

KLINIKINIS ATVEJIS

Dauginių endokrininių navikų sindromo 2A tipas

Linus Juodelė, Virgilijus Krasauskas, Algimantas Žindžius, Elona Juozaitytė¹, Juozas Pundzius
Kauno medicinos universiteto Chirurgijos klinika, ¹Onkologijos klinika

Raktažodžiai: dauginių endokrininių navikų sindromo 2A tipas, c-ret protoonkogenas, skydliaukės medulinė karcinoma, feochromocitoma, pirminis hiperparatiroidizmas.

Santrauka. Dauginių endokrininių navikų sindromo 2A tipas, arba MEN 2A (angl. multiple endocrine neoplasia type 2A), arba Sipple sindromas – retas autosominiu dominantiniu būdu paveldimas sindromas, kuriam būdingi skydliaukės medulinės karcinomos, feochromocitomos, pirminio hiperparatiroidizmo, rečiau kitų paveldimų pažeidimų: Hirschsprungo ligos, odos lichen amiloidozės deriniai. Sindromas paveldimas įvykus germinacinėms c-ret protoonkogeno mutacijoms, kurios būdingos skirtingiems MEN 2 sindromo tipams. Straipsnyje pateikiamas MEN 2A sindromo klinikinis atvejis. 43 metų pacientei, kuriai diagnozuota išplitusi skydliaukės medulinė karcinoma, po septynerių metų nustatyta feochromocitoma – tai dažniausiai pasitaikantis MEN 2A sindromui būdingų endokrininių navikų derinys. MEN 2A sindromo diagnozė pagrindžiama įvertinus klinikos ypatybes, anamnezės duomenis bei endokrininės patologijos paplitimą tarp pacientės pirmos eilės giminių – paveldėjimo analize. Šis sindromas jau anksčiau diagnozuotas Lietuvoje, tačiau per paskutinįjį dešimtmetį, nustačius genetinį MEN 2 sindromų pagrindą bei pritaikius modernius genetinius tyrimus klinikinėje praktikoje, pasikeitė šių sindromų diagnostikos, paveldėtojų atrankos bei profilaktikos taktika, pagerėjo šiais sindromais sergančių ligonių išgyvenimo prognozė. MEN 2 sindromų patogenezės, klinikinės eigos samprata, genetiniai sindromo paveldėtojų atrankos metodai – dar vienas žingsnis siekiant kuo anksčiau diagnozuoti ikivėžines ligas bei ankstyvasias vėžio stadijas, laiku imtis profilaktikos priemonių, taikyti veiksmingus gydymo būdus, pagerinti ligonių išgyvenimo prognozė. Pateikdami MEN 2A sindromo klinikinį atvejį, siekiame dar kartą atkreipti gydytojų klinikistų dėmesį į šį retą, tačiau ir Lietuvoje diagnozuojamą, sindromą, jo klinikos, diagnostikos bei gydymo ypatybes.

Įvadas

Dauginių endokrininių navikų sindromo 2 tipas, arba MEN 2 sindromas – reti autosominiu dominantiniu būdu paveldimi sindromai, siejantys skydliaukės medulinę karcinomą su kitais endokrininės sistemos navikais ir (ar) endokrinopatijomis, taip pat su skirtingiems sindromo potipiems būdingais paveldimais pažeidimais (1, 2). Skiriami trys MEN 2 sindromo tipai: MEN 2A, arba Sipple, MEN 2B, arba Gorlino, ir šeiminės skydliaukės medulinės karcinomos sindromai (1, 2). MEN 2 sindromo tipų apibūdinimas pateikiamas pirmoje lentelėje.

MEN 2 sindromą sukelia germinacinės c-ret protoonkogeno, esančio 10q11.2 chromosomoje, mutacijos, kurios būdingos skirtingiems sindromo tipams, t. y. nustatyta genotipo sąsaja su fenotipu. Šioms mutacijoms būdingas didelis penetrantiškumas. Tai reti sindromai, diagnozuojami 1:25–30 tūkst. žmonių (1,

2). Tarp jų dažniausiai (apie 60–90 proc. visų MEN 2 sindromų atvejų) nustatomas MEN 2A sindromas, kuriam būdingi skydliaukės medulinės karcinomos, feochromocitomos bei pirminio hiperparatiroidizmo, rečiau kitų paveldimų pažeidimų: Hirschsprungo ligos, odos lichen amiloidozės, deriniai (1–5).

Straipsnyje analizuojamas MEN 2A sindromo klinikinis atvejis. Šis sindromas Lietuvoje diagnozuojamas ne pirmą kartą: MEN 2A sindromo klinikinis atvejis 1994 metais aprašytas „Medicinos“ žurnale (3). Tačiau per paskutinįjį dešimtmetį, nustačius genetinį MEN 2 sindromų pagrindą bei pritaikius modernius genetinius tyrimus klinikinėje praktikoje, pasikeitė šių sindromų diagnostikos, paveldėtojų atrankos bei profilaktikos taktika, pagerėjo ligonių išgyvenimo prognozė. MEN 2 sindromų patogenezės, klinikinės eigos samprata, genetiniai sindromo paveldėtojų atrankos metodai – dar vienas žingsnis siekiant kuo anksčiau

Lentelė. Įvairiems MEN 2 sindromo potipiems būdingi pažeidimai (1, 2, 4, 5, 14)

Pažeidimai	MEN 2 sindromo tipas		
	MEN 2A (proc.)	MEN 2B (proc.)	ŠSMK (proc.)
SMK	100	100	100
FCh	50–60	50	–
PHPT	10–35	–	–
Hirschsprungo liga	retai	–	–
Odos lichen amiloidozė	9–24	–	–
Marfanoidiniai požymiai	–	92–100	–
Ganglioneuromatozė	–	96–100	–

SMK – skydliaukės medulinė karcinoma; FCh – feochromocitoma; PHPT – pirminis hiperparatiroidizmas; ŠSMK – šeiminė skydliaukės medulinė karcinoma.

diagnozuoti ikivėžines ligas bei ankstyvasias vėžio stadijas, laiku imtis profilaktikos priemonių, taikyti veiksmingus gydymo būdus, pagerinti ligonių išgyvenimo prognozę. Aprašydami dažniausio iš MEN 2 sindromų – MEN 2A sindromo klinikinį atvejį, siekiame atkreipti gydytojų klinikistų dėmesį į šį retą, tačiau ir Lietuvoje diagnozuojamą, sindromą, jo klinikos, diagnostikos bei gydymo ypatybes.

Klinikinis atvejis

Kauno medicinos universiteto klinikų Chirurgijos klinikoje 1996 metais 43 metų ligonei N. V., kuriai diagnozuota skydliaukės medulinė karcinoma (pT3N1M0), atlikta tiroidektomija. Po operacijos taikytas spindulinis gydymas, taip pat skirta L-tiroksino. Tais pačiais metais aptiktos ir pašalintos skydliaukės medulinės karcinomos metastazės kaklo limfmazgiuose. Po ketverių metų (2000) pacientei vėl rasta metastazių kaklo limfmazgiuose. Atlikta kaklo limfadenektomija. Darinys aptiktas ir kepenyse. Atlikus punkcinę kepenų darinio biopsiją, piktybinių pokyčių nerasta.

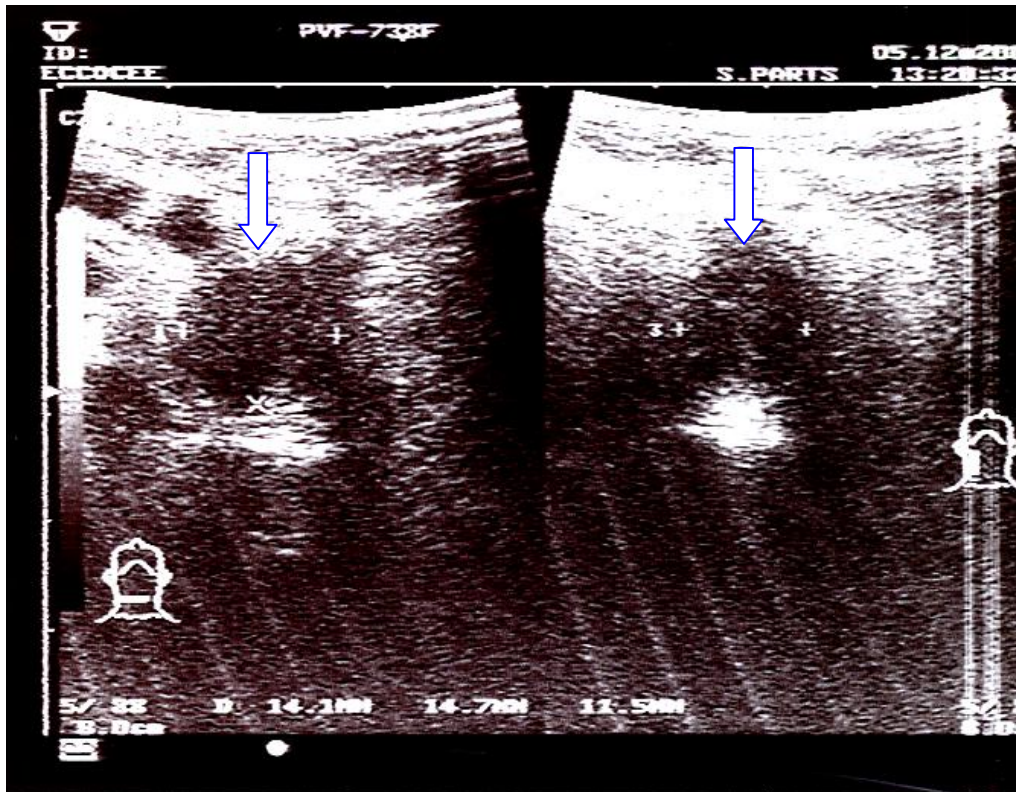
Pacientė 2003 metais kreipėsi į Kauno medicinos universiteto klinikų Endokrinologijos kliniką dėl penkerius metus varginančių priepuolių, kurių metu atsirasdavo širdies ritmo sutrikimas, gausus prakaitavimas, veido paraudimas, silpnumas, dusulys. Priepuoliai trukdavo nuo 1 iki 15 minučių. Priepuolius sukeldavo fizinis krūvis, tačiau kartais jis ištikdavo ir ramybėje. Pacientė skundėsi skausmu po dešiniu šonkaulių lanku, apčiuopusi ir mazgų dešinėje kaklo pusėje. Jai nustatytas padidėjęs arterinis kraujospūdis – 140–160/80–100 mmHg. Čiuopiant aptikti keli apie 1 cm skersmens kieti limfmazgiai, esantys virš dešiniojo raktikaulio. Echoskopiskai rasti padidėję dešinės

kaklo pusės limfmazgiai (1 pav.). Nustatyta padidėjusi kalcitonino (skydliaukės medulinės karcinomos sekretuojamo hormono) bazinė koncentracija kraujo plazmoje – >255 pmol/l (norma – iki 2,8 pmol/l) bei padidėjusi karcinoembrioninio antigeno koncentracija – 128 µg/l (norma – iki 5 µg/l). Atlikus kaklo limfmazgių aspiracinę biopsiją, nustatytos skydliaukės medulinės karcinomos metastazės.

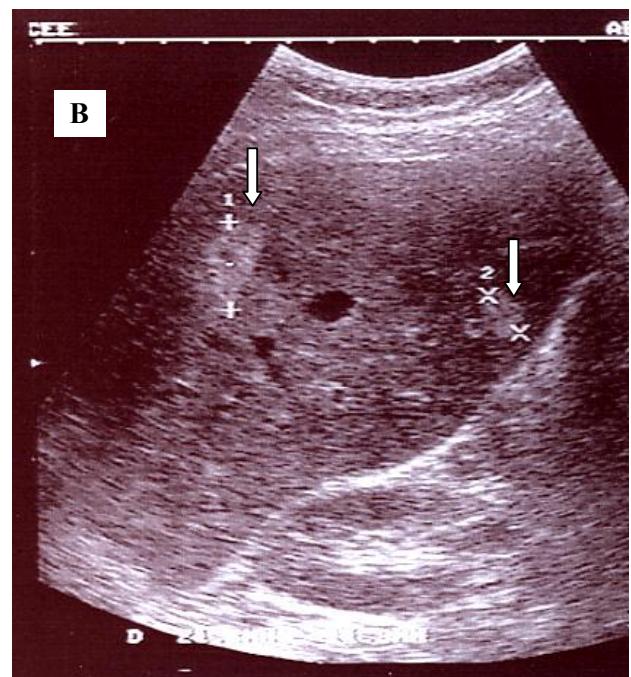
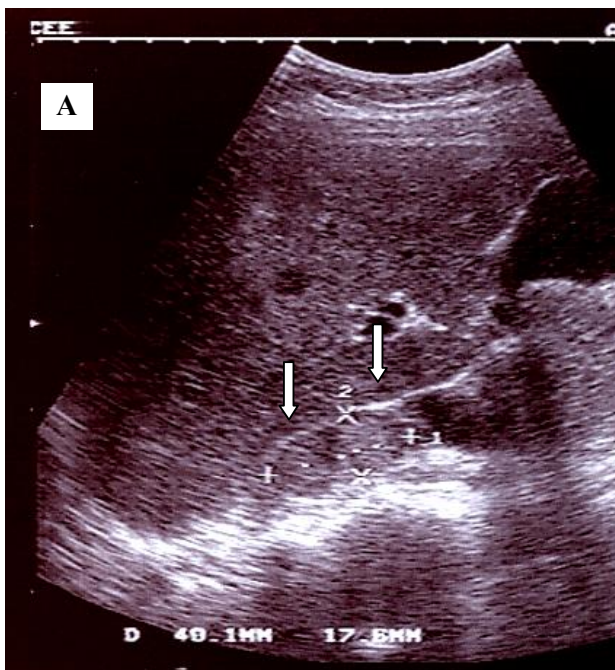
Įvertinus pacientės skundus, klinikinius požymius, anamnezės duomenis ir įtarus feochromocitomą, paimta kraujo katecholaminų koncentracijai nustatyti. Kraujo tyrimai: adrenalinas – 0,49 nmol/l (norma – iki 0,55 nmol/l), noradrenalinas – 2,11 nmol/l (norma – iki 3,55 nmol/l). Siekiant įvertinti galimus antinksčių pokyčius, atliktas pilvo organų tyrimas ultragarsu: nustatytas dešiniojo antinksčio 3,5×2,0×2,0 cm darinys, dariniai kepenų S2/3, S6, S8 segmentuose (ultragarsinio tyrimo vaizdai pateikiami antrame paveiksle).

Siekiant patikslinti antinksčio darinio prigimtį, taip pat kepenų pokyčius, atlikta pilvo organų kompiuterinė tomografija: nustatytas kairiojo antinksčio 3,3×1,8 cm darinys, dariniai kepenų S2/3/6/8 segmentuose (kompiuterinės tomografijos vaizdas pateikiamas trečiame paveiksle).

Siekiant patikslinti kepenų pokyčius, numatyta atlikti punkcinę biopsiją kontroliuojant ultragarsu, tačiau tyrimo metu įtarus, kad tai gali būti cistiniai dariniai ar hemangiomas, nutarta atlikti branduolių magnetinio rezonanso tyrimą. Šio tyrimo metu nustatyta, kad kepenų S2/3 segmentuose esantis hiperintenzinis, nekauptis kontrastinės medžiagos, darinys (20×38 mm) yra cistinės kilmės, o S6 (17 mm diametro) ir S8 (11,6 mm) – hiperintenzinius, saikingai kaupiančius kontrastinę medžiagą, darinius reikia skirti nuo hemangiomų



1 pav. Kaklo ultragarsinis tyrimas
Rodyklėmis pažymėti padidėję kaklo limfmazgiai.

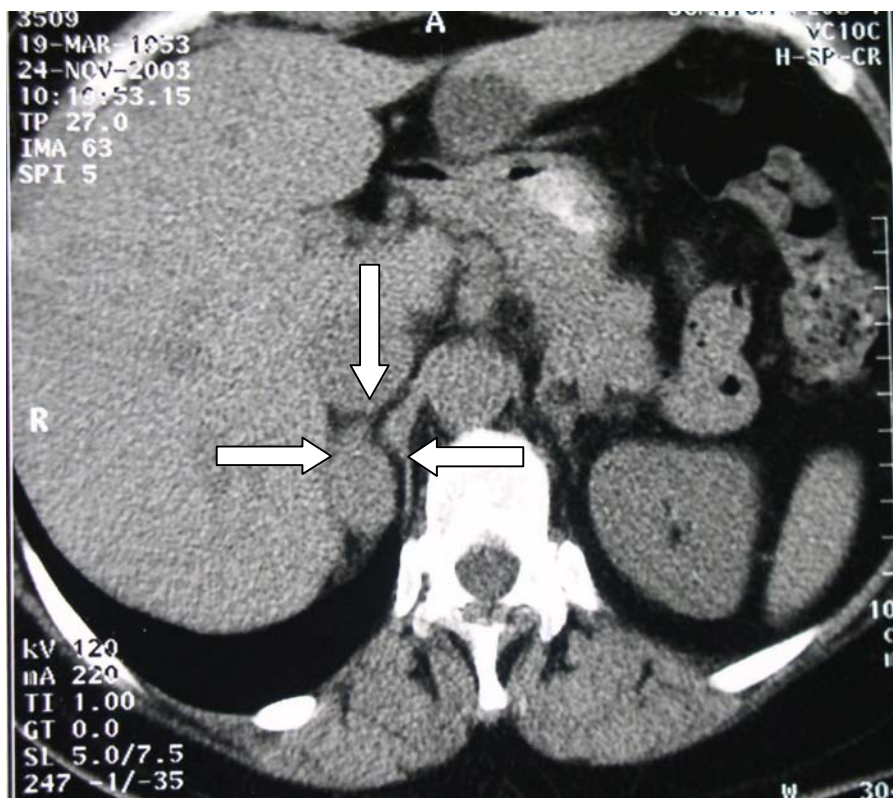


2 pav. Pilvo organų ultragarsinis tyrimas

A – rodykle pažymėtas dešiniojo antinksčio navikas – feochromocitoma; B – dariniai kepenyse.

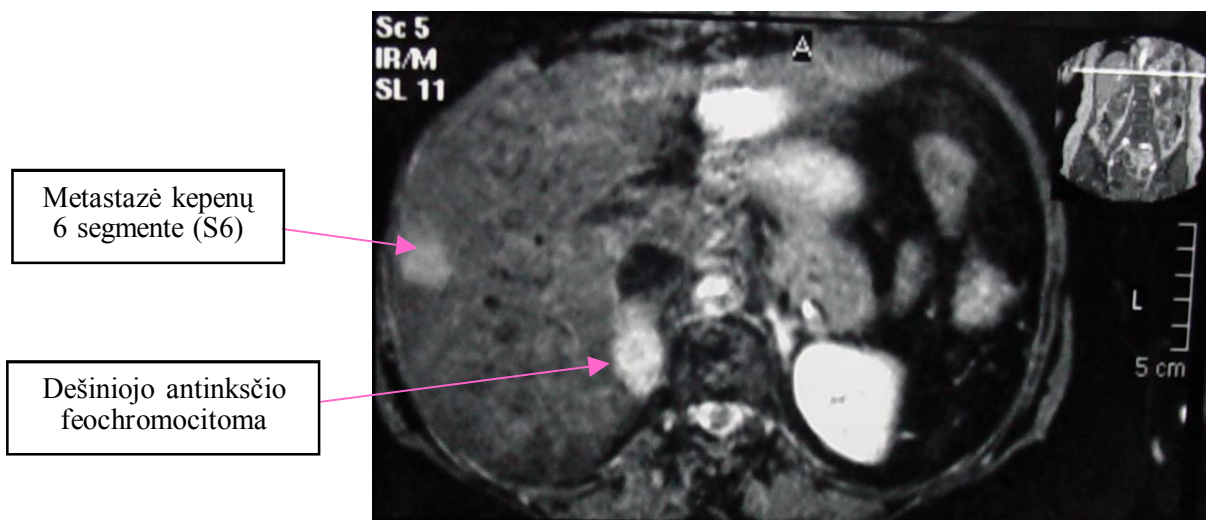
ir metastazių. Dešiniajame antinksčiuje taip pat nustatytas heterogeniškas, hiperintenzinio signalo su riebaliniais intarpais 34×20 mm darinys, neaiškių ribų, saikin-

gai kaupiantis kontrastinę medžiagą, gal adenoma arba feochromocitoma. Branduolių magnetinio rezonanso tyrimo vaizdas pateikiamas ketvirtame paveiksle.



3 pav. Pilvo organų kompiuterinės tomografijos tyrimas

Rodyklėmis pažymėtas dešiniojo antinksčio darinys.

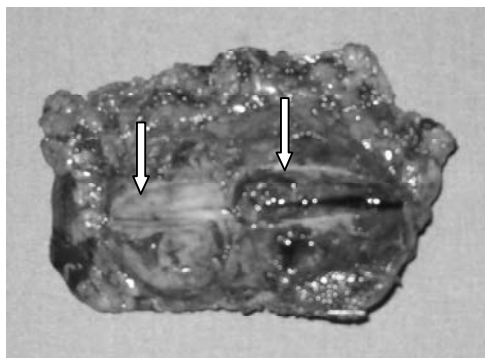


4 pav. Pilvo organų branduolių magnetinio rezonanso tyrimas

Išvertinus klinikinius, ultragarsinio, kompiuterinės tomografijos bei branduolių magnetinio rezonanso tyrimų duomenis ir įtarus feochromocitomą, 2004 metais ligonė operuota. Atlikta dešiniojo antinksčio laparoskopinė adrenalektomija, kurios metu pašalintas 33 g, 7×4×3 cm antinksčio, o jame rasti du 2–3 cm skersmens navikai. Pašalinto antinksčio bei jame buvusių

navikų makroskopinis vaizdas pateikiamas penktame paveiksle.

Operacijos metu kepenyse rasta dauginių 1–8 mm darinių bei didesnis serozinį sluoksnį peraugantis darinys kepenų šeštojo segmento diafragminiame paviršiuje. Paimta kepenų darinio biopsija. Atlikus histologinį tyrimą, dešiniajame antinkstyje nustatytos dvi



5 pav. Pašalintame antinksnyje matomos dvi feochromocitomos (pažymėtos rodyklėmis)

(2,7×2,0 bei 2,5×2,0 cm skersmens) feochromocitomos. Iš kepenų paimta biopsinė medžiaga buvo neinformatyvi dėl įvykusios koaguliacijos.

Praėjus dviem mėnesiams po laparoskopinės adrenalectomijos, atlikta kaklo limfadenektomija: operacijos metu pašalinti abiejose trachėjos pusėse bei dešinėje požandikaulinėje srityje esantys limfmazgiai. Po to atlikta laparoskopinė kepenų darinių biopsija. Atlikus histologinį pašalintų kaklo limfmazgių bei iš kepenų paimtos medžiagos tyrimą, nustatytos skydliaukės medulinės karcinomos metastazės. Po operacijos atsirado grįžtamojo nervo abipusis paralyžius. Ligonei skirti balso gerinimo pratimai.

2005 metais ligonė hospitalizuota į Kauno medicinos universiteto klinikų Onkologijos skyrių. Jai skirtas chemoterapinis išplitusios skydliaukės medulinės karcinomos gydymas.

Paveldėjimas

Įvertinus minėtos ligonės endokrininių navikų derinį ir įtarus dauginių endokrininių navikų sindromo antrąjį A tipą, surinkta išsami galimų onkologinių ligų šeiminė anamnezė. Ligonės N. V. MEN 2A sindromo paveldėjimo schema pateikiama šeštame paveiksle. Ligonė nurodė, jog onkologinės ligos paplitusios tarp I–IV kartų. Ligonės močiutė (I karta) mirė jauna, mirtis staigi (mirties priežastis nežinoma). Ligonė negalėjo tiksliai atsakyti, kokios lokalizacijos onkologinės ligos lėmė II kartos giminių mirtį. Nors ji ir teigia, jog jos motina mirė nuo kepenų, dėdė – nuo plaučių, viena iš tetų – nuo skrandžio vėžio, dar vienos tetos vėžio lokalizacijos nežinojo, tačiau tikslios pirminio naviko lokalizacijos nurodyti negalėjo. Trečios ir ketvirtos kartos giminėms diagnozuoti MEN 2A sindromui būdingi navikai: skydliaukės medulinė karcinoma ir (ar) feochromocitoma bei jų deriniai. Apie kai kuriuos III–IV kartos gimines minėta ligonė negalėjo suteikti informacijos, nes nežinojo, nei kur jie gyvena, nei ko-

kiomis ligomis sirgę.

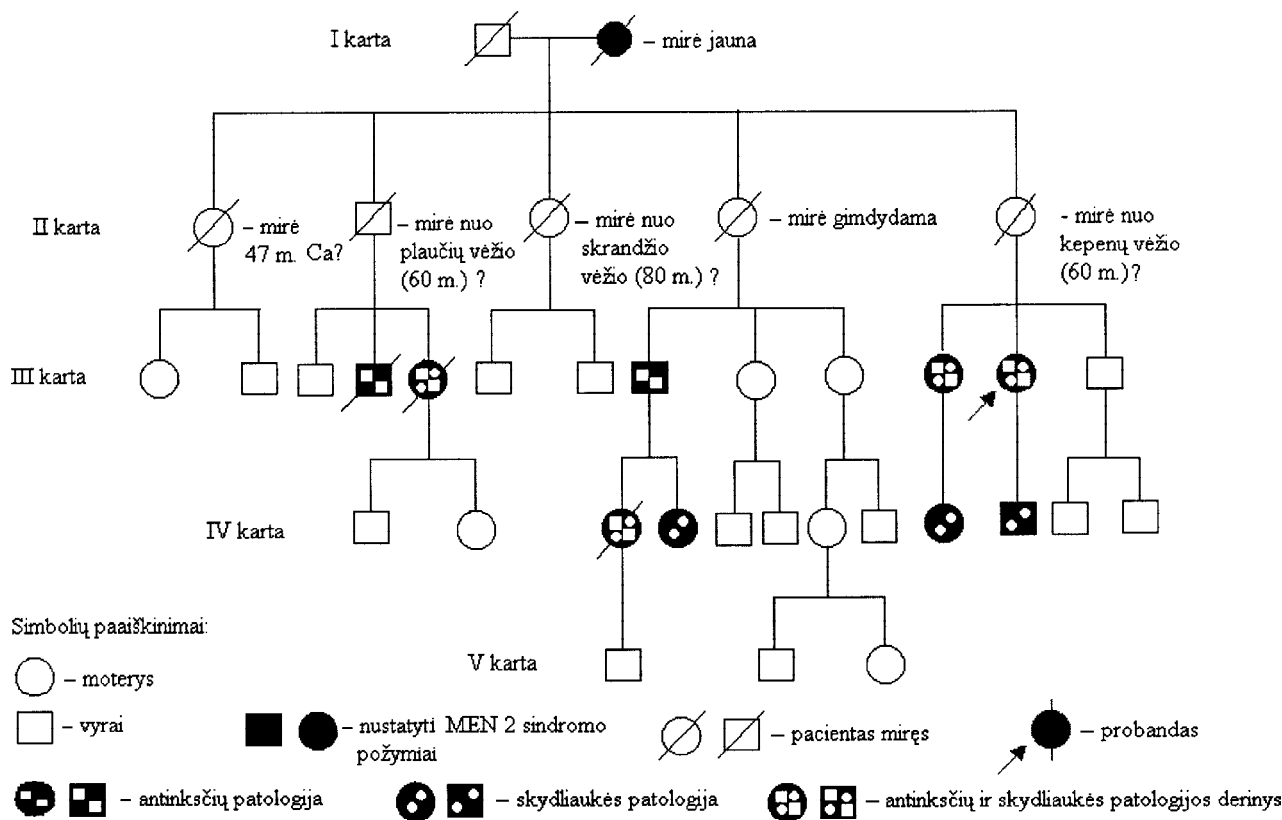
Ligonės N. V. bei jos pirmos eilės giminių tyrimo perspektyvos

Pacientei bei jos pirmos eilės giminėms reikia atlikti c-ret protoonkogeno germinacinių mutacijų tyrimus, siekiant genetiškai pagrįsti MEN 2A sindromo diagnozę, taip pat atrinkti dar sveikus šio sindromo paveldėtojus, siekiant anksti diagnozuoti ankstyvasias ikivėžinių ligų bei vėžio stadijas, taikyti radikalią skydliaukės medulinės karcinomos profilaktiką – atliekant ankstyvąją profilaktinę-gydomąją tiroidektomiją. Deja, šie genetiniai tyrimai Lietuvoje dabar neatliekami.

Diskusija

Dauginių endokrininių navikų sindromo 2A tipas – retas autosominiu dominantiniu būdu paveldimas sindromas, kuriam būdingi skydliaukės medulinės karcinomos, feochromocitomos, pirminio hiperparatiroidizmo, rečiau kitų paveldimų pažeidimų: Hirschsprungo ligos, odos lichen amiloidozės, deriniai (1, 2). Tai vienas iš trijų MEN 2 sindromo tipų (lentelė). Atsižvelgus į klinikinius požymius, palyginus mūsų nagrinėjamą MEN 2 atvejį su kitais MEN 2 sindromo tipais, yra didžiausia MEN 2A sindromo tikimybė, nes ligonei ir jos giminėms nenustatyta MEN 2B sindromui būdingų gretutinių pažeidimų: marfanoidinių kūno bruožų, gleivinių ganglioneuromatozės. Šeiminės skydliaukės medulinės karcinomos sindromui šis atvejis nepriskiriamas, nes ligonei atsirado (o tarp jos pirmos eilės giminių yra paplitusi) feochromocitoma.

Vertinant ligonės N. V. MEN 2A sindromo paveldėjimo schemą (6 pav.) akivaizdu, kad šis sindromas paveldimas dominantiniu būdu ir kad paveldėjimas nesusijęs su lytimi. Įrodyta, kad MEN 2A sindromas paveldimas autosominiu dominantiniu būdu, įvykus germinaciniams c-ret protoonkogeno, esančio 10 chromosomoje (10q11,2), mutacijoms (1, 2, 6–10). Dėl mutacijų pakinta c-ret protoonkogeno, koduojamo Ret baltymo – transmembraninio receptoriaus, tirozinkinazės morfofunkcija: jis dimerizuojasi, tampa nuolat aktyvuotu, netgi nesant jo ligandų, todėl sutrinka ląstelių dalijimosi ir diferenciacijos reguliacija – randasi navikinių ląstelių (1, 2, 8, 9). Šio protoonkogeno mutacijos nustatomos 98–100 proc. sergančiųjų MEN 2A sindromu, jos būdingos atskiriems MEN 2 sindromo potipiems, t. y. nustatyta genotipo ir fenotipo sąsaja (9, 10). MEN 2A sindromui būdingos 10 (609, 611, 618, 620 kodonai), 11 (630, 631, 634 kodonai), rečiau 13 (790, 791 kodonai), labai retai 14 (844 kodonas), 15 (891 kodonas) egzonuose nustatomos mutacijos (1, 2, 8, 9). Sergantiesiems MEN 2A sindromu daž-



6 pav. Ligonės N. V. MEN 2A sindromo paveldėjimo schema

niausiai pažeidžiamas 634 kodonas (1, 8, 9). Dažniausiai feochromocitoma atsiranda pacientams, paveldėjusiems 634, retai 611, 618, 620, 768, 790, 791, 804, 891 c-ret protoonkogeno kodonų mutacijas (1, 2, 9, 10); pirminis hiperparatiroidizmas bei odos lichen amiloidozė susiję su 634 kodono, o Hirschsprungo liga – su 609, 618, 620 kodonų mutacijomis (1, 2, 8–10). Siekiant nustatyti šias germinacines c-ret protoonkogeno mutacijas, tiriami leukocitų dezoksiribonukleininė rūgštis. Tiriant šias mutacijas, galima atrinkti naujus MEN 2A sindromo paveldėtojus, atskirti įvairius MEN 2 sindromo potipius, pasirinkti kryptingą pacientų stebėjimo, vėžio profilaktikos bei gydymo taktiką, pagerinti pacientų išgyvenimo prognozę.

Išanalizavus MEN 2A sindromo paveldėjimo schemą (6 pav.), paaiškėjo, kad šį sindromą minėta ligonė ir jos II–IV kartų giminės paveldėjo iš močiutės (I karta), kuri mirė jauna. Šią mirtį galėjo lemti nediagnozuotos feochromocitomos sukelta hipertenzinė krizė (6 pav.). Ligonės senelis ilgaamžis, jam nenustatyta MEN 2A sindromui būdingų pažeidimų. Kadangi tiksliai nežinome tarp II kartos paplitusių onkologinių ligų lokalizacijų, o tarp III kartos atstovų atsiranda MEN 2A sindromui būdingų pažeidimų, darome prielaidą, kad II kartos atstovams nustatytos onkologinės ligos,

lėmusios sirgusiųjų mirtį, galėjo būti nediagnozuotos skydliaukės medulinės karcinomos metastazės. Šias prielaidas pagrindžia tai, kad tarp III kartos atstovų atsirado MEN 2A sindromui būdingų navikų. Nustatyta, kad šeiminė anamnezė – vienas iš geresnė prognozę lemiančių veiksnių (1, 4, 5). Įvertinus ją, galima anksčiau diagnozuoti MEN 2A sindromą. Tačiau net 4–10 proc. sergančiųjų MEN 2A sindromu nustatomos *de novo* c-ret protoonkogeno mutacijos. Šiais atvejais, surinkus šeiminę anamnezę, nenustatoma MEN 2A sindromui būdingų pažeidimų, atlikus genetinius tyrimus ligonio tėvams, germinacinių c-ret protoonkogeno mutacijų nerandama (1). Todėl genetinius tyrimus reikia atlikti visiems ligoniams, kurie serga skydliaukės meduline karcinoma ir (ar) feochromocitoma, esant MEN 2A sindromui būdingų navikų deriniams, visiems MEN 2A sindromu sergančiųjų pirmos eilės giminėms, taip pat tyrimą rekomenduojama atlikti pacientams, kuriems nustatomas su MEN 2A sindromu susijęs fenotipas – Hirschsprungo liga ir (ar) odos lichen amiloidozė.

Ligonei N. V. pirmasis MEN 2A sindromo požymis buvo skydliaukės medulinė karcinoma, kuri atsirado dešimtmečiu anksčiau nei sporadiniais atvejais. Skydliaukės medulinė karcinoma – pagrindinis MEN 2A

sindromo klinikinis požymis. Ji atsiranda iš kalcitoniną gaminančių skydliaukės parafolikulinų ląstelių C (angl. *calcitonin* – kalcitoninas). Skydliaukėje dažniausiai atsiranda keli skydliaukės medulinės karcinomos židiniai, bilateraliai pažeidžiantys liauką (60–90 proc.). Iš visų skydliaukės medulinių karcinomų su įvairiais MEN 2 sindromo tipais susiję 20–30 proc. atvejų. Skydliaukės medulinė karcinoma ankstyviausias ir dažniausiai blogą ligos prognozę lemiantis (priklauso nuo naviko stadijos diagnozės nustatymo metu) pažeidimas. Dažniausiai ji atsiranda (17–37 gyvenimo metais). N. V. skydliaukės medulinė karcinoma atsirado 43 gyvenimo metais, jos sūnui anksčiau – 21 metų (6 pav.), o ligonės sesers dukrai – 22 metų (dėl to atliktos tiroidektomijos). Mokslinėje literatūroje aprašytas ankstyviausias MEN 2A sindromui būdingas skydliaukės medulinės karcinomos atvejis 17 mėnesių vaikui (11), metastazavęs navikas – penkerių metų ir 11 mėnesių vaikui (12).

Norėdami nustatyti, ar dariniai ligonės N. V. kakle ir kepenyse gali būti skydliaukės medulinės karcinomos metastazės, tyrėme ir nustatėme padidėjusią kalcitonino bazinę koncentraciją (>255 pmol/l) kraujo plazmoje. Kalcitonino tyrimas informatyvus tiek diagnozuojant skydliaukės medulinę karcinomą, tiek ir stebint pacientus po operacijos. Rekomenduojama atlikti bazinio ir po stimuliacijos pentagastrinu ir (ar) kalcio druskomis kalcitonino tyrimą (1). Hiperplazavus skydliaukės kalcitoniną gaminančioms ląstelėms ir (ar) atsiradus skydliaukės medulinei karcinomai, dažniausiai nustatoma padidėjusi bazinė ir (ar) po stimuliavimo nustatoma kalcitonino koncentracija. Jei po tiroidektomijos, atliktos dėl skydliaukės medulinės karcinomos, kalcitonino koncentracija nežymiai sumažėja (turėtų sumažėti iki 0 pmol/l) ar netgi padidėja, reikia įtarti naviko ataugimą arba metastazes. Aprašyta nemažai atvejų, kai netgi atsiradus skydliaukės medulinei karcinomai, kalcitonino koncentracija nepakinta (1, 12). Tokiu atveju galima laiku nediagnozuoti ikivėžinių skydliaukės pažeidimų ir (ar) ankstyvos skydliaukės medulinės karcinomos stadijos. Kalcitonino tyrimo duomenys gali būti ne tik klaidingai neigiami, bet ir klaidingai teigiami, pvz., nėščiosioms, moterims, vartojančioms kontraceptikus, sergantiems inkstų nepakankamumu, kepenų ligomis, atsiradus plaučių, krūčių navikams, hepatomoms. Tačiau šiais atvejais kalcitonino koncentracija po stimuliavimo mėginių nepakinta. Nustačius klaidingai teigiamus kalcitonino tyrimo duomenis, neturint genetinio tyrimo duomenų, pacientams, kurie priklauso MEN 2A šeimoms, galima įtarti prasidėjusius ikivėžinius skydliaukės kalcitoniną gaminančių ląstelių pokyčius arba jau išsivysčiusią

skydliaukės medulinę karcinomą ir parinkti klaidingą gydymo taktiką – atlikti tiroidektomiją mutavusio c-ret protoonkogeno nepaveldėjusiems žmonėms.

Ligonės N. V. pašalintame antinksyje aptiktos dvi atskiros feochromocitomos. Feochromocitoma – tai antras dažniausias MEN 2A sindromui būdingas navikas (1, 2, 4, 5, 10, 11). Ji diagnozuojama 50–68 proc. sergančiųjų šiuo sindromu ir atsiranda anksčiau nei sporadiniais atvejais (1, 10). Sergantiesiems MEN 2A sindromu feochromocitomos dažnai būna bilateralinės (apie 50–70 proc. atvejų), neretai multicentrinės, kartais net ekstraadrenalinės (apie 4,5 proc. atvejų), piktybinės feochromocitomos esti labai retai (1, 5, 10). Po vienos adrenalektomijos per penkerius metus kontralateralinių feochromocitomų atsiranda 10–33 proc. pacientų; per 8–10 metų – beveik 50 proc. (1, 10), todėl sergančiuosius MEN 2A sindromu reikia kasmet tirti dėl kontralateralinės feochromocitomos atsiradimo. Feochromocitomos sukelia katecholaminų hipersekreciją (dažniausiai adrenalino (epinefrino) ir metanefrino), dėl kurios atsiranda arterinė hipertenzija, o ši dažniau nei sporadiniais atvejais būna paroksizminė (1, 2). Neretai feochromocitomos gaminami katecholaminai sukelia gyvybei grėsmingą hipertenzinę krizę. Nediagnozuotų feochromocitomų sukeltos komplikacijos tampa 8–13 proc. sergančiųjų MEN 2A sindromu mirties priežastimi (11). Iš ligonės N. V. anamnezės sužinojome, kad jos močiutė (I karta) mirė jauna, staiga, nuo nežinomos priežasties. Be to, jos teta (II karta) taip pat mirė jauna gimdydama (6 pav.). Manome, kad šias mirtis galėjo lemti nediagnozuotos (slaptos klinikinės eigos) feochromocitomos sukelta hipertenzinė krizė. Šios tetos sūnui (III karta) diagnozuota feochromocitoma, o jo duktė (IV karta) mirė operacijos metu šalinant feochromocitomos pažeistą antinksį nuo hipertenzinės krizės sukeltų komplikacijų.

MEN 2A sindromui būdingas pirminis hiperparatiroidizmas, tačiau mūsų tiriamoje šeimoje ši patologija nepasitaikė. Pirminis hiperparatiroidizmas nustatomas 10–35 proc. sergančiųjų MEN 2A sindromu (1, 3, 5, 11). Jis labai retai būna pirmasis sindromo požymis. Kartais jis diagnozuojamas kartu su skydliaukės meduline karcinoma. Dažniausiai pirminis hiperparatiroidizmas atsiranda dėl prieskydinių liaukų hiperplazijos, rečiau – dėl adenominių pokyčių (adenomos neretai būna dauginės). MEN 2A sindromui nebūdingi piktybiniai prieskydinių liaukų navikai. Nors sergantiesiems MEN sindromais ir būdingas keletas prieskydinių liaukų pažeidimas, tačiau gana dažnai (27–48 proc. pacientų, sergančių MEN 2A sindromu, kuriems diagnozuotas pirminis hiperparatiroidizmas) nustato-

mas tik vienos prieskydinės liaukos pažeidimas (1). Dažniausiai pirminio hiperparatiroidizmo eiga sergantiems MEN 2A sindromu būna lengva arba net besimptomė (apie 68 proc. pacientų), komplikacijos retos (1).

Kai kuriems MEN 2A sindromu sergantiems ligoniams pasireiškia ir Hirschsprungio liga. Tikslių duomenų apie šios patologijos paplitimą tarp sergančiųjų MEN 2A sindromu nėra, tačiau tarp sergančiųjų Hirschsprungio liga apie 1,5 proc. ligonių gali atsirasti skydliaukės medulinė karcinoma, diagnozuojamas MEN 2A sindromas (13). MEN 2A sindromui būdinga ir odos lichen amiloidozė: dažniausiai tarpumenčio srities odoje atsiranda amiloido sancaupų – niežtinčių pigmentinių papulinių odos pažeidimų (1, 2, 14). Naujausiais duomenimis, tai gana dažnas pažeidimas, nustatomas 9–24 proc. sergančiųjų MEN 2A sindromu (14).

Ligonei N. V. bei kai kuriems jos pirmos eilės giminėms metachroniškai atsirado skydliaukės medulinė karcinoma ir feochromocitoma. Sergantiems MEN 2A sindromu šis endokrininių navikų derinys nustatomas dažniausiai (apie 54 proc. visų MEN 2A sindromo atvejų) (1, 5). Įsidėmėtina, kad tik apie 11 proc. MEN 2A sindromo atvejų nustatomas skydliaukės medulinės karcinomos, feochromocitomos bei pirminio hiperparatiroidizmo būdingas derinys (1, 5). Žymiai rečiau (apie 2 proc.) šis sindromas pasireiškia skydliaukės medulinės karcinomos ir pirminio hiperparatiroidizmo, labai retai (apie 1 proc.) feochromocitomos ir pirminio hiperparatiroidizmo deriniais (1, 5). Taip pat apie 30 proc. pacientų vienintelis MEN 2A sindromo požymis gali būti skydliaukės medulinė karcinoma, apie 2 proc. – feochromocitoma (5). Reti MEN 2A sindromui būdingų navikų deriniai, taip pat vieninteliu naviku pasireiškiantis MEN 2A sindromas gali apsunkinti diagnozės nustatymą.

Dažniausiai sergantiems MEN 2A sindromu blogą ligos prognozę lemia anksti atsirandanti ir metastazuojanti skydliaukės medulinė karcinoma (1, 4, 5, 15), todėl yra dvi pagrindinės šio piktybinio naviko profilaktikos kryptys. Pirmosios esmė: skydliaukės medulinės karcinomos galima išvengti, atrinkus asmenis, paveldėjusius MEN 2A sindromui būdingas c-ret protoonkogeno mutacijas ir, dar neatsiradus šiam navikui, atlikus profilaktinę tiroidektomiją. Tai šiuo metu dažniausiai rekomenduojama profilaktikos kryptis. Profilaktinę tiroidektomiją MEN 2A sindromo paveldėtojams, diagnozę patvirtinus genetiškai, rekomenduojama atlikti vaikams 4–6 gyvenimo metais (1). Ankstyva profilaktinė tiroidektomija pagerino sergančiųjų MEN 2A sindromu išgyvenimo prognozę (1, 2,

11). Antrosios profilaktikos krypties esmė: nustatyti atsiradusius ikivėžinius skydliaukės pokyčius ir (ar) ankstyvąsias skydliaukės medulinės karcinomos stadijas ir tik tada atlikti tiroidektomiją kartu pašalinant ir kaklo limfmazgius (1). Ikivėžiniai skydliaukės C-ląstelių pokyčiai ir (ar) ankstyvosios ikiklinikinės skydliaukės medulinės karcinomos stadijos (*carcinoma in situ*, mikrokarcinomos) diagnozuojamos anksti reguliariai tiriant kalcitonino koncentraciją kraujo plazmoje. Taip galima nustatyti C-ląstelių hiperplaziją – obligatinį ikivėžinį pažeidimą sergantiems MEN 2A sindromu, echoskopiskai nevizualizuojamas skydliaukės medulines mikrokarcinomas ar *carcinoma in situ*. Tačiau, taikant šią profilaktikos kryptį, reikia atlikti didesnės apimties operaciją (šalinami ir kaklo limfmazgiai), didėja skydliaukės medulinės karcinomos metastazių bei naviko ataugimo, taip pat operacinių ir pooperacinių komplikacijų rizika, blogėja gyvenimo prognozė. Be to, retkarčiais galima parinkti klaidingą profilaktikos taktiką: esant klaidingai teigiamų ir klaidingai neigiamų kalcitonino koncentracijos pokyčių. Šis profilaktikos būdas rekomenduojamas tada, kai nėra galimybių atlikti genetinius tyrimus, taip pat pacientams atsisakius profilaktinės tiroidektomijos, nors genetiškai MEN 2A sindromo diagnozė patvirtinta (1).

Ligonei N. V. pirmiausia pašalinome feochromocitomą, tik po to skydliaukės medulinės karcinomos metastazes kaklo limfmazgiuose. Tokia operacijų seka pasirinkta siekiant sumažinti operacijos metu galimos hipertenzinės krizės riziką. Tai visuotinai priimta operacijų seka: vienu metu nustačius skydliaukės medulinę karcinomą ir (ar) jos metastazes bei feochromocitomą, pirmiausia šalinama feochromocitoma (tai apsaugo nuo pavojingų hipertenzinių krizių, susijusių su katecholaminų hipersekrecija operacijos metu), tik po to (kitos operacijos metu) – skydliaukės medulinė karcinoma ar kiti pažeidimai (1–3, 10). Diagnozuavus feochromocitomą, atliekama pažeistos pusės adrenalektomija. Ikioperacinis ligonių paruošimas α -receptorių ir β -receptorių blokatoriais sumažina operacijos metu atsirandančių hipertenzinių krizių riziką (1, 2). Jei feochromocitomos atsiranda bilateraliai, atlikus subtotalinę adrenalektomiją, galima išsaugoti pakankamą steroidinių hormonų sekreciją, išvengti steroidinių hormonų nepakankamumo ir pakaitinio gydymo steroidiniais hormonais (1, 2). Ligoniams, kuriems diagnozuojama skydliaukės medulinė karcinoma, reikia atlikti tiroidektomiją ir kaklo limfadenektomiją. Diagnozuavus pirminį hiperparatiroidizmą, reikia pašalinti tik pažeistas prieskydines liaukas, sveikąsias išsaugoti. Operacijos metu reikia vizualizuoti visas keturias prieskydines liaukas, pašalinti tik pakitusias, o

likusias rekomenduojama pažymėti rentgenokonstrastiniu žymekliu, kad būtų patogiau aptikti, jei tektų operuoti pakartotinai (1).

Apibendrinimas

Dauginių endokrininių navikų sindromo 2A tipas yra reta endokrininė patologija, tačiau šis sindromas jau ne kartą diagnozuotas Lietuvoje. Dabar Lietuvoje nėra galimybių genetiškai pagrįsti MEN 2A sindromo diagnozę. Klinikinėje praktikoje diagnozę nustatyti galima įvertinus MEN 2A sindromui būdingų navikų derinius bei šeiminių anamnezę. Deja, šiais diagnostikos būdais nepavyksta nustatyti sindromo paveldėtojų, kuriuos būtų galima kryptingai stebėti, atlikti būtinus (dažnai labai brangius) endokrininės sistemos tyrimus,

taikyti veiksmingus vėžio profilaktikos būdus. MEN 2A sindromo paveldėtojų atranka, nustatant biocheminius endokrinopatijų žymenis, susijusi su klaidingai teigiamų ir klaidingai neigiamų atsakymų galimybe, dėl to galima įtarti sindromą sveikiems asmenims, ar atvirkščiai, laiku nediagnozuoti ikivėžinių ligų ir (ar) ankstyvųjų vėžio stadijų jau sergantiems. Siekiant pakeisti MEN 2A sindromui būdingų endokrininės sistemos ikinavikinių ligų ir navikų diagnostiką, pagerinti ligonių išgyvenimo prognozę, tikslinga ir Lietuvos klinikinėje praktikoje pradėti taikyti pažangius genetinių tyrimų būdus, padėsiančius ne tik genetiškai pagrįsti MEN 2A sindromo diagnozę, bet ir atrinkti sveikus šio sindromo paveldėtojus, juos kryptingai tirti.

Multiple endocrine neoplasia type 2A

Linus Juodelė, Virgilijus Krasauskas, Algimantas Žindžius, Elona Juozaitytė¹, Juozas Pundzius

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

Key words: multiple endocrine neoplasia syndrome type 2A, c-ret protooncogene, medullary thyroid carcinoma, pheochromocytoma, primary hyperparathyroidism.

Summary. Multiple endocrine neoplasia (MEN) type 2A, or Sipple syndrome, is a rare autosomal dominantly inherited syndrome, which is characterized as combination of medullary thyroid carcinoma, pheochromocytoma, primary hyperparathyroidism, sometimes with rarer inherited disorders like Hirschsprung disease and cutaneous lichen amyloidosis. Syndrome is caused by germinative mutations in c-ret protooncogene, which are typical for different MEN 2 syndromes. We report a clinical case of MEN 2A. A 43-year-old female patient was operated on for pheochromocytoma 7 years after diagnosis and treatment of spread medullary thyroid carcinoma. This is the most common combination of MEN 2A tumors. Diagnosis was based upon clinical data, tumors combinations and analysis of inherited endocrine pathology in first-line relatives. This syndrome has already been diagnosed in Lithuania, but in the last decade after determining the genetic basis of MEN 2 and applying modern genetic examinations in clinical praxis, the strategy of diagnostics and prophylaxis of this syndrome has changed and survival prognosis for patients with this syndrome has improved. Conception of pathogenesis and clinical features of MEN 2A syndrome, genetic selection of inheritors of this syndrome is one more step in early cancer diagnosis, which allows to use cancer prevention measures in time, to apply effective treatment and improve patients' prognosis. Reporting this clinical case of MEN 2A we aimed to pay attention of general practitioners to this rare, but in Lithuania diagnosed too, syndrome and its clinic, diagnostic, and treatment features.

Correspondence to L. Juodelė, Clinic of Surgery, Kaunas University of Medicine, Eivenių 2, 50009 Kaunas, Lithuania
E-mail: juodele@hotmail.com

Literatūra

1. Juodelė L, Juozaitytė E, Žindžius A, Pundzius J. Dauginių endokrininių navikų sindromai. Antrasis tipas. (Multiple endocrine neoplasia syndromes. Second type.) *Medicina (Kaunas)* 2005;41(4):281-94.
2. Peczkowska M, Januszewicz A. Multiple endocrine neoplasia type 2. *Famil Cancer* 2005;4:25-36.
3. Korženiauskas A, Žindžius A, Grudzinskienė D. Siplio sindromas – sudėtinga ir reta endokrininė patologija. (Sipple syndrome – complicated and rare endocrinologic pathology.) *Medicina (Kaunas)* 1994;30:34-6.
4. Raue F, the German MTC/MEN Study Group. German medullary thyroid carcinoma/multiple endocrine neoplasia registry. *Langenbeck's Arch Surg* 1998;383:334-6.
5. Iihara M, Yamashita T, Okamoto T, Kanbe M, Yamazaki K, Egawa S, et al. A nationwide clinical survey of patients with multiple endocrine neoplasia type 2 and familial medullary thyroid carcinoma in Japan. *Jpn J Clin Oncol* 1997;27:128-34.
6. Mulligan LM, Kwok LBJ, Healey CS, Elsdon MJ, Eng C,

- Gardner E, et al. Germ-line mutation of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2a. *Nature* 1993;368:458-60.
7. Donis-Keller H, Dou S, Chi D, Carlson KM, Toshima K, Lairmore TC, et al. Mutation in the RET proto-oncogene are associated with MEN 2a and FMTC. *Hum Mol Genet* 1993; 2:851-6.
 8. Koch ACh. Molecular pathogenesis of MEN 2-associated tumors. *Famil Cancer* 2005;4:3-7.
 9. Charis E, Clayton D, Schuffenecker I, Lenoir G, Cote G, Gagel R, et al. The relationship between specific ret proto-oncogene mutations and disease phenotype in multiple endocrine neoplasia type 2. *JAMA* 1996;276:1575-9.
 10. Machens A, Brauchhoff M, Holzhausen HJ, Thanh PN, Lehnert H, Dralle H. Codon-specific development of pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2. *J Clin Endocrinol Metabol* 2005;90:3999-4003.
 11. Sanso GE, Domene HM, Rudaz MCG, Pusiol E, Mondino AK, Roque M, et al. Very early detection of ret proto-oncogene mutation is crucial for preventive thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2 children. *Cancer* 2002;94:323-30.
 12. Gill JR, Reyes-Mugica M, Iyengar S, Kidd KK, Touloukian J, Smith C, et al. Early presentation of metastatic medullary carcinoma in multiple endocrine neoplasia. Type 2A. *J Pediatr Surg* 1996;129:459-64.
 13. Pakarinen MP, Rintala RJ, Koinusalo A, Heikinen M, Lindahl H, Pukkala E. Increased incidence of medullary thyroid carcinoma in patients treated for Hirschsprung disease. *J Pediatr Surg* 2005;40:1532-34.
 14. Verga U, Fugazzola L, Cambiaghi S, Pritelli Ch, Alessi E, Cortelazzi D, et al. Frequent association between MEN 2A and cutaneous lichen amyloidosis. *Clin Endocr* 2003;59:156-61.
 15. Bachelot A, Lombardo F, Baudin E, Bilart JM, Schlumberger M. Inheritable forms of medullary thyroid carcinoma. *Biochemie* 2002;84:61-6.

Straipsnis gautas 2005 12 07, priimtas 2006 03 10
Received 7 December 2005, accepted 10 March 2006