

Doporučení pro sledování pacientů se syndromem mnohočetné endokrinní neoplazie typu 1 (MEN 1)

AUTOŘI: Jana Ježková¹, Mikuláš Kosák¹, Zdeněk Šumník²

1 – Interní klinika 1. LF UK a ÚVN, Praha

2 – Pediatrická klinika 2. LF UK a FNMH, Praha

Recenzenti: členové výboru ČES

Úvod

MEN 1 syndrom je vzácné autozomálně dominantně dědičné onemocnění způsobené patogenní variantou genu *MEN 1* a charakterizované predispozicí ke vzniku nádorů příštítných tělísek, adenohypofýzy či enteropankreatických neuroendokrinních tumorů. Tento doporučený postup vychází z doporučení vypracovaných mezinárodními odborníky a analýzou dostupné literatury vztahující se k tématice syndromu MEN 1 (viz přehled literatury).

Etiologie MEN 1

Gen *MEN 1* kóduje protein menin, ubiquitárně exprimovaný jaderný protein, který představuje klíčový regulátor transkripce, buněčného cyklu a genomové stability. Menin koordinuje expresi genů odpovědných za proliferaci, diferenciaci a nádorovou supresi. Ztráta funkce meninu proto vede k deregulaci buněčného růstu a vzniku nádorů charakteristických pro MEN 1.

Riziko vzniku nádorů stoupá až po ztrátě funkce obou kopií *MEN 1* genu – pacient dědí patogenní variantu pouze jedné alely, nicméně během života dojde v buňkách cílové tkáně k somatické inaktivaci druhé, původně normální alely.

Prevalence MEN 1 syndromu je asi 2 na 100 000 obyvatel.

Tabulka 1: Diagnostická kritéria MEN 1

Výskyt 2 nebo více tumorů typických pro MEN 1 syndrom (tj. adenomy příštítných tělísek, gastroenteropankreatické NETy, pituitární neuroendokrinní tumory).
Přítomnost tumoru typického pro MEN 1 u prvostupňových příbuzných jedinců s klinickou manifestací (fenotypem) MEN 1 syndromu.
Průkaz patogenní varianty <i>MEN 1</i> genu u asymptomatických jedinců.

Kromě výše uvedených typických nádorů se u jedinců s MEN 1 častěji vyskytují neuroendokrinní tumory thymu a plic, adenomy nadledvin, lipomy, angiofibromy, angiomyolipomy či míšní ependymomy.

Tabulka 2: Přehled výskytu jednotlivých typů tumorů u syndromu MEN 1

MEN 1	Přibližný výskyt
Nádor parathyreoidey	90 %
Duodenopankreatické tumory	30–80 %
Gastrinom	40 %
Insulinom	10 %
Afunkční a PPom	22–80 %
Glukagonom	< 1 %
VIPom	< 1 %
PitNETy	30–50 %
Prolaktinomy	45–80 %
Adenomy produkující STH	< 10 %
Adenomy produkující ACTH	< 5 %
Afunkční PitNETy	15–45 %
Další tumory	
Nádory kůry nadledvin	40 %
Adrenokortikální adenom	90 %
Adrenokortikální karcinom	1 %
Feochromocytom	< 1 %
Bronchopulmonální NET	5–30 %
NET thymu	< 10 %
Gastrointestinální NET	10 %
Lipomy	30 %
Angiofibromy	85 %
Kolagenomy	70 %
Meningeomy	< 10 %

PPom – nádor produkující pankreatický polypeptid, nadbytek pankreatického polypeptidu (PP) nevyvolává žádný specifický hormonální či metabolický syndrom.

VIPom – nádor produkující vazoaktivní intestinální peptid.

PitNETy – pituitární neuroendokrinní tumory.

STH – somatotropní hormon.

ACTH – adrenokortikotropní hormon.

NET – neuroendokrinní tumor.

Většinou se jedná o nádory benigní nebo nádory s nižším metastatickým potenciálem, které mohou způsobovat klinicky manifestní hyperfunkci postižených žláz. Gastrinomy a atypické neuroendokrinní tumory plic mají vysoký maligní potenciál (více než 50 % přechází v maligní formu).

Indikace vyšetření *MEN 1* genu

Vyšetření indikuje klinický genetik na základě doporučení endokrinologa v níže uvedených indikacích.

Tabulka 3: Indikace pro genetické vyšetření s podezřením na *MEN 1*

1.	Jedinci s typickým fenotypem (minimálně 2 nádory typické pro <i>MEN 1</i> , tj. adenomy příštítných tělísek, gastroenteropankreatické NETy, pituitární neuroendokrinní tumory).
2.	Jedinci se suspekci na možný <i>MEN 1</i>: Primární hyperparatyreóza: rozvoj před 30. rokem věku, polyglandulární forma hyperparatyreózy, rodinná anamnéza primární hyperparatyreózy či jiných možných projevů <i>MEN 1</i>. Pankreatický NET: vícečetné pankreatické NETy či sporadický pankreatický NET vzniklý před 40. rokem věku. PitNET: Genetické vyšetření by mělo být provedeno u jedinců s PitNETem vzniklým před 19. rokem věku. Genetické vyšetření má být zváženo při funkčním PitNETu vzniklým před 30. rokem věku (s výjimkou mikroprolaktinomu u žen) či při afunkčním PitNETu > 10 mm u jedinců do 30. roku věku. Jedinci s atypickou manifestací <i>MEN 1</i> (výskyt 2 nádorů asociovaných s <i>MEN 1</i> – viz Tabulka 2). Jedinci s NET thymu nebo gastrinomem bez ohledu na věk.
3.	Prvostupňoví příbuzní jedinců s prokázanou patogenní variantou <i>MEN 1</i> genu, klinickou manifestací <i>MEN 1</i> .

Genetické vyšetření prvostupňových příbuzných pacientů s *MEN 1* s prokázanou patogenní variantou má předcházet vyšetření biochemickému. Pokud není přenos mutace prokázán, nemá další diagnostika směřem k *MEN 1* smysl.

Nález patogenní varianty v *MEN 1* genu znamená automaticky potvrzení diagnózy *MEN 1*. U 10–30 % jedinců s jasnou klinickou manifestací *MEN 1* rutinní genetické vyšetření neodhalí příčinnou mutaci. Proto by při jednoznačném klinickém podezření mělo být provedeno další genetické testování, a to buď vyšetřením panelu dalších genů (*CDK*, *CaSR*, *GNA11*, *AP2S1*, *CDC73*, *RET*, *MAX* či *AIP*) nebo v poslední době stále rozšířenější metodou celoxomového / celogenomového sekvenování. Tyto metody odhalí mutaci až u 50 % původně negativních případů a jsou klíčové pro rozlišení skutečně *MEN 1*-negativních pacientů, u nichž má onemocnění odlišný, pomalejší průběh. Korelace mezi genotypem a fenotypem je v případě *MEN 1* nízká, a to včetně familiárního výskytu.

Pravidelný screening osob s prokázaným *MEN 1* syndromem

Rozsah a načasování pravidelného screeningu by měl zohlednit klinický stav a preference pacienta.

Pravidelný screening k časnému zachycení *MEN 1* asociovaných nádorů má být prováděn:

1. u osob s geneticky prokázaným *MEN 1* syndromem bez ohledu na přítomnost klinické manifestace
2. u osob s jasnou klinickou manifestací (fenotypem) *MEN 1* syndromu bez prokázané patogenní varianty *MEN 1* genu
3. u symptomatických prvostupňových příbuzných osob s fenotypem *MEN 1* syndromu bez prokázané patogenní varianty *MEN 1* genu

U asymptomatických prvostupňových příbuzných jedinců s jasným fenotypem *MEN 1* syndromu bez prokázané patogenní varianty *MEN 1* genu by měl být screening individuálně zvážen. Racionálním se jeví každoroční biochemický screening primární hyperparatyreózy, která je nejčastější primomanifestací *MEN 1* a projevuje se do 40–50 let věku.

Screening tumorů u osob s prokázaným MEN 1 syndromem

Tabulka 4: Doporučení ČES ČLS JEP pro screening nádorů asociovaných s MEN 1.

Diagnóza	Věk pro zahájení screeningu	Biochemický screening (každoročně)	Zobrazovací vyšetření (interval)
Primární hyperparatyreóza	10	Kalcemie (korig. Ca na albumin či ionizované Ca)	Žádné
Pituitární neuroendokrinní tumory	15	Prolaktin, IGF-1	MR hypofýzy každých 3–5 let
Tumor nadledviny	10–15	Žádný	MR nadledvin každé 2–3 roky
NET hrudníku	20–25	Žádný	CT hrudníku každých 3–5 let
Duodenopankreatické neuroendokrinní tumory			
Afunkční pankreatické NETy	10	Žádný	MR pankreatu každé 2–3 roky
Gastrinom	18	Gastrin	Žádné
Inzulinom	5	Žádný (aktivní pátrání po klinických projevech hypoglykemie)	Žádné

Nezbytnou součástí screeningu je pečlivé klinické vyšetření prováděné 1x ročně.

Příštítná tělíska – primární hyperparatyreóza

Screening primární hyperparatyreózy se provádí jednou ročně stanovením hladiny sérového kalcia (přesněji kalcia korigovaného na albumin či ionizovaného kalcia). U dětí je doporučeno zahájit screening v 10 letech věku a sérové kalcium stanovovat v intervalu 1–3 let.

Duodenopankreatické neuroendokrinní nádory

Biochemický screening pankreatických neuroendokrinních nádorů se provádí jednou ročně stanovením hladiny gastrinu nalačno, bez blokátorů protonové pumpy. V rámci screeningu inzulinomu je doporučeno pečlivě pátrat po příznacích hypoglykemie, a to již v dětském věku (od 5. roku života). Biochemické vyšetření možné nadprodukce jiných hormonů se provádí (dle dostupnosti) pouze při klinickém podezření.

Z hlediska zobrazovacích metod je metodou první volby pro screening gastropankreatických NETů magnetická rezonance. Další zobrazovací metody jako endosonografie nebo ⁶⁸Gallium PET/CT jsou vyhrazeny především ke zhodnocení rozsahu nálezu již dříve diagnostikovaných/známých lézí např. v rámci předoperačního vyšetření nebo pokud nálezy/výsledky ovlivní management onemocnění. V rámci MR vyšetření má být zhodnocen nález na pankreatu i v oblasti nadledvin. Při negativním nálezu na MR je provedení dalšího vyšetření doporučeno s odstupem 2–3 let.

MR břicha má být zahájeno ve věku 10 let.

Pituitární neuroendokrinní nádory

Biochemický screening 1x ročně. Součástí vyšetření má být stanovení IGF-1 a prolaktinu. Vyšetření dalších hypofyzárních hormonů včetně event. dynamických testů indikujeme jen při klinickém podezření na nadprodukcí jiných hypofyzárních hormonů či hypopituitarismus. Biochemický screening zahajujeme ve věku 10 let.

Zobrazení hypofýzy pomocí magnetické rezonance je doporučeno v intervalu 3–5 let. Vzhledem k nutnosti opakovaných zobrazení (celoživotně) je akceptovatelnou variantou provádění nekontrastního vyšetření s doplněním kontrastního vyšetření při klinickém/biochemickém podezření na hypofyzární adenom.

Screening PitNETů pomocí MR doporučujeme zahájit v 15 letech. Při negativním nálezu na MR (adenom hypofýzy nebyl prokázán) lze při dosažení věku 75 let screening – provádění MR přerušit.

Neuroendokrinní nádory hrudníku

Screening pomocí CT hrudníku je doporučeno zahájit ve 20–25 letech a provádět v intervalu 3–5 let. Vstupně je vhodné standardní CT vyšetření, při následných, pravidelných kontrolách low-dose CT ke snížení radiační zátěže.

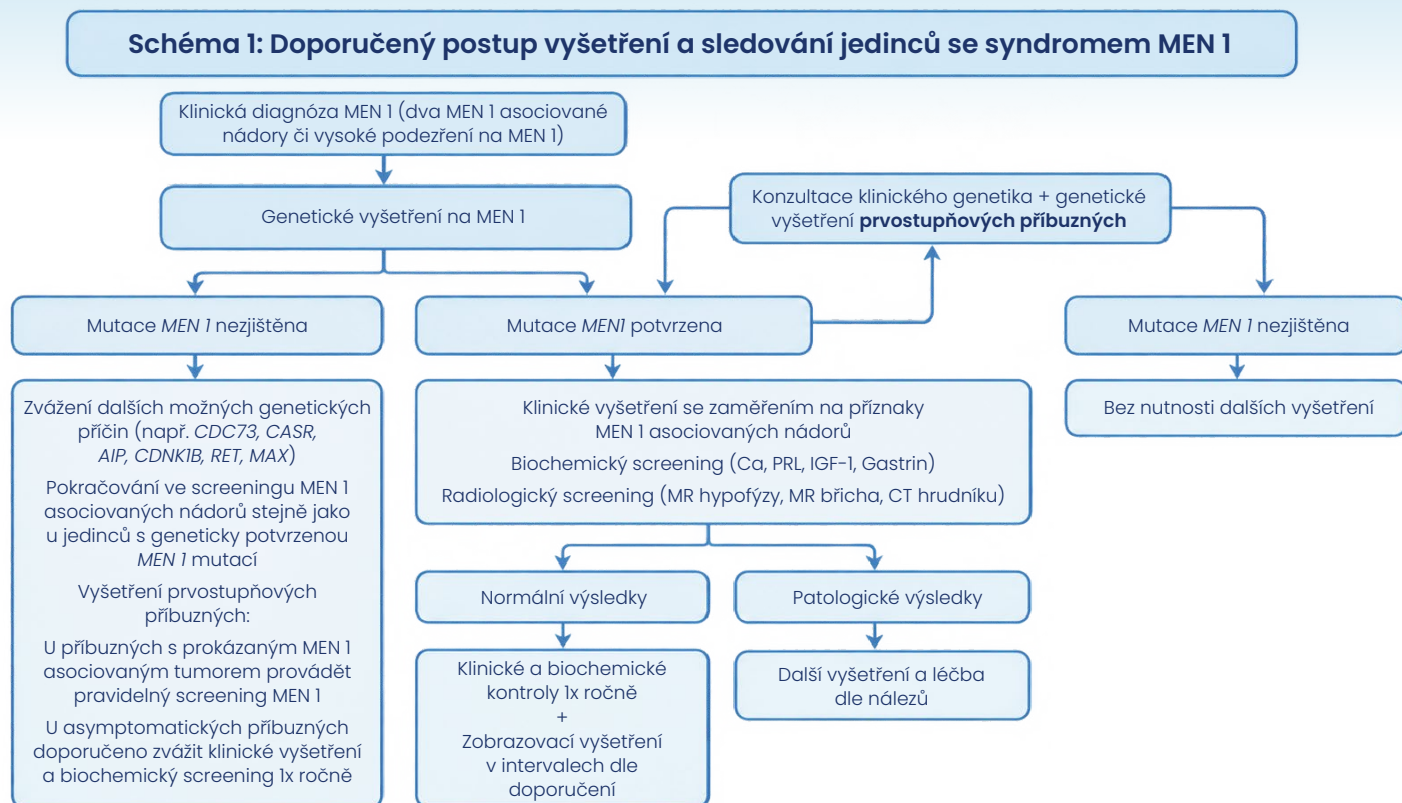
Nádory nadledvin

Screening nádorů nadledvin má být prováděn v rámci screeningu NETů pankreatu pomocí MR. Při nálezu nádoru nadledviny má být provedeno klinické a biochemické vyšetření k vyloučení hormonální aktivity nádoru. Dle rozhodnutí radiologa může být vhodné doplnit případně specifické vyšetření nadledvin, např. nativní CT. Na základě morfologických charakteristik tumoru a výsledků endokrinologického vyšetření je rozhodnuto o dalším postupu.

Karcinom prsu

U žen s MEN 1 syndromem doporučujeme screening karcinomu prsu od věku 40 let. Hrazení vyšetření z prostředků ZP před 45. rokem věku je upraveno dle aktuálních úhradových podmínek.

Doporučený postup vyšetření a sledování jedinců se syndromem MEN 1 je znázorněn ve schématu 1.



Upraveno podle: Brandt ML et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN 1): recommendations and guidelines for best practice. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2025 Aug;13(8):699–721.

Literatura:

1. Brandt ML, Pieterman CRC, English KA, Lines KE, Shariq OA, Marini F, Cuny T, Lewis MA, Stratakis CA, Perrier ND, Waguespack SG, Castinetti F, Valk GD, Thakker RV; Delphi Expert Panel. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): recommendations and guidelines for best practice. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2025 Aug;13(8):699–721. doi: 10.1016/S2213-8587(25)00119-6. Epub 2025 Jun 13. Erratum in: *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2025 Nov;13(11):e14.
2. Papalou O, Korbonits M. New directions in MEN1 management: navigating the new clinical practice guidelines. *Eur J Endocrinol.* 2025 Nov 26;193(6):R71–R82.
3. Wasserman JD, Schneider KW, Achatz MI, Nakano Y, Zellek K, Gallinger B, Bauer AJ, Beckett KD, Wassner AJ, Raiti L, Doria AS, States LJ, Stratakis CA, Brodeur GM, Diller LR, Kamihara J, Malkin D, Pajtler KW, Tamura C, Villani A, Widjaja E, Das A, Rednam SP. Updated Recommendations for Pediatric Surveillance in Hereditary Endocrine Neoplasia Syndromes: Multiple Endocrine Neoplasias, Hyperparathyroidism–Jaw Tumor Syndrome, and Carney Complex. *Clin Cancer Res.* 2025 Sep 2;31(17):3628–3637. Recommendations for Pediatric Surveillance in Hereditary Endocrine Neoplasia Syndromes: Multiple Endocrine Neoplasias, Hyperparathyroidism–Jaw Tumor Syndrome, and Carney Complex. *Clin Cancer Res.* 2025 Sep 2;31(17):3628–3637.

CZ-NONT-00316