

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



AUTOŘI:

Jana Ježková, III. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Mikuláš Kosák, Interní klinika 1. LF UK a ÚVN, Praha

RECENZENTI:

Filip Gabalec, IV. interní hematologická klinika, LF UK a FN Hradec Králové

Členové výboru ČES

Úvod

MEN 1 syndrom je vzácné autozomálně dominantně dědičné onemocnění způsobené patogenní variantou genu *MEN1* a charakterizované predispozicí ke vzniku nádorů příštítných tělísek, adenohypofýzy či enteropankreatických neuroendokrinních tumorů. Diagnostická kritéria MEN 1 jsou uvedena v tab. 1. Prevalence MEN 1 syndromu je asi 2 na 100 000 obyvatel.

Kromě výše uvedených typických nádorů se u jedinců s MEN 1 častěji vyskytují následující nádory: neuroendokrinní tumory thymu a plic, adenomy nadledvin, lipomy, angiofibromy, angiomyolipomy či míšní ependymomy. Přehled výskytu jednotlivých typů tumorů je uveden v tab. 2.

Většinou se jedná o nádory benigní, které způsobují klinicky manifestní hyperfunkci postižených žláz. Gastrinomy a atypické karcinoidy plic mají vysoký maligní potenciál (více než 50% přechází v maligní formu).

Tento doporučený postup vychází z doporučení vypracovaných mezinárodními odborníky a analýzou dostupné literatury vztahující se k tématice syndromu MEN 1.

Indikace vyšetření *MEN1* genu

Vyšetření indikuje klinický genetik na základě doporučení endokrinologa.

Genetické vyšetření má být provedeno (tab. 3):

- u jedinců s typickým fenotypem (minimálně 2 nádory typické pro MEN 1 syndrom),
- u jedinců se suspekci na možný MEN 1 (primární hyperparthyreóza před 30. rokem věku, vícečetné adenomy příštítných tělísek, gastrinomy, vícečetné pankreatické neuroendokrinní tumory),
- u prvostupňových příbuzných (symptomatických i asymptomatických) jedinců s geneticky prokázaným MEN 1 syndromem. Vzhledem k tomu, že se onemocnění může manifestovat již v dětství, mělo by být provedeno co nejčasněji.

Genetické vyšetření příbuzných pacientů s MEN 1 s prokázanou patogenní variantou má předcházet vyšetření biochemickému či pomocí zobrazovacích metod na možnou manifestaci MEN 1, protože pokud není přenos mutace prokázán, nemají tato vyšetření smysl.

Nález kauzální mutace v *MEN1* genu je potvrzením diagnózy MEN 1. U 5-25% jedinců s jasnou klinickou manifestací MEN 1 rutinní screening genu neodhalí příčinou mutaci. Syndrom zde může být způsoben mutacemi v regulačních oblastech genu, v intronech, nebo jsou přítomny velké delece, přeskupení aj., případně se může jednat o fenokopie syndromu MEN 1, kdy příčinné mutace jsou v jiných genech. „Negativní“ výsledek molekulárně genetického vyšetření *MEN1* genu je v těchto případech neinformativní a nevylučuje syndrom MEN 1.

Korelace mezi genotypem a fenotypem je v případě MEN 1 nízká, a to včetně familiárního výskytu.

Pravidelný screening jedinců s 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:

- u jedinců s klinickou manifestací a geneticky prokázaným MEN 1 syndromem,
- u jedinců s geneticky prokázaným MEN 1 syndromem bez dosud prokázané klinické manifestace,
- u jedinců s jasnou klinickou manifestací (fenotypem) MEN 1 syndromu bez prokázané patogenní varianty *MEN1* genu.

U prvostupňových příbuzných jedinců s jasným fenotypem MEN 1 syndromu bez prokázané patogenní varianty *MEN1* genu, u kterých dojde ke klinické manifestaci MEN 1 syndromu, je doporučeno provádět pravidelný screening jako u jedinců s geneticky potvrzenou mutací.

U prvostupňových příbuzných jedinců s jasným fenotypem MEN 1 syndromu bez prokázané patogenní varianty *MEN1* genu by měl být screening zvážen. Možnost vzniku tumorů v rámci MEN 1 syndromu je nutné s prvostup-

ňovými příbuznými prodiskutovat a zvážit přínos i rizika pravidelného screeningu. Rozsah screeningu záleží na individuální domluvě. Racionálním se jeví každoroční biochemický screening primární hyperparathyreózy, která je nejčastější primomanifestací MEN 1 a projevuje se do 40-50 let věku.

Screening na nádory asociované s MEN 1 syndromem

Doporučení pro screening včetně věku, ve kterém má být zahájen, je stručně uveden v tab. 4. Podrobnosti jsou uvedeny v následujícím textu.

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

Příštítná tělíska - primární hyperparathyreóza

Screening primární hyperparathyreózy se provádí jednou ročně stanovením hladiny sérového kalcia a hladiny parathormonu.

Pankreatické neuroendokrinní nádory

Biochemický screening pankreatických neuroendokrinních nádorů se provádí jednou ročně. Rozsah je limitován dostupností laboratorních metod. Jednotlivé analyty se stanovují z odběru provedeného nalačno. Dle dostupnosti se doporučuje stanovit plasmatické koncentrace: gastrinu, glukagonu, vasoaktivního intestinálního polypeptidu (VIP), pankreatického polypeptidu (PP), chromograninu A a inzulínu společně s glykemií.

Pozn.:

1. Gastrin a chromogranin jsou vysoké při léčbě inhibitory protonové pumpy (IPP).
2. Stanovení VIP, PP a glukagonu není v současné době v ČR rutinně dostupné.

Pro optimální screening pankreatického NET zobrazovacími metodami neexistuje všeobecně akceptované doporučení. Ze zobrazovacích metod se doporučuje magnetická rezonance, výpočetní tomografie či endosonografie. Vzhledem k předpokládané nutnosti provádění pravidelného zobrazovacího vyšetření, které by vedlo k výrazné radiační zátěži, doporučujeme preferenčně volit magnetickou rezonanci před CT. S ohledem na invazivní charakter endosonografie, jejíž spolehlivost je ovlivněná zkušeností vyšetřujícího, se doporučuje volit endosonografii spíše jako metodu druhé volby např. při nejasném nálezu na MR či CT nebo před zvažovaným operačním řešením. Zobrazovací vyšetření pankreatu by mělo být prováděno v intervalu 1-2 let u dospělých a 2 let u dětí.

Nádory (adenomy) hypofýzy

Biochemický screening 1x ročně. Součástí vyšetření má být stanovení IGF-1 a prolaktinu. Vyšetření dalších hypofyzárních hormonů včetně event. dynamických testů jen při klinickém podezření na nadprodukcii jiných hypofyzárních hormonů.

Zobrazení hypofýzy pomocí magnetické rezonance 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.

Neuroendokrinní nádory plic, thymu a žaludku

Biochemický screening stanovením odpadů kyseliny 5-hydroxyindolové či chromograninu A není v této indikaci přínosný.

Screening pomocí CT hrudníku (vzhledem k radiační zátěži preferenčně low-dose CT) event. MR hrudníku se doporučuje provádět v intervalu 2 let.

Odběr gastrinu má být prováděn jedenkrát ročně. U pacientů s hypergastrinemií je doporučeno provádět gastroskopii s event. biopsií v intervalu 3 let s cílem prokázat vředovou chorobu nebo přítomnost žaludečního karcinoidu (Cave IPP).

Nádory nadledvin

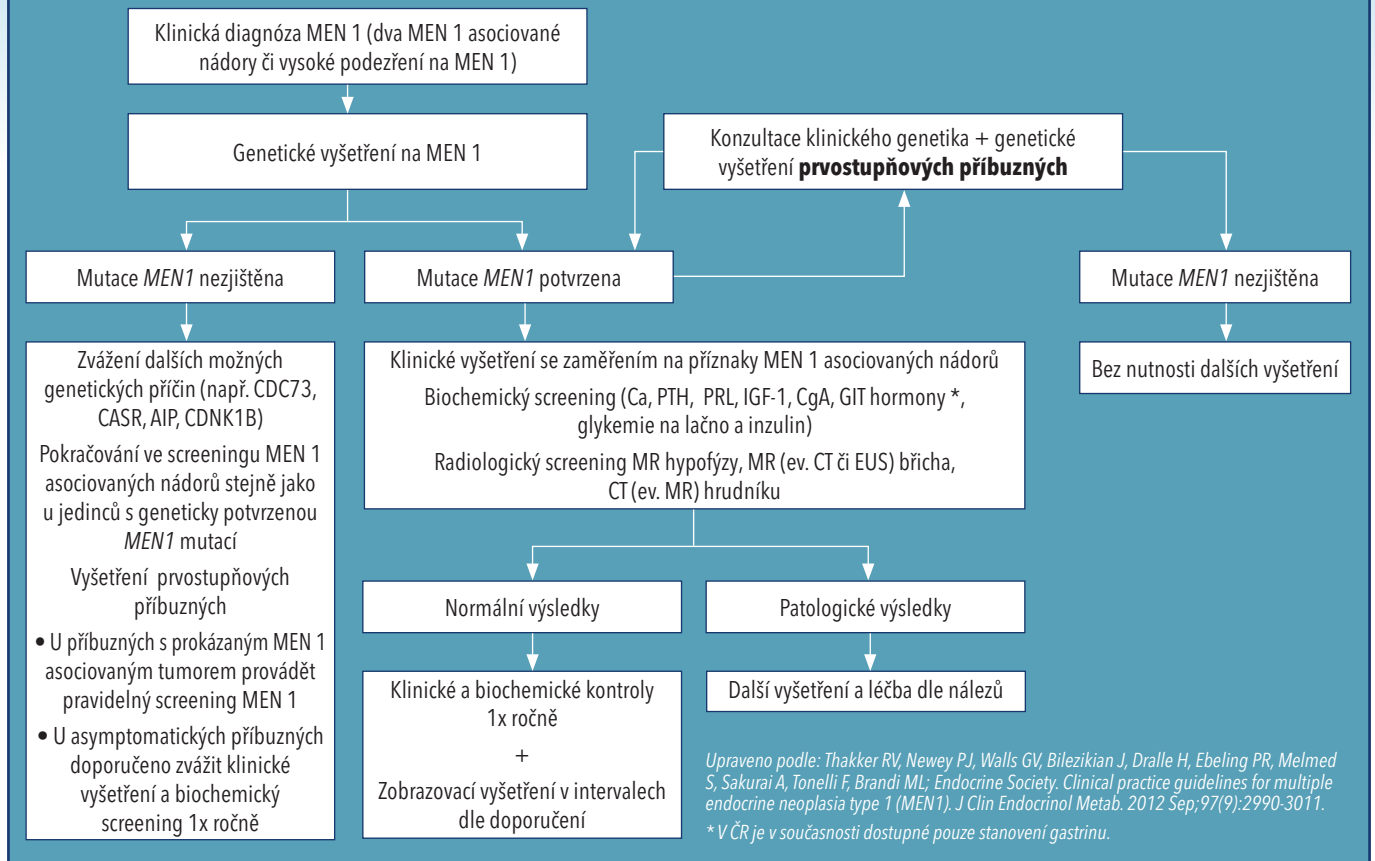
Screening nádorů nadledvin by měl být prováděn v intervalu 2 let pomocí MR či CT. S ohledem na radiační zátěž se jako racionální postup jeví provedení vyšetření MR nadledvin společně s MR pankreatu. Při nálezu nádoru nadledviny by mělo být provedeno klinické a biochemické vyšetření k vyloučení hormonální aktivity nádoru. Při zjištění nádoru nadledviny by mělo proběhnout podrobné zhodnocení radiologem k posouzení jeho charakteristik a dle toho zvolit další postup. Při zjištění nádoru na MR může být nutné doplnění CT vyšetření (nativně a po podání kontrastní látky) ke specifikaci povahy expanze.

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

Tabulka 1: Diagnostická kritéria MEN 1

Výskyt 2 nebo více tumorů typických pro MEN 1 syndrom (tj. adenomy příštítných tělísek, gastroenteropankreatické NETy, adenomy hypofýzy)
Přítomnost tumoru typického pro MEN 1 u prvostupňových příbuzných jedinců s klinickou manifestací (fenotypem) MEN 1 syndromu
Průkaz patogenní varianty <i>MEN1</i> genu u asymptomatických jedinců

Schéma 1: Doporučený postup vyšetření a sledování jedinců se syndromem MEN 1



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

MEN 1	Přibližný výskyt
Nádor parathyreoidey	90 %
Enteropankreatické tumory	30-70 %
Gastrinom	40 %
Insulinom	10 %
Afunkční a Ppom	22-55 %
Glukagonom	< 1 %
VIPom	< 1 %
Hypofyzární adenomy	30-40 %
Prolaktinom	20 %
Adenom produkující STH	10 %
Adenom produkující ACTH	< 5 %
Afunkční adenom	< 5 %
Další tumory	
Nádor kůry nadledvin	40 %
Feochromocytom	< 1 %
Bronchopulmonální NET	2 %
NET thymu	2 %
Gastrointestinální NET	10 %
Lipom	30 %
Angiofibrom	85 %
Kolagenom	70 %
Meningeom	8 %

Tabulka 3: Indikace vyšetření *MEN1* genu

Jedinci s typickým fenotypem (minimálně 2 nádory typické pro MEN 1 syndrom, tj. adenomy příštítných tělísek, gastroenteropankreatické NETy, adenomy hypofýzy)
Jedinci se suspekci na možný MEN 1 (primární hyperparathyreóza před 30. rokem věku, vícečetné adenomy příštítných tělísek, gastrinomy, vícečetné pankreatické neuroendokrinní tumory)
Prvostupňoví příbuzní jedinců s prokázanou patogenní variantou <i>MEN1</i> genu

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 hyperparathyreóza	8	Kalcemie, PTH	Žádné
Gastrinom	20	Gastrin	Žádné
Insulinom	5	Glykemie, inzulin (u dospělých jedinců ¹)	Žádné
Ostatní pankreatické NET	10	Chromogranin A	MR pankreatu každé 1-2 roky
Adenom hypofýzy	5	Prolaktin, IGF-1	MR hypofýzy každých 3-5 let
Tumor nadledviny	10	Žádný	MR nadledvin každé 2 roky
Karcinoid thymu či bronchu	20	Žádný	CT (low - dose), ev. MR hrudníku každé 2 roky

Upraveno podle Kamilaris CDC, Stratakis CA. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1): An Update and the Significance of Early Genetic and Clinical Diagnosis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Jun 11

¹ U dětí je indikované stanovení glykemie a IRI pouze u symptomatických pacientů (v rámci odběru kritického vzorku odebraného při hypoglykémii), u dospělých je suspektní nález glykemie nalačno < 3,0 mmol/l společně s hladinou inzulinu ≥ 3 mIU/l (20,8 pmol/l) a vyžaduje další vyšetření.

Literatura:

Kamilaris CDC, Stratakis CA. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1): An Update and the Significance of Early Genetic and Clinical Diagnosis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Jun 11;10:339. doi: 10.3389/fendo.2019.00339. eCollection 2019.

Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, Bilezikian J, Dralle H, Ebeling PR, Melmed S, Sakurai A, Tonelli F, Brandi ML; Endocrine Society. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Sep;97(9):2990-3011. doi: 10.1210/jc.2012-1230. Epub 2012 Jun 20.

Challis BG, Casey RT, Grossman A, Newell-Price J, Newey P, Thakker RV. What is the appropriate management of nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumours disclosed on screening in adult patients with multiple endocrine neoplasia type 1? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019 Dec;91(6):708-715. doi: 10.1111/cen.14094. Epub 2019 Oct 1.

