių navikų supiktybėja, gali metastazuoti (10, 11, 43).

Gastrinoma – dažniausias MEN 1 sindromui būdingas kasos salelių navikas. Gastrinomų diagnozuojama 20–60 proc. sergančiųjų MEN 1 sindromu, dažnai jos esti dauginės (11, 12, 14–16, 37, 38, 42, 44). Šis navikas dažniausiai atsiranda trisdešimtaisiais–keturiasdešimtaisiais žmogaus gyvenimo metais, t. y. maždaug dešimtmečiu anksčiau negu sporadiniais atvejais (12, 43). Gastrinomos dažnai esti piktybinės (15–60 proc. visų MEN 1 sindromui būdingų atvejų), diagnozės nustatymo metu metastazių limfmazgiuose nustatoma apie 50 proc. pacientų (15, 42). Dėl gastrino hipersekrecijos pasireiškia Zollinger-Ellison sindromas (ZES) (10–12, 15, 42–44). Šiam sindromui būdinga: padidėjęs skrandžio sulčių rūgštingumas, atsinaujinančios dauginės skrandžio opos, ezofagitas, dėl kasos lipazės inaktyvacijos rūgščiu skrandžio turiniu gali pasireikšti diarėja ir steatorėja (10, 12, 15). Gastrinomos dažnai pažeidžia ne tik kasą, bet ir dvylikapirštę žarną (10, 15, 42–44): nustatyta, kad MEN 1 sindromu sergantiems pacientams, kuriems diagnozuojamas ZES, gastrinomų dažniausiai (iki 85 proc. atvejų) randasi dvylikapirštėje žarnoje (10, 12, 15, 43). Jos gali sintetuoti ne tik gastriną, bet ir kitus hormonus: somatostatina, serotoniną, kasos polipeptidą (43). Nustatyta, kad tarp visų sergančiųjų ZES 18–33–46 proc. atvejų gali būti susiję su MEN 1 sindromu (11, 12, 14, 15, 43).

Insulinoma – tai antras dažniausias MEN 1 sindromui būdingas kasos salelių navikas. Jos dažniausiai esti dauginės, jų diagnozuojama 10–35 proc. sergančiųjų MEN 1 sindromu (10, 11, 15, 16, 42, 43). Apie 75–92 proc. insulinomų esti gerybinės, 8–25 proc. – piktybinės (10, 15). Skirtingai negu gastrinomos insulinomų dažniau diagnozuojama jaunesniems, t. y. iki 40 metų pacientams (14). Pacientui badaujant, dėl insulino hiperprodukcijos sukeliama hipoglikemijos priepuoliai.

Insulinomos diagnozuojamos kraujo serume nustačius sumažėjusią gliukozės koncentraciją, padidėjusią insulino ir C-peptido koncentraciją, taip pat ištyrus radiologiškai: atlikus kompiuterinę tomografiją, selektyvią angiografiją arba ultragarsinį tyrimą. Maždaug 4–10 proc. pacientų, kuriems diagnozuota insulinoma (ypač jei jos dauginės), gali sirgti MEN 1 sindromu (12, 14, 15, 42, 43).

Gliukagonomų atsiranda maždaug 3 proc. sergančiųjų MEN 1 sindromu (11, 38, 42). Maždaug pusė šių pacientų padidėja plazmos gliukagono koncentracija – tai sukelia hiperglikemiją, gali pasireikšti ir gliukagonomos sindromas, kuriam būdinga: hiperglikemija, odos nekrolitinė eritema, svorio kritimas be aiškių priežasčių, anoreksija, glositas, cheilitas, stomatitas, depresija, diarėja bei venų trombozė, taip pat hipoaminoacidemija, normochrominė, normocitinė anemija (10, 12, 42, 45). Šį sindromą gali sukelti ir gliukagono infuzija, tačiau kartais net ir padidėjusi plazmos gliukagono koncentracija gali nesukelti šiam sindromui būdingų pažeidimų. Esant gliukagonomai, šis fenomenas aiškinamas neaktyvių gliukagono formų sekrecija (45). Neretai diagnozuojamos didelės gliukagonomos – 5–10 centimetrų, jos gali būti piktybinės (42). Nustatyta, kad maždaug 20 proc. pacientų, kuriems diagnozuota gliukagonoma, serga MEN 1 sindromu (45).

Vipomos – kasos salelių navikai, sekretuojantys vazoaktyvų intestinalinį peptidą (VIP), dėl kurio hiperprodukcijos atsiranda vandeninga diarėja, arba Verner-Morrison, kasos choleros sindromas (10, 14, 15, 42). Vipomų nustatoma 1–5 proc. sergančiųjų MEN 1 sindromu (10, 12, 42). Šiam sindromui būdinga vandeninga diarėja (>700 ml/p net iki 8 l/p), hipokalemija, hipochlorhidrija bei metabolinė acidozė (10, 42). Dažniausiai diagnozuojamos didesnės kaip 3 cm vipomos (42). Apie 68 proc. vipomų esti piktybinės, 37–68 proc. pacientų diagnozės nustatymo metu aptinkama ir naviko metastazių (42).

Hipofizės navikai

Apie 21–65 proc. sergančiųjų MEN 1 sindromu atsiranda hipofizės navikų (10–12, 14–16, 36, 37). Maždaug 24 proc. pacientų hipofizės pažeidimas (įskaitant derinius su sinchroniniais pažeidimais) yra pirmasis MEN 1 sindromo požymis (12, 15). Nustatyta, kad su MEN 1 sindromu gali būti susiję apie 1–5 proc. visų hipofizės navikų ir apie 1–15 proc. visų prolaktinomų (12, 15). Jie gali sukelti neurologinius simptomus, sąlygotus lokalaus naviko poveikio aplinkiniams organams: galvos skausmą, akimirkos pokyčius (11, 12, 15) arba su hormonų pertekliumi susijusius sindromus (10–16, 36). Dažniausiai atsiranda prolak-

tinomų (41–76 proc. visų hipofizės navikų), kiek rečiau somatotropinį hormoną sintetujančių navikų (apie 15–37 proc.), dar rečiau AKTH (apie 3–5 proc.), tiritropinį ir gonadotropinį hormonus produkujančių navikų, apie 24–25 proc. hipofizės adenomų esti hormonaliai neaktyvios (11, 12, 14, 15). Dėl hipofizės hormonų hiperprodukcijos pasireiškia nuo sporadinių kliniškai nesiskiriančių hormonų pertekliaus sindromų, pvz., akromegalijos, galaktorėjos, Cushing ir kt. Cushing sindromas gali pasireikšti esant ir ektopinei adrenokortikotropinio hormono sekrecijai kasoje arba karcinoidiniuose navikuose (11, 12, 15). Hipofizės navikas gali sekretuoti ne tik vieną, bet kelis hormonus, augdami jie gali spausti kitas hipofizės dalis, sutrikdyti jų kraujotaką, sukelti sveiką audinio atrofiją bei visų hipofizės hormonų (ir naviko produkto hormonų) nepakankamumą (10, 15).

Kiti MEN 1 sindromui būdingi navikai

Asmenims, paveldėjusiems mutavusį MEN 1 geną, būdingi ne tik prieskydinių liaukų, kasos ir dvylikapirštės žarnos bei hipofizės navikai, tačiau dažniau negu bendrojoje populiacijoje nustatoma kitų organų, t. y. dažniausiai antinksčių žievės bei skydliaukės navikų, kiek rečiau užkrūčio liaukos, plaučių, skrandžio bei žarnų karcinoidinių navikų, odos bei vicerolinių lipomų, angiofibromų, kolagenomų (11, 12, 14–16, 34, 36, 37, 39, 40, 43, 46, 47).

Su MEN 1 sindromu susijusių karcinoidinių navikų diagnozuojama 5–15 proc. visų sergančiųjų MEN 1 sindromu (12, 14, 34, 38, 39, 42). Nustatytas tam tikras karcinoidinių navikų rizikos priklausomumas nuo paciento lyties: užkrūčio liaukos karcinoidiniai navikai dažnesni vyrams, o bronchų – moterims (12, 39, 47). Šie navikai gali sekretuoti serotoniną arba histaminą, kur kas rečiau – somatostatina, gastriną, adrenokortikotropinį ar net paratiroidinį hormonus (12, 15). Šie navikai gali būti piktybiniai, jie yra viena pagrindinių šio sindromo sąlygotų mirties priežasčių (11, 15, 39, 42, 46). Sergantiems MEN 1 sindromu skrandžio ir bronchų karcinoidiniai navikai rečiau būna piktybiniai negu užkrūčio liaukos karcinoidiniai navikai (12). Bronchų karcinoidinių navikų diagnozuojama maždaug 4–8 proc. sergančiųjų MEN 1 sindromu (11, 37), skrandžio – apie 10–15 proc., o pacientams, sergantiems MEN 1 sindromu ir ZES, – 7–30 proc. (11, 12).

Nustatyta, kad su MEN 1 sindromu susijusių užkrūčio liaukos karcinoidinių navikų atsiranda maždaug 8 proc. sergančiųjų MEN 1 sindromu (11, 39, 46). Jų dažniausia diagnozuojama vyrams (apie 88–100 proc.), jie būna piktybiniai (apie 70–82 proc.), metastazuoja į kaulus, dažnai kartu nustatomi ir skrandžio karcinoidiniai navikai, daugumai pacientų būna susiję su PHPT (11, 12, 39, 46). Šie navikai dažniausiai diagnozuojami vyresnio amžiaus pacientams (amžiaus vidurkis – 55,9±3,5 metų), t. y. maždaug 19,1±3,1 metų vėliau negu pasireiškia ir (ar) nustatomi pirmieji MEN 1 sindromo požymiai (39). Nustatyta, kad apie 25 proc. visų užkrūčio liaukos karcinoidinių navikų gali būti susiję su MEN 1 sindromu (15).

Antinksčių žievė pažeidžiama 9–41 proc. pacientų, kuriems nustatyta MEN 1 geno mutacijų (11, 14–16, 34, 37). Dažniausiai antinksčių navikai diagnozuojami pacientams, kuriems jau diagnozuota kasos salelių navikų (14, 15). Dažniausiai tai hormonų pusiausvyros nesutrikdantys gerybiniai antinksčių žievės pažeidimai: makronodulinė bei mikronodulinė antinksčių žievės hiperplazijos arba adenomos, rečiau nustatomos funkcionuojančios antinksčių adenomos arba karcinomos (apie 22 proc. visų antinksčių pažeidimų) (14, 15, 34). Didesnė antinksčių karcinomos rizika yra pacientams, kuriems nustatomi didesni navikai, tai būna susiję su ilgesne patologinio proceso trukme (34). Kartais šie navikai gali sintetuoti aktyvius antinksčių hormonus, dėl kurių pertekliaus gali pasireikšti antinksčių Cushing arba kitų sindromų (34). Kartais sergantiesiems MEN 1 sindromu atsiranda ir feochromocitomų (16, 34). Nustatyta statistiškai reikšminga sąsaja, įrodanti, kad pacientams, kuriems nustatyta 2 ir (ar) 10 MEN 1 geno egzono mutacijų, dažniau randasi antinksčių pažeidimų (34). Dažniausiai antinksčių pažeidimų nustatoma autopsijos metu arba jų aptinkama atsitiktinai atliekant laparotomiją, vaizdinius tyrimus: ultragarsinį (UG), kompiuterinę tomografiją (KT), branduolių magnetinio rezonanso (BMR) (34). Dažniausiai antinksčių žievės pažeidimai nustatomi vėliau negu atsiranda būdingų MEN 1 sindromo požymių: nustačius prieskydinių liaukų, kasos ar dvylikapirštės žarnos, hipofizės pažeidimų, vidutiniškai praėjus penkeriems metams (34).

Skydliaukė pažeidžiama 15–27 proc. pacientų, paveldėjusių MEN 1 geno mutacijas (14, 16). Dažniausiai diagnozuojama struma, folikulinės adenomos, papilinė, folikulinė; retai – medulinė skydliaukės karcinoma, taip pat uždegiminių pažeidimų (14, 16). Šie pažeidimai dažniausiai nustatomi tiriant prieskydines liaukas arba chirurginiu būdu gydant prieskydinių liaukų pažeidimus (16).

Neendokrininiai MEN 1 sindromui būdingi navikai

Gana dažnai (4–34 proc.) pacientams, sergantiems MEN 1 sindromu, randasi daugiažidinių, dažniausiai poodinių, kiek rečiau visceralinių ar retroperitoninių lipomų (11, 12, 14–16, 30), kontrolinėse grupėse – tik

5–6 proc. (12, 16).

Dauginės veido angiofibromos diagnozuojamos 88–90 proc. sergančiųjų MEN 1 sindromu, apie 50 proc. pacientų atsiranda penkios ar net daugiau angiofibromų (12, 16, 30).

Kolagenomų diagnozuojama 70–72 proc. sergančiųjų MEN 1 sindromu (12, 16, 30). Jų dažniausiai atsiranda ant liemens, veido ir kaklo (12). Nei kolagenomų, nei angiofibromų nenustatyta kontrolinėje grupėje pacientų, nesergančių MEN 1 sindromu (12). Atsiradus šių odos pažeidimų, galima įtarti MEN 1 sindromą sergančiųjų giminėms (16). Kai kuriems sergantiems MEN 1 sindromu pacientams gali rasti ir melanomų, ependimomų (apie 1 proc. visų sergančiųjų MEN 1 sindromu) bei visceralinių leiomiomų (stemplės, plaučių, tiesiosios žarnos, gimdos) (apie 5 proc. visų sergančiųjų MEN 1 sindromu) (10–12, 14, 16, 37).

Diagnostikos ir pacientų stebėjimo ypatybės

MEN 1 sindromą galima diagnozuoti nustačius šiam sindromui būdingų navikų derinius, t. y. kuomet pacientui nustatoma 2–3 sindromui būdingų lokalizacijų (prieskydinių liaukų (dažniausiai pasireiškia PHPT), kasos ar dvylikapirštės žarnos neuroendokrininių navikų, hipofizės adenomų) navikų ar kitų pažeidimų (12, 15, 36, 38, 47). Šį sindromą galima įtarti nustačius vieną MEN 1 sindromui būdingą naviką ar

pažeidimą, jei paciento šeimos nariams buvo nustatyta du ar daugiau MEN 1 sindromui būdingų navikų, ar šis sindromas jau yra diagnozuotas paciento šeimos nariams (15, 36, 38, 47). Taip pat MEN 1 sindromą galima įtarti, jei navikų ar kitų šiam sindromui būdingų pažeidimų randasi jaunesniems kaip 40 metų pacientams (36, 47). Taigi, diagnozuojant MEN 1 sindromą, svarbi paciento gyvenimo bei šeimos anamnezė (reikia atkreipti dėmesį į persirgimas ikinavikines ligas bei įvairių lokalizacijų gerybinius ir piktybinius navikus, taip pat įvairius hormonų pusiausvyros sutrikimus bei skirtingas jų pasekmes: skrandžio ir dvylikapirštės žarnos opaligę, inkstų akmenligę, galaktorėją, amenorėją; vyrams – potencijos sutrikimus, infertilumą ir kt.). Siekiant nustatyti naujus MEN 1 sindromo atvejus, svarbu įvertinti jo riziką bei paplitimą tarp įvairiomis endokrinopatijomis sergančių pacientų. MEN 1 sindromo paplitimas tarp įvairiomis endokrinopatijomis sergančių pacientų pateikiamas antroje lentelėje (11, 12, 14, 15, 42, 43, 45).

MEN 1 sindromo diagnozės nustatymą gali apsunkinti tokie veiksniai:

- tik 15–20 proc. pacientų randasi visų trijų pagrindinių lokalizacijų navikų/pažeidimų; kitiems sindromas gali pasireikšti netipiškai, pvz., tik PHPT ar hipofizės naviku, taip pat įvairių sindromui būdingų pažeidimų deriniais su kitais retesniais sindromui būdingais pažeidimais, pvz., PHPT ir antinksčių

1 lentelė. Įvairių MEN 1 sindromui būdingų lokalizacijų navikų bei kitų pažeidimų dažnis, skirtingų autorių duomenimis (10–12, 14–16, 30, 37, 38)

Endokrininiai organai		Neendokrininiai organai	
pažeidimai	proc.	pažeidimai	proc.
1. Prieskydinių liaukų (PHPT, hiperplazija, adenomos)	88–100	Lipomos	4–34
2. Kasos salelių navikai:	40–85	Veido angiofibromos (dažniausiai dauginės)	88–90
– gastrinomos	20–60 (visų MEN 1 sindromo atv.)	Kolagenomos	70–72
– insulinomos	10–35	Leiomiomos	~5
– gliukagonomos	~3	Ependimomos	~1
– VIP-omos	1–5		
– nefunkcionuojantys	20–33		
3. Hipofizės navikai	21–65		
4. Antinksčių žievės navikai	9–41		
5. Skydliaukės navikai	15–27		
6. Karcinoidiniai navikai:	5–15		
– užkrūčio liaukos	~8		
– bronchų	~8		
– skrandžio	~15		

2 lentelė. MEN 1 sindromo paplitimas tarp įvairių endokrininių ligų, skirtingų autorių duomenimis (11, 12, 14, 15, 42, 43, 45)

Endokrininė patologija	MEN 1 sindromo paplitimas (proc.)
PHPT	1–20
Insulinomos	4–10
Gastrinomos (ZES)	18–46
Gliukagonomos	20
Hipofizės navikai	<5
Prolaktinomos	1–15
Užkrūčio liaukos karcinoidiniai navikai	25

žievės naviko, kasos salelių ir skydliaukės navikų deriniais;

- šeimos anamnezės nebuvimas: maždaug 10 proc. sergančiųjų MEN 1 sindromu nustatoma *de novo* germinacinių MEN 1 geno mutacijų;
- subklinikinės pažeidimų išraiškos, pvz., neretai besimptomis PHPT diagnozuojamas tik nustačius kasos salelių naviką ir pan.

Diagnozuojant MEN 1 sindromui būdingus (ypač ankstyvus) pažeidimus, svarbūs biocheminiai endokrininės organų sistemos tyrimai, kuriais nustatoma įvairių hormonų pusiausvyros sutrikimų. Nustatyta, kad kliniškai pasireiškiantys hormonų pertekliaus sindromai – tai vėlyva MEN 1 sindromui būdingų pažeidimų išraiška (12, 14, 15, 36, 43). Kur kas anksčiau ikinavikines ligas bei ankstyvas navikų stadijas galima nustatyti atlikus įvairių navikų produkuojamų medžiagų, t. y. biocheminių žymenų tyrimus. Prieskydinių liaukų pažeidimams būdinga kalcio ir parathormono koncentracijos padidėjimas kraujo serume; kasos navikams būdinga padidėjusi kasos polipeptido, chromogranino A bei aktyvių hormonų: gastrino, gliukagono, insulino, proinsulino, vazoaktyvaus intestinalinio peptido sekrecija (tiriant šias medžiagas, ikinavikinė liga ar kasos navikų nustatoma 10–20 metų anksčiau, t. y. pradinės stadijos (42, 43)); hipofizės navikams – padidėjusi jų produkuojamų hormonų, dažniausiai prolaktino, koncentracija (12, 15, 36, 42, 43).

PHPT dažniausias ir anksčiausias nustatomas MEN 1 sindromo pažeidimas, tačiau dažniausiai jis nesukelia klinikinių požymių, būna besimptomis (12, 14, 15, 36, 41, 43). Ištyrus pacientų, kuriems įtariamas MEN 1 sindromas, kalcio ir parathormono koncentraciją kraujo serume galima anksti diagnozuoti prieskydinių liaukų pažeidimus. Šiuos tyrimus reikėtų pradėti reguliariai atlikti pacientui, sulaukusiam aštuonerių metų (16). Dėl besimptomės eigos PHPT gali likti nedideliu iki pasireiškiant kitiems MEN 1 sindromui

būdingiems pažeidimams, dažniausiai jau atsiradus kasos navikų (43).

Kasos navikams būdingi kliniškai ryškūs hormonų pertekliaus sindromai pasireiškia dešimtmečiu ar net dviem vėliau negu pirmieji pažeidimai, tuomet trečdaliui ar net pusei pacientų jau randasi piktybinių, dažnai jau metastazavusių, navikų (42, 43). Naudojant kasos navikų biocheminės diagnostikos būdus, juos galima diagnozuoti mažiausiai dešimtmečiu anksčiau (maždaug trisdešimtaisiais žmogaus gyvenimo metais), kol dar šie navikai nesukelia klinikinių simptomų, tuomet galima anksti taikyti chirurginį gydymą dar navikams nesupiktybėjus ar neatsiradus metastazių (42, 43). MEN 1 sindromu sergantiesiems ar dėl šio sindromo stebimiems pacientams tiriama pankreatinio polipeptido, chromogranino A, gastrino, insulino ir proinsulino, gliukagono, vazoaktyvaus intestinalinio peptido koncentracija. Dažniausiai diagnozuojami ir operuojami PP produkuojantys kasos navikai, kurie nesukelia hormonų pusiausvyros pokyčių (13, 43). Stebint tokius pacientus rekomenduotini PP ir gastrino – dažniausiai didėjančių kasos navikų žymenų koncentracijos tyrimai (15, 36), kai kurie autoriai rekomenduoja kasmet tirti PP, gastrino, insulino, proinsulino bei gliukagono koncentracijas (42). Gali būti atliekami tiek bazinės gastrino koncentracijos, tiek ir po stimuliacijos maistu, kalcio ar sekretinu tyrimai (42). Paveldėjusiems MEN 1 sindromą ar pacientams, kuriems įtariamas šis sindromas, sukakus penkeriems metams, reikia pradėti stebėti dėl insulinomos, sulaukusius 20 metų – dėl gastrinomos bei kitų enteropankreatinių neuroendokrininių navikų (16). Vertinant biocheminius MEN 1 sindromui būdingų kasos pažeidimų žymenis, reikia paneigti klaidingai teigiamus tyrimų rodmenis, pvz., hipergastrinemiją, atsiradusią dėl achilijos, kurią gali sukelti protonų siurblių inhibitoriai ar histamino blokatoriai (12, 15), hiperproinsulinemiją dėl cukrinio diabeto, nepriklausomo nuo insulino, padidėjusią pankreatinio polipeptido koncentraciją dėl lėtinio pankreatito

ar inkstų pažeidimo, padidėjusią chromogranino A koncentraciją dėl hipertenzijos ar uždegiminių žarnų ligų (43). Kasos navikus galima diagnozuoti nustatčius dviejų minėtų biocheminių žymenų koncentracijos padidėjimą. Didėjant vieno ar kelių biocheminių žymenų koncentracijai, diagnozė patvirtinama vaizdiniais tyrimais nustatčius kasos pokyčių (43). Tiksliausiai kasos pažeidimus galima įvertinti endoskopiniu UG, KT, BMR ir somatostatino receptorių scintigrafiais tyrimais (15, 16, 42, 43).

Hipofizės navikai diagnozuojami įvertinus lokalius naviko sukeltus požymius bei galimus hormonų per-

tekliaus sindromus. Dažniausiai hipofizės adenomos sintetuoja ir sekretuoja prolaktiną, todėl jo koncentracijos pokyčius rekomenduotina tirti kasmet siekiant kuo anksčiau diagnozuoti hipofizės navikus (12, 15, 36). Biocheminius ir vaizdinius tyrimus (BMR kas treji metai) rekomenduojama pradėti, kai pacientui sukanka 5 metai (16).

Genetiniai pacientų, kuriems įtariamas MEN 1 sindromas, tyrimai yra tiksliausi ir informatyviausi diagnozuojant MEN 1 sindromą bei nustatant sveikus mutavusio MEN 1 geno paveldėtojus. Genetinių tyrimų indikacijos pateikiamos trečioje lentelėje (36, 47). Nu-

3 lentelė. Pacientų, kuriems įtariamas MEN 1 sindromas, genetinio tyrimo atlikimo indikacijos (36, 47)

Nr.	Indikacijos
1.	MEN 1 sindromui būdingas navikas jaunesniam nei 40 metų pacientui ir (ar) dauginiai navikai
2.	Du ar daugiau MEN 1 sindromui būdingi navikai
3.	Ataugus tos pačios rūšies MEN 1 sindromui būdingam navikui (minimalus intervalas – 3 mėnesiai)
4.	MEN 1 sindromui būdingas navikas esant teigiamai šeimos anamnezei
5.	Reikia (tikslinga) ištirti visus sergančiojo MEN 1 sindromu pirmos eilės gimines

4 lentelė. MEN 1 sindromą paveldėjusių, juo sergančių ir (ar) dėl įvairių šiam sindromui būdingų pažeidimų gydytų pacientų stebėsenos (reguliaraus ištyrimo) planas (15, 16, 36, 37, 39, 47)

Kasmet rekomenduojama atlikti šiuos tyrimus	Kas 3–5 metai rekomenduojama atlikti šiuos vaizdinius tyrimus
<p>A. 1. Nuodugnus anamnezės surinkimas Įvertinami:</p> <ul style="list-style-type: none"> – galimi MEN 1 sindromui būdingų endokrinopatijų simptomai; – persirgtos ligos <p>2. Nuodugnus fizinis ištyrimas (ypatingas dėmesys atkreipiamas į dažniausiai pažeidžiamus endokrininius organus)</p> <p>B. Biocheminiai tyrimai:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Kalcio (bendro, jonizuoto ir junginyje su albuminu) ir parathormono koncentracija kraujo serume (rekomenduojama tyrimus kasmet pradėti nuo 8–10 gyvenimo metų) 2. Gastrino koncentracija kraujo serume (tyrimus rekomenduojama kasmet pradėti nuo 10–20 gyvenimo metų) 3. Gliukozės bei insulino koncentracija kraujo serume (rekomenduojama kasmet tyrimus pradėti nuo 5 gyvenimo metų) 4. Pankreatinio polipeptido, chromogranino-A, gliukagono, VIP koncentracija kraujo serume (nuo 20-ųjų gyvenimo metų) 5. Prolaktino koncentracija kraujo serume (nuo penkerių metų amžiaus) <p>C. Kiti individualiai (atsižvelgiant į MEN 1 sindromo šeimos ypatybes bei klinikinius simptomus) pasirenkami laboratoriniai ir vaizdiniai tyrimai</p>	<p>Kaklo ultragarsinį tyrimą</p> <p>Kasos kompiuterinės tomografijos, branduolių magnetinio rezonanso ar ultragarsinį (endoskopinį UG) tyrimą</p> <p>Hipofizės branduolių magnetinio rezonanso tyrimą</p> <p>Krūtinės ląstos kompiuterinės tomografijos tyrimą (dėl galimų užkrūčio liaukos karcinoidinių navikų) (nuo 20–25 metų amžiaus) (16, 39, 47).</p>

5 lentelė. Pacientų, kuriems įtariamas MEN 1 sindromas (pacientai, kuriems diagnozuoti keli MEN 1 sindromui būdingi navikai, klinikinei rizikos grupei priskiriami pacientai (2 lentelė), taip pat sergančiųjų pirmo tipo sindromu pirmos eilės giminės, kuriems neatlikti genetiniai tyrimai) tyrimo ir stebėsenos planas (15, 47)

Rekomenduojami tyrimai
<ol style="list-style-type: none"> 1. Nuodugni paciento apžiūra ir fizinis ištyrimas kasmet 2. Nuodugni šeimos anamnezė (MEN 1 sindromo anamnezė, su šiuos sindromu susijusių ligų anamnezė) 3. Genetiniai tyrimai (germinacinių MEN 1 geno mutacijų nustatymas) ir genetikos specialisto konsultacija 4. Ankstyva prieskydinių liaukų pažeidimo, kasos salelių bei hipofizės navikų biocheminė diagnostika: <ul style="list-style-type: none"> – visiems pacientams, kuriems įtariamas MEN 1 sindromas, rekomenduojama atlikti pradinį (ataskaitinį) kalcio, gastrino bei prolaktino tyrimus (15); – vaikams nuo penkerių metų amžiaus kasmet rekomenduojama atlikti parathormono, kalcio, gliukozės, insulino, prolaktino koncentracijos tyrimus (47); – nuo 20 metų amžiaus reikia kasmet atlikti gastrino ir kitų kasos neuroendokrininių navikų žymenų tyrimus (47) 5. Vaizdinių tyrimų atlikimo indikacijos vertinamos individualiai (15). Kasos ir užkrūčio liaukos radiologinius (vaizdinius) tyrimus rekomenduojama pradėti nuo 20 metų amžiaus (kartoti kas 3–5 metus) (47)

stačius MEN 1 geno mutacijas bei įvertinus klinikinius simptomus, patvirtinama MEN 1 sindromo diagnozė, tuomet galima pradėti sindromą paveldėjusių pacientų, kuriems dar nėra MEN 1 sindromo simptomų, stebėseną: jiems reikia reguliariai atlikti biocheminius bei vaizdinius padidėjusios rizikos organų tyrimus. Pacientų, kuriems nustatyta MEN 1 geno mutacija, kasmet atliekamų tyrimų (stebėsenos) planas pateikiamas ketvirtoje lentelėje (15, 36, 37). Pacientų, kuriems įtariamas MEN 1 sindromas, tačiau jis nepatvirtintas genetiškai (pvz., jei nėra galimybės atlikti genetinių tyrimų) stebėsenos planas pateikiamas penktoje lentelėje (15, 47). Diagnozavus MEN 1 sindromą ar atrinkus sveikus, mutavusį MEN 1 geną paveldėjusius asmenis, galima numatyti ir, tiriant pacientus bei jų gimines, anksti diagnozuoti įvairias endokrinopatijas, ikinavikines ligas bei ankstyvas vėžio stadijas, pagerinti gydymo rezultatus bei prognozę (12, 15, 16, 36, 42, 43, 47).

Gydymo ypatybės

PHPT veiksmingiausiai gydomas chirurginiu būdu. Chirurginis PHPT gydymo būdas indikuotinas, jei jis sukelia klinikinių simptomų (jie nesiskiria nuo sporadinio PHPT sukeliamų simptomų), taip pat simptomų neturintiems pacientams, kuriems nustatoma hiperkalciurija, pablogėja inkstų funkcija, kraujo serume nustatoma didesnė kaip 3 mmol/l (12mg/dl) kalcio koncentracija, kaulų pažeidimai, randasi klinikinių simptomų sukelianti gastrinoma (12, 15). Gydant PHPT, rekomenduojama atlikti vieną iš šių operacijų: 1) subto-

talinę paratiroidektomiją – pašalinti 3,5 prieskydinių liaukų. Operacijos metu reikia identifikuoti visas prieskydines liaukas bei pažymėti paliktą liauką arba likusį prieskydinių liaukų audinį rentgenokonstrastiniu žymeniu, kad jį būtų galima lengviau aptikti pakartotinai operuojant (reoperuojant); 2) totalinę paratiroidektomiją su pašalinto sveiko prieskydinių liaukų audinio autologine transplantacija į dilbio (*m. brachioradialis*) ar į krūtinės raumenis (*m. pectoralis*). Pakartotinai pasireiškus PHPT, transplantuotą prieskydinių liaukų audinį galima pašalinti taikant vietinę anesteziją (10–15, 41). Atliekant totalinę paratiroidektomiją su autologine nepažeisto audinio transplantacija, galima prieskydinių liaukų audinio kriokonservacija: pasireiškus hipoparatiroidizmui (jis pasireiškia 10–40 proc. pacientų, kuriems atlikta prieskydinių liaukų autotransplantacija), kriokonservuotas audinys gali būti implantuotas, taikant vietinę anesteziją (11–13, 15, 41). Atliekant paratiroidektomiją, rekomenduojama pašalinti ir užkrūčio liauką (atlikti cervikalinę timektomiją), nes iš jos gali susiformuoti karcinoidiniai navikai, kurie dažnai būna piktybiniai, yra viena pagrindinių MEN 1 sindromo sąlygotų mirties priežasčių (10, 12, 14, 15, 38, 39, 41, 46, 47). Ištyrus 245 pacientus, sergančius MEN 1 sindromu, kuriems chirurginiu būdu koreguotas PHPT, nustatyta, kad statistiškai reikšmingai geresni chirurginės hiperkalcemijos korekcijos rezultatai buvo atlikus subtotalinę paratiroidektomiją negu mažesnės apimties prieskydinių liaukų operaciją, taip pat geresni rezultatai buvo kartu atlikus ir cervikalinę timektomiją (41). Operacijos metu paliktas prieskydinių liaukų

audinys hiperplazuoja ir pakartotinai PHPT pasireiškia 16–54 proc. operuotų pacientų, tai dažniausiai įvyksta per 10 metų po operacijos (11, 15, 41). Operacijos metu patartina stebėti parathormono koncentraciją – taip galima ne tik nustatyti indikacijas autologinei pašalinto audinio transplantacijai, bet ir nustatyti palikto prieskydinių liaukų audinio kiekį bei papildomas prieskydines liaukas (15). Operacijos metu rekomenduojama ieškoti papildomų prieskydinių liaukų (15). Po operacijos reikia reguliariai tirti kalcio ir parathormono koncentraciją dėl galimų operacijos metu neaptiktų papildomų prieskydinių liaukų bei PHPT atsinaujinimo (15).

Sergantiesiems MEN 1 sindromu visus makroskopinius kasos navikus reikia vertinti kaip potencialiai piktybinius (42). Šiems pacientams pagrindinis kasos navikų gydymo būdas – chirurginis (42, 43). Iki operacijos ligonius, kuriems nustatyti hormonus produkuojantys ir jų pertekliaus sindromus sukeliantys kasos navikai, reikia pradėti gydyti medikamentais siekiant koreguoti hormonų pertekliaus sukeliamus simptomus (42, 43). Tačiau ne visada medikamentinis gydymas veiksmingas, pvz., sergantiesiems insulinoma, tuomet indikuotinas chirurginis gydymas, net ir nelokalizavus naviko (insulinomos dažnai būna mažos) (42, 43, 48). Sergantiesiems MEN 1 sindromu kasos salelių navikų chirurginis gydymas turi būti parenkamas individualiai: reikia atsižvelgti į navikų daugybiškumą, lokalizacijas, histogenezę, galimą piktybiškumą, hormonų sekreciją ir jų pertekliaus sukeliamus klinikinius simptomus (42). Pagrindinis kasos salelių navikų chirurginio gydymo tikslas – radikaliai pašalinti naviką (-us) siekiant išsaugoti kuo daugiau sveiko kasos audinio, užtikrinančio visavertę jos funkciją (42). Kasos salelių navikų chirurginio gydymo tikslas – pagerinti sergančiųjų MEN 1 sindromu pasveikimo ir išgyvenimo prognozę pašalinant kasos adenomas (potencialiai piktybinius navikus), taip pat radikaliai pašalinant ankstyvų stadijų piktybinius navikus, dar neatsiradus metastazių, koreguoti hormonų pertekliaus sindromus (42, 43, 48). Manoma, kad radikaliausia operacija ligoniams, sergantiems MEN 1 sindromu sukeltais kasos ir dvylikapirštės žarnos navikais, yra totalinė duodenopankreatektomija, tačiau šio gydymo būdo dėl dažnų pooperacinių komplikacijų bei didelio mirtingumo daugelyje centrų atsisakyta arba mažiau palikta jo taikymo indikacijų (12, 14, 42, 43, 48). Dažniausiai atliekama distalinė subtotalinė kasos rezekcija (pašalinamas kasos kūnas ir uodega – apie 80 proc. kasos), kasos galvos navikų enukleacija bei dvylikapirštės žarnos navikų ekscizija (12, 14, 42, 43).

Sergantiesiems MEN 1 sindromu chirurginis kasos gastrinomų gydymas, siekiant koreguoti ZES simp-

tomatiką, dažniausiai neveiksmingas, nes jiems gastrinomos dažniausiai būna dauginės, nedidelės (todėl jas sunku lokalizuoti), piktybinės, anksti metastazuojančios, be to, nepažeistoje ir (ar) operacijos metu nepašalintoje kasos dalyje gali atsirasti naujų gastriną produkuojančių gastrinomų (12, 15, 42, 43). Tokie ligoniai veiksmingai simptomiškai gydomi didelėmis H2 receptorių blokatorių arba protonų siurblių inhibitorių dozėmis (12, 13, 15, 42, 43). Koreguojant ZES simptomus, protonų siurblių inhibitoriai yra veiksmingesni už H2 receptorių blokatorius (12). Taip pat rekomenduojami ir somatostatino receptorių analogai, pvz., oktreotidas, slopinantis tiek gastrino, tiek ir skrandžio rūgšties sekreciją (12, 13). Konservatyvi gydymo taktika parenkama MEN 1 sindromu sergantiems ligoniams, kuriems atsiranda ZES, tačiau radiologiškai ir kitais tyrimų būdais nepavyksta lokalizuoti gastrinomos, taip pat ikioperacinio parengimo metu, kuomet chirurginis gydymas neveiksmingas, taip pat koreguojat gastrinomos metastazių sukeltą hipergastrinemiją (15). Nors konservatyvus ZES gydymas protonų siurblių inhibitoriais ir yra veiksmingas, tačiau ilgalaikis gydymas protonų siurblių inhibitoriais turi ir trūkumų: ilgalaikis gydymas omeprazoliu yra brangus, didina skrandžio enterochromofininių navikų riziką, neapsaugo nuo gastrinomų supiktybėjimo ir jų metastazavimo (38). Konservatyvus gydymas būna veiksmingesnis, reikia mažesnių vaistų dozių, jei prieš tai koreguojamas PHPT, normalizuojama kalcio koncentracija kraujyje (11, 12, 15).

Nepaisant to, kad sergantiesiems MEN 1 sindromu chirurginis gydymas dažniausiai nepadeda koreguoti hipergastrinemijos ir ZES simptomų, daugelis tyrėjų rekomenduoja šalinti gastrinomas, nes taip sumažinama piktybinių gastrinomų rizika, pagerinama gyvenimo prognozė (11, 38, 43). Kadangi hipergastrinemija yra vėlyvas gastrinomos požymis, ją nustačius, apie 50 proc. pacientų jau būna piktybinis navikas (43), todėl chirurginiu būdu gastrinomas gydyti patartina, kuomet jas pavyksta lokalizuoti radiologiškai arba nustačius padidėjusią gastrino koncentraciją iš skirtingų kasos dalių kraują surenkančiose vatų venos šakose, nesant išplitusių metastazių kepenyse (15, 42, 43). Rekomenduojama atlikti kasos kūno ir uodegos rezekciją, kasos galvos navikų enukleaciją (11, 42, 43). Tokios operacijos apimties rezultatai yra geriausi, nes pašalinami ir mikronavikai, pagerėja vėlyvieji gydymo rezultatai (11, 42, 43). Nereikėtų pamiršti, kad ZES MEN 1 sindromu sergantiems pacientams dažnai sukelia dvylikapirštės žarnos gastrinomos (apie 70–85 proc. visų MEN 1 sindromu sukeltų ZES atvejų), todėl operacijos metu rekomenduojama atlikti ir duodenotomiją, revizuoti dvylikapirštę žarną, atlikti duo-

denalinių gastrinomų ekscizijas (15, 42, 43). Po dešimtmečio daugeliui pacientų atsiranda naujų gastrinomų, nors dažnai po operacijos ir vėl randasi hipergastrinemija, tačiau ankstyvas chirurginis gydymas pagerina pacientų išgyvenimą, sumažina piktybinių kasos navikų bei jų išplitimo (metastazavimo) riziką: įrodyta, kad gastrinomos metastazių kepenyse statistiškai reikšmingai rečiau randasi chirurginiu būdu gydytiems pacientams palyginti su gydytais konservatyviai (11, 43).

Atsiradus insulinomai, dieta ir medikamentinis gydymas (diazoksidu, oktreotidu, verapamiliu), nors ir sumažina simptomus, bet yra mažai veiksmingas (11, 12, 15, 38, 42, 43). Konservatyvus gydymas diazoksidu ir verapamiliu taikomas netgi esant nerezektabiloms insulinomos metastazėms, jis sušvelnina simptomus (11, 12, 15, 43). Pacientai, kuriems randasi insulinomų, sukeliančių hiperinsulinemiją ir hipoglikemiją, biochemiškai patvirtinus diagnozę, turi būti gydomi chirurginiu būdu (11, 12, 15, 38, 42, 43, 48). Hiperinsulinemiją gali sukelti mažesnės kaip 5 mm diametro insulinomos, jos MEN 1 sindromu sergantiems ligoniams dažnai būna dauginės (apie 90 proc. atvejų) (15, 43, 48). Nors, lokalizavus insulinomą, pirmojo pasirinkimo operacija yra jos enukleacija, tačiau, jei insulinomų yra daug arba ji didelė, gerai vaskuliarizuota, ar šalia pagrindinių kasos latakų yra insulinoma, reikia atlikti kasos rezekciją (15, 48). Tokiems ligoniams siekiant sumažinti naujų navikų riziką, rekomenduojama atlikti distalinę subtotalinę kasos rezekciją (pašalinti apie 80 proc. kasos audinio) bei kasos galvoje esančių navikų enukleaciją: atlikus tik naviko enukleaciją ar rezekavus tik pažeistą kasos dalį, galima nepašalinti mikronavikų (tiek insulinomų, tiek ir hormonų neprodukuojančių navikų) (15, 38, 43, 48). Jauniems pacientams, kuriems yra nedidelė piktybinių navikų rizika, siekiama išsaugoti blužnį, o pacientams, kuriems nustatomi dideli navikai, produkuojantys daug proinsulino, taip pat tiems, kuriems yra didelė piktybinio naviko rizika, rekomenduojama atlikti splenektomiją, pašalinti regioninius limfmazgius (43).

Gliukagonomos bei vipomos, jei dar nėra išplitusių metastazių kepenyse, taip pat turi būti gydomos chirurginiu būdu, nes konservatyvus gydymas neveiksmingas (43, 45). Tiek gliukagonomos, tiek vipomos klinikinius simptomus sušvelnina somatostatino analogai (oktrotidas) (11, 42, 45). Jei rezektabilios insulinomos, vipomos ar gliukagonomos metastazių randama kepenyse, be kasos operacijos reikia atlikti ir pažeistų kepenų skilčių rezekciją. Nors tai dažniausiai paliatyvi operacija, tačiau ji sumažina hormonų pertekliaus sukeltus simptomus, palengvina ligos eigą (11, 15, 43).

Diagnozavus hormonų pusiausvyros netrikdančius

(nefunkcionuojančius) kasos navikus, ypač jei jie diagnozuojami nustačius biocheminių žymenų pokyčius (PP, chromogranino A) ar yra didesni nei 1–3 cm, patartina pašalinti enukleuojant esančius kasos galvoje arba atlikti kasos kūno bei uodegos rezekciją esant navikų šiose srityse) (15, 43).

Jei kasos salelių navikai yra neoperabilūs arba nustatomos išplitusios metastazės, taikoma chemoterapija streptazocinu, 5-fluoruracilu, doksorubicinu, oktreotidu, be to, vartojamas ir α -interferonas, somatostatino analogai, intrahepatinė chemoembolizacija (10, 12, 14, 15, 45) bei medikamentinė hormonų pertekliaus sindromų korekcijos terapija (11, 12, 15, 42, 43).

Hipofizės navikai gali sukelti tiek dėl hormonų pertekliaus atsirandančius sutrikimus, tiek ir vietinius simptomus dėl augančio naviko spaudimo į aplinkinius organus. Nedidelės prolaktinomos gydomos dopamino receptorių agonistais (DRA) (bromokriptinu, pergolidu, cebergolinu) (11, 12, 14, 15). Tai pirmojo pasirinkimo vaistai nustačius prolaktinomą. Gydant DRA, daugumai pacientų sumažėja prolaktinomos masė, geras klinikinis poveikis (12, 15). Somatotropinomos efektyviai gydomos oktreotidu, kuris daugeliui pacientų ne tik sumažina somatotropino bei C somatomedino koncentraciją kraujyje, bet ir navikinio audinio masę (12). Transsfenoidalinė hipofizės rezekcija arba endoskopinė hipofizės rezekcija indikuotina, jei, gydant vaistais laukiamo poveikio nepasiekama (gydant prolaktinomas ir somatotropinomas), atsiradus hipofizės adenomai, produkuojančiai adrenokortikotropinį hormoną, dėl kurio hiperprodukcijos pasireiškia Cushingo liga, taip pat esant lokaliems naviko spaudimo požymiams (galvos skausmams, regos sutrikimams) (13, 15). Radioterapija taikoma, kuomet kiti gydymo būdai neveiksmingi (12, 13, 15). Švitinant hipofizę, hormonų koncentracija mažėja labai lėtai, po to neretai pasireiškia hipopituitarizmas.

Antinksčių žievės pažeidimai sergantiesiems MEN 1 sindromu dažniausiai būna gerybiniai, todėl tokius pacientus reikia reguliariai stebėti, tirti jų antinksčius. Laparoskopinė adrenalektomija rekomenduotina, kuomet navikas didesnis nei 3–3,5 cm, nes kuo didesnis antinksčių navikas, tuo didesnė jo supiktybėjimo rizika (15, 34).

Su MEN 1 sindromu susijusius karcinoidinius navikus reikia gydyti chirurginiu būdu, kuomet jie būna didesni nei 1 cm arba sukelia hormonų pertekliaus sindromų (pvz., dėl serotonino hipersekrecijos) ar esant piktybiniam karcinoidiniam navikui (15, 39, 49). Siekiant sumažinti piktybinių užkrūčio liaukos karcinoidinių navikų riziką, rekomenduojama profilaktinė cervikalinė timektomija, kurią patariama atlikti visiems pacientams subtotalinės paratiroidektomijos metu (15,

39). Jei timektomija neatliekama, tikslinga kas 3–5 metus atlikti krūtinės ląstos KT tyrimą siekiant įvertinti galimus užkrūčio liaukos pokyčius (39). Atlikus timektomiją dėl užkrūčio liaukos piktybinio karcinoidinio naviko, taikoma spindulinė terapija (39). Skrandžio karcinoidinių navikų gydymas priklauso nuo naviko dydžio: mažesni nei 1 cm skrandžio karcinoidiniai navikai šalinami endoskopiškai, didesni nei 1 cm – atliekant naviko eksciziją (49).

Prognozė

Nustatyta, kad apie 28–46 proc. MEN 1 sindromą paveldėjusių žmonių miršta nuo šiam sindromui būdingų pažeidimų: dažniausiai nuo kasos endokrininių piktybinių navikų, kiek rečiau nuo piktybinių karcinoidinių navikų, opaligės bei hiperkalcemijos sukeltų inkstų pažeidimų, sukeliančių (inkstų) funkcijos nepakankamumą (38, 43, 50). MEN 1 sindromu sergančių ligonių, kuriems diagnozuojami kasos neuroendokrininiai navikai, vidutinis išgyvenimas yra kur kas ilgesnis (15,1 metai) už pacientų, kuriems randasi sporadinių neuroendokrininių navikų (5,8 metai) (14). Manoma, kad taip įvyksta dėl pacientų stebėjimo metu anksčiau nustatytos diagnozės bei laiku pradėto gydymo (14, 38, 43, 50). Kadangi daugumai MEN 1 sindromą paveldėjusių pacientų prognozę lemia piktybiniai kasos salelių bei karcinoidiniai navikai, siekiant pagerinti jų išgyvenimą, didžiausias dėmesys turėtų būti skiriamas pacientų, priskiriamų MEN 1 sindromo rizikos grupei, atrankai bei ankstyvai tokių navikų diagnostikai, laiku pradedamam gydymui. Kitos MEN 1 sindromą paveldėjusių pacientų mirties priežastys: širdies ir kraujagyslių sistemos ligos, neendokrininiai piktybiniai navikai, cukrinio diabeto komplikacijos, plaučių arterijos tromboembolija (38, 50). Tokie pacientai nuo MEN 1 sindromo sąlygojamų ligų miršta statistiškai reikšmingai ($p < 0,05$) anksčiau (amžiaus vidurkis – 47 metai) nei sveiki kontrolinės grupės asmenys (38) arba MEN 1 sindromo nepaveldėję jų pirmos eilės giminės (amžiaus vidurkis – 55 metai) (50). MEN 1 sindromo paveldėtojai nuo šiam sindromui būdingų pažeidimų miršta anksčiau (amžiaus vidurkis 47 – metai) negu

nuo kitų šiam sindromui nebūdingų priežasčių (amžiaus vidurkis – 60 metų); šis skirtumas statistiškai reikšmingas, kai $p < 0,02$ (50). Be to, pacientai, paveldėję mutavusį MEN 1 geną, dažniau miršta nuo įvairių neendokrininių piktybinių navikų negu šio geno mutacijų nepaveldėję jų giminaičiai (38, 50). Nustatyta, kad sergantieji MEN 1 sindromu nuo išeminės širdies ligos miršta anksčiau negu kontrolinės grupės asmenys (38). Manoma, kad tai gali sąlygoti ilgalaikis PHPT, predisponuojantis miokardo kalcifikaciją, hipertenziją, kairiojo skilvelio hipertrofiją (38). Eksperimentiniais tyrimais įrodyta, kad parathormonui tiesiogiai veikiant kardiomiocitus, sukelia jų hipertrofiją (38).

Išvados

MEN 1 sindromas – tai retas endokrininis sindromas, kuriam būdingi dauginiai hiperplaziniai ir (ar) navikiniai įvairių endokrininių organų pažeidimai bei jų deriniai. Dažniausiai pažeidžiamos prieskydinės liaukos, kasos salelės bei hipofizė. Tik 1997 metais nustatyta MEN 1 sindromo genetinė priežastis – MEN 1 geno mutacijos. Tobulesni genetinių tyrimų būdai ne tik pagrindė MEN 1 sindromo diagnozę juo sergantiems asmenims, bet ir įgalino nustatyti jo paplitimą tarp ši sindromą paveldėjusių sergančiojo giminių. Ankstyva genetinė MEN 1 sindromo diagnostika sudarė galimybę atrinkti pacientus ir juos stebėti siekiant kuo anksčiau diagnozuoti ikinavikinius pažeidimus (įvairias subklinikines endokrinopatijas) ir (ar) ankstyvas vėžio stadijas, laiku skirti radikalų gydymą, kuris pagerina paciento gyvenimo prognozę. Naujų pacientų atrankos bei stebėsenos būtinybę pagrindžia teiginiai (faktai), kad beveik pusė sergančiųjų MEN 1 sindromu miršta nuo šiam sindromui būdingų pažeidimų (dažniausiai nuo kasos salelių bei karcinoidinių navikų), bei įrodomai, kad, nustatant naujus MEN 1 sindromo atvejus, reguliariai tiriant šiuo sindromu sergančius bei sveikus jį paveldėjusius pacientus galima dešimtmečiu paankstinti kasos salelių navikų diagnostiką, diagnozuoti ankstyvos stadijos kitus šiam sindromui būdingus navikus, pagerinti gydymo rezultatus bei gyvenimo prognozę.

Multiple endocrine neoplasia syndroms. Type 1

Linas Juodelė, Elona Juozaitytė¹, Algimantas Žindžius, Juozas Pundzius

Clinic of Surgery, ¹Clinic of Oncology, Kaunas University of Medicine Hospital, Lithuania

Key words: multiple endocrine neoplasia type 1, MEN 1 gene, menin.

Summary. Multiple endocrine neoplasia (MEN) type 1 syndrome or Wermer syndrome is a classical malignant neoplasia syndrome, inherited in the autosomal dominant pattern, when hyperplastic and/or neoplastic

injury develops synchronously or metachronously in the cells of the parathyroid gland, pancreas islets, hypophysis, and rarer in other neuroendocrine organs. The syndrome develops when germinative MEN 1 – neoplasia suppression gene inactivation mutations occurs. More than 95 percent of patients have this MEN 1 gene mutation, when the penetration of mutation is almost 100 percent. An early stage of this syndrome is hyperfunction in organs, with the syndromes of hormone excess, later benign and/or malign neoplasia develops, this mostly determines the prognosis for the patient. The risk of this syndrome developing should be estimated for all the patients diagnosed with endocrine organ hyperplasia, which determines hyperfunction, or endocrine organs neoplasia. For patients with multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome, endocrine neoplasia develops earlier than in sporadic cases; multifocality is typical for them. Multifocality of neoplasia, typical combinations of injuries and anamnesis of the family helps to diagnose the syndrome. Diagnosis is confirmed through genetical analysis, which is also important in determining the inheritors of mutations, potential patients. After genetically diagnosing multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome, it is not enough to analyze and look after patients with malignant neoplasia, or to make early diagnosis on pre-neoplastic disease and neoplasia, or to apply means of prevention and start well-timed treatment, but also to diagnose this syndrome for the patient's relatives, and to determine their risk of getting cancer. This opens new possibilities in early diagnostics and prevention of malignant neoplasia. The main purpose of this literature review is to introduce medical-practitioners to the newest theories of type 1 multiple endocrine neoplasia syndrome pathogenesis, clinical peculiarities, methods of diagnostics and treatment.

Correspondence to L. Juodelė, Clinic of Surgery, Kaunas University of Medicine Hospital, Eivenių 2, 50010 Kaunas, Lithuania. E-mail: juodele@hotmail.com

Literatūra

1. Kurtinaitis J, Aleknavičienė B, Tamošauskienė J. Pagrindiniai onkologinės pagalbos rezultatai Lietuvoje. 2001 metai (ataskaitos formų f.12 ir f.24 duomenys). (Major results of oncologic help in Lithuania in 2001 (data of f.12 and f.24 reports forms).) Vilnius: Vilniaus universiteto Onkologijos instituto Vėžio registras; 2002. p. 3.
2. Neugut AI, Meadows AT, Robinson E. Multiple primary cancers. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999.
3. Napalkov NP, Bochman JB, Semiglazova VF. Pervichniye mnozhestvenije zlokachestvenije opucholi. (Multiple Primary Malignant Tumours (monograph).) Leningrad: NN Petrov Research Institut of Oncology; 1987.
4. Hemminki K, Jiang Y. Second primary neoplasms after 19281 endocrine gland tumours: aetiological links? European Journal of Cancer 2001;37:1886-94.
5. Marsh JD, Zori TR. Genetic insights into familial cancers – update and recent discoveries. Cancer Letter 2002;181:125-64.
6. Elsakov P, Samalavičius N, Kurtinaitis J. Paveldimo polipozinio ir nepolipozinio storosios žarnos vėžio įvertinimas ir diagnostika Lietuvoje. (An analysis and diagnosis of polyposis and non polyposis hereditary colorectal cancer in Lithuania.) Medicina (Kaunas) 1998;34:155-62.
7. Avižienytė E, Jelsakovas P, Kurtinaitis J, Kučinskas V. Identification of two novel germline mutations ir HMLH1 gene and one novel sequence variant in HSMH2 gene of Lithuanian HNPCC families. Acta Medica Lithuanica 1997;1:6-10.
8. Elsakov P, Kurtinaitis J, Meškauskas R. Diagnosis of HNPCC in Lithuanian families. Acta Medica Lithuanica 1998;4:339-43.
9. Korženiauskas A, Žindžius A, Grudzinskienė D. Siplio sindromas – sudėtinga ir reta endokrininė patologija. (Sipple syndrome – complicated and rare endocrinological pathology.) Medicina (Kaunas) 1994;30:34-6.
10. Sherman IS, Gagel FR. Neoplastic disorders affecting multiple endocrine organs. In: Braunwald E, Fauci S, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. Principles of internal medicine. 15th ed. UK: McGraw-Hill; 2001. p. 2184-7.
11. Doherty GM, Jensen RT. Multiple endocrine neoplasias. In: DeVita VT, Hellman JrS, Rosenberg StA, editors. Principles and practice of oncology. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p.1834-9.
12. Gagel RF, Marx ST. Multiple endocrine neoplasia type 1. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, editors. Williams textbook of endocrinology. 10th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2003. p.1717-32.
13. Deveney CW. Multiple endocrine neoplasia type 1. In: Clark OH, Duh QY, editors. Textbook of endocrine surgery. Philadelphia: WB Saunders Company; 1997. p. 556-61.
14. Komminoth P. Multiple endocrine neoplasia Typ 1 und 2. (Multiple endocrine neoplasia type 1 and 2.) Der Patologe 1997;18:286-300.
15. Glascock MJ, Carty ES. Multiple endocrine neoplasia type 1: fresh perspective on clinical features and penetrance. Surgical Oncology 2002;11:143-50.
16. Schussheim DH, Skarulis MC, Agarwal SK, Simonds FW, Burns AL, Spiegel AM, Marx SJ. Multiple endocrine neoplasia type 1: new clinical and basic findings. Trends in Endocrinology and Metabolism 2001;12:173-8.
17. Erdheim J. Zur normalen und pathologischen Histologie der Glandula Thyroidea, Parathyroidea und Hypophysis. Beitr Pathol Anat 1903;33:158-236.
18. Cushing H, Davidoff LM. The pathological findings in four autopsied cases of acromegaly with a discussion of their significance (monograph). New York: The Rockefeller Institute for Medical Research; 1927.
19. Rossier PH, Dressler M. Familiare Erkrankung innersekretorischer Drüsen Kombiniert Mit Ulcuskrankheit. (Fami-

- lial endocrinologic glands disease associated with ulcer disease.) Schweiz Med Wochenshr 1939;20:985-95.
20. Shelbourne SA, McLaughlin CW. Coincidental adenomas of islet cells, parathyroid gland, and pituitary. J Clin Endocrinol 1945;5:232-45.
 21. Wermer P. Genetic aspects of adenomatosis of endocrine glands. Am J Med 1954;16:363-71.
 22. Larsson C, Skogseid B, Oberg K, Nakamura Y, Nordenskjoeld M. Multiple endocrine neoplasia type 1 gene maps to chromosome 11 and is lost in insulinoma. Nature 1988;332:85-7.
 23. Chandrasekharappa SC, Guru SC, Manickam P, Olufemi ShE, Collins FS, Emmert-Buck MR. Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia type 1. Science 1997;276:404-7.
 24. Lemens I, Van de Ven WJ, Kas K, Zhang CX, Giraud S, Wautot V, et al. Identification of the multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN 1) gene. The European Consortium on MEN 1. Hum Mol Genet 1997;6:1177-83.
 25. Lloyd SE, Pang JT, Pearce SHS, Leigh SEA, Thakker RV. Exclusion of ZFM1 as a candidate gene for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN 1). Hum Genet 1997;99:585-9.
 26. Kas K, Weber G, Merregaert J, Michiels L, Sandelin K, Skokseid B, et al. Exclusion of FAU as the multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN 1) gene. Hum Mol Genet 1993;2:349-53.
 27. Weber G, Grimmond S, Lagercrantz J, Friedman E, Phelan C, Carson E, et al. Exclusion of the phosphoinositide-specific phospholipase C beta 3 (PLC β3) gene as a candidate for multiple endocrine neoplasia type 1. Hum Genet 1997;99:130-2.
 28. Pang JT, Lloyd SE, Wooding C, Farren B, Pottinger B, Hardig B, et al. Genetic mapping studies of 40 loci and 23 cosmids in chromosome 11p13–11q13, and exclusion of mu-cuplain as the multiple endocrine neoplasia type 1 gene. Hum Genet 1996;97:732-41.
 29. Grimmond S, Weber G, Larsson C, Walters M, The B, Shepherd J, Nordenskjoeld M, et al. Exclusion of the 13-kDa rapamycin binding protein gene (FKBP2) as a candidate gene for multiple endocrine neoplasia type 1. Hum Genet 1995;95:455-8.
 30. Poisson A, Zablewska B, Gaudray P. Menin interacting proteins as clues toward the understanding of multiple endocrine neoplasia type 1. Cancer Letters 2003;189:1-10.
 31. Marx SJ, Agarwal SK, Heppner C, Kim YS, Kester MB, Goldsmith PK, et al. The gene for multiple endocrine neoplasia type 1: recent findings. Bone 1999;25:119-22.
 32. Basset JHD, Forbes SA, Pannet AAJ, Lloyd SE, Christie PT, Wooding, et al. Characterization of mutations with multiple endocrine neoplasia type 1. Am J Hum Genet 1998;62: 232-44.
 33. Agarwal SK, Guru SC, Heppner C, et al. Menin interacts with the AP1 transcription factor JunD and represses JunD-activated transcription. Cell 1999; 96:143-52.
 34. Langer P, Cupisti K, Bartsh KD, Nies Ch, Goretzki PE, Rothmund M. Adrenal involvement in multiple endocrine neoplasia type 1. World J Surg 2002;26:891-96.
 35. Cebrian A, Ruiz-Liorete S, Cascon A, Osorio A, Delgado MB, Benitez J, et al. A rapid and easy method for multiple endocrine neoplasia type 1 mutation detection using conformation-sensitive gel electrophoresis. Hum Gent 2002;47:190-5.
 36. Karges W, Schaaf L, Dralle H, Boehm OB. Clinical and molecular diagnosis of multiple endocrine neoplasia type 1. Langenbeck's Arch Surg 2002;386:547-52.
 37. Kopp I, Bartsch D, Wild A, Schilling T, Nies Ch, Bergenfelz A, et al. Predictive genetic screening and clinical findings in multiple endocrine neoplasia type 1 families. World J Surg 2001;25:610-6.
 38. Dean PG, Van Heerden JA, Farley DR, Thompson GB, Grant CS, Harmsen WS, et al. Are patients with multiple endocrine neoplasia type 1 prone to premature death? World J Surg 2000;24:1437-41.
 39. Gibril F, Chen YJ, Schrupp DS, Vortmeyer A, Zhuang Z, Lubensky IA, et al. Prospective study of thymic carcinoids in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. J Clin Endocr & Metabol 2003;88:1066-81.
 40. Yazawa K, Kuroda T, Watanabe H, Shimozaawa N, Nimura Y, Nakata, S et al. Multiple carcinoids of the duodenum accompanied by type 1 familial multiple endocrine neoplasia. Surg Today 1998;28:636-9.
 41. Goudet P, Cougard P, Verges B, Murat A, Carnaille B, Calender A, et al. Hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 1: surgical trends and results of a 256-patients series from Groupe d'Etude des Neoplasies Endocriniennes Multiples Study Group. World J Surg 2001; 25: 886-90.
 42. Doherty GM. Multiple endocrine neoplasia type 1: duodenopancreatic tumors. Surg Oncology 2003;12:135-43.
 43. Akerstrom G, Hessman O, Skogseid B. Timing and extent of surgery in symptomatic and asymptomatic neuroendocrine tumors of the pancreas in MEN 1. Langenbeck's Arch Surg 2002;386:558-69.
 44. Skogseid B, Oberg K, Akestrom G, Eriksson B, Westlin JE, Janson ET, et al. Limited tumor involvement found at multiple endocrine neoplasia type 1 pancreatic exploration: can it be predicted by preoperative tumor localization? World J Surg 1988;22:673-8.
 45. Wickenhauser C, Aichelmann E, Neuhaus H. Maligner neuroendokriner Pankreastumoren mit Glukagonproduktion. (Malign neuroendocrine pancreas tumors with glucagon production.) Medizinische Klinik (Munchen) 2000;95:466-9.
 46. Sugiura H, Morikawa T, Itoh K, Ono K, Okushiba S, Kondo S, Kato H. Thymic carcinoid in a patient with multiple endocrine neoplasia type 1: report of a case. Surg Today 2001; 31:428-32.
 47. Shapiro SE, Cote GC, Lee JE, Gagel RF, Evans DB. The role of genetics in the surgical Management of familial endocrinopathy syndromes. J Am Coll Surg 2003;197:818-26.
 48. Lo Ch-Y, Lam K-Y, Fan Sh-T. Surgical strategy for insulinomas in multiple endocrine neoplasia type 1. Am J Surg 1998;175:305-7.
 49. Akestrom G. Management of carcinoid tumors of the stomach, duodenum, and pancreas. World J Surg 1996;20:173-82.
 50. Doherty GM, Olson JA, Frisella MM, Lairmore TC, Wells SA, Norton JA. Lethality of multiple endocrine neoplasia type 1. World J Surg 1988;22:581-7.

Straipsnis gautas 2003 12 10, priimtas 2004 02 11

Received 10 December 2003, accepted 11 February 2004