

Tyypin 1 multippleli endokriininen neoplasia eli MEN 1 -oireyhtymä

Tyypin 1 multippleli endokriininen neoplasia eli MEN 1 -oireyhtymä on harvinainen monikasvainoireyhtymä. Se johtuu meniiniä tuottavan kasvunrajoitegeenin mutaatioista. Kasvaimia todetaan tyypillisesti lisäkilpirauhasissa, aivolisäkkeessä, lisämunuaisissa, haimassa, pohjukaissuolessa, mahalaukussa, kateenkorvassa ja keuhkoissa. Kasvaimet käyttäytyvät useimmiten hyvänlaatuisesti, mutta ne voivat aiheuttaa hormonaalisia oireita. Potilaalla tulee olla vähintään 2–3 mainituista kasvaimista, jotta MEN 1 -diagnoosi voidaan tehdä. Kliininen diagnoosi on aina syytä varmistaa geenitestillä. MEN 1 -oireyhtymä periytyy autosomissa valitsevasti, joten ensimmäisen asteen sukulaisilla geenivirheen todennäköisyys on 50 %. Tämän takia potilaan sukulaiset on syytä ohjata perinnöllisyyspoliklinikkaan; geenivirheen kantajat ohjataan edelleen lisätutkimuksiin. Oireyhtymän fenotyyppi muuttuu ajan kuluessa, ja siksi potilaita on seurattava säännöllisesti. Tiedetyt MEN 1 -kasvaimet ovat neuroendokriinisia tuumoreita (NET), jotka voivat käyttäytyä pahanlaatuisesti. Nämä kasvaimet aiheuttavat nykyisin suurimman osan potilaiden sairastavuudesta ja kuolleisuudesta. Oireyhtymään liittyvien kasvaimien varhainen toteaminen ja hoito parantavat ennustetta.

MEN 1 -oireyhtymän eli harvinaisen tyypin 1 umpirauhasten monikasvainoireyhtymän (OMIM-tietokannassa nro 131100) syynä on meniiniä koodaavan kasvunrajoitegeenin mutaatio kromosomissa 11q13 (Chandra-sekharappa ym. 1997). Oireyhtymään liittyy

tyypillisesti tiettyjen umpieritysrauhasten kasvaimia (**TAULUKKO 1**). MEN 1 -oireyhtymän esiintyvyys on 2–10 tapausta 100 000:ta henkeä kohden. Suomessa on yli 20 sukua, joissa esiintyy *MEN1*-geenin mutaatioita. Suurin esiintyvyyssryväs näyttäisi olevan Pohjois-Suomessa (Ebeling ym. 2004, Vierimaa ym. 2007). Maailmanlaajuisesti oireyhtymän esiintyvyys ei näytä vaihtelevan sukupuolen, rodun tai maantieteellisen alueen mukaan.

MEN 1 -oireyhtymän periytyvyys ja fenotyyppi

MEN1-geeni tuottaa 610 aminohappoa käsittävän meniini proteiinin, jonka toimintaa ei vielä tunneta tarkasti. Kyseessä näyttää kuitenkin olevan tuman säätelyproteiini,

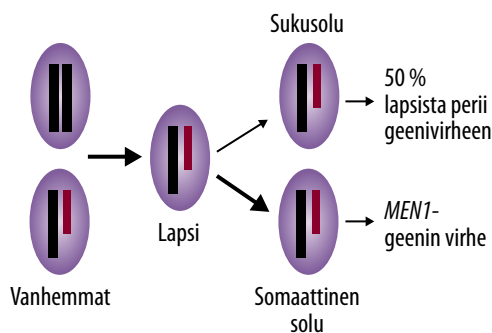
TAULUKKO 1. MEN 1 -oireyhtymään liittyvät kasvaimet ja niiden esiintyvyydet.

Kasvain	Esiintyvyys
Lisäkilpirauhasten kasvaimet	95–100 %
Haiman ja pohjukaissuolen NET	80–100 %
Aivolisäkekasvain	50–65 %
Lisämunuaiskasvain	25–40 %
Muu NET	
– Mahalaukun tyypin 2 NET*	7–35 %
– Kateenkorvan NET	0–8 %
– Keuhkojen NET	0–8 %
Muut kasvaimet	
– Ihokasvaimet	70–80 %
– Keskushermostokasvain	0–8 %
– Sileälihaskasvaimet	1–7 %
– Kilpirauhasen kasvaimet	0–10 %

*kun potilaalla on myös ZES



= Toimitus suosittelee erityisesti opiskelijoille



KUVA 1. Familiaalinen MEN 1 -oireyhtymä. Geenivirhe on itusolusarjan ja somaattisten solun perimässä. Geenivirhe ilmenee kantajan kaikissa somaattisissa soluissa. Lapsista 50 % perii geenivirheen.

joka osallistuu yhteistyössä monien muiden tumaproteiinien kanssa DNA:n transkription, genomien vakauden ja solun proliferaation säätelyyn (Wu ym. 2011).

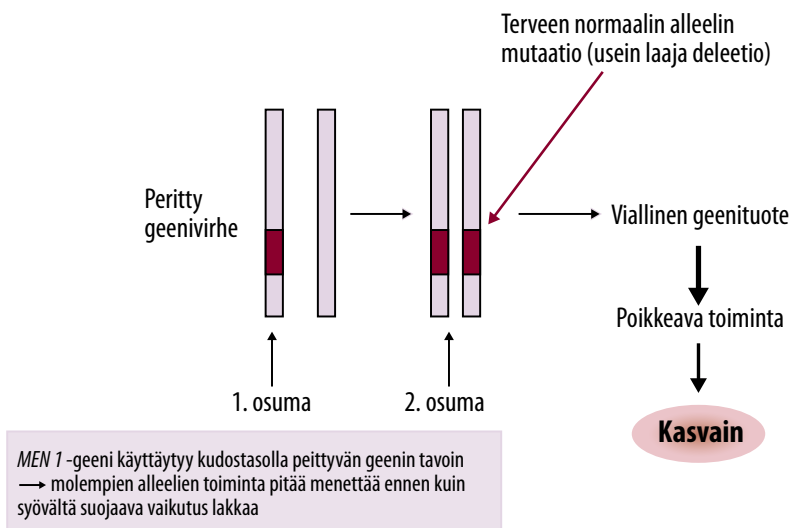
Tähän mennessä on kuvattu yli 1300 *MEN1*-geenin mutaatiota (Lemos ja Thakker 2008). Mutaatioiden seurauksena syntyy rakenteeltaan tyypistynyt proteiini tai proteiinia ei tuoteta lainkaan (Thakker 2010). *MEN1*-oireyhtymän aiheuttava geenivirhe saattaa olla peritty (familiaalinen), tai se on voinut syntyä uutena mutaationa (joka voi periytyä).

Geenivirhe periytyy autosomissa vallitsevasti sekä miehen että naisen kautta. *MEN1*-mutaation kantaja perii geenivirheen itusolulinjaansa joko isältään tai äidiltään (KUVA 1).

Vaikka henkilö on perinyt *MEN1*-geenin virheen itusolulinjaansa (KUVA 1), kasvaimen syntyminen on mahdollista vasta sen jälkeen, kun myös *MEN1*-geeniparin toinen, alun perin normaali alleeli vaurioituu jonkun myöhemmän sporadisen tapahtuman johdosta (Thakker 2010) (KUVA 2).

Geneettinen sairastumisalttius johtaa lähes aina vähintään biokemiallisesti ja yleensä myös kliinisesti todettavaan *MEN1*-fenotyyppiin (Burgess 2010), joka määräytyy potilaan iän mukaan (viidestä vuodesta aina 80 vuoden ikään asti). Sairaudelle tyypillinen taudinkuva todetaan 20-vuotiaana 50 %:lla ja 40 vuoden iässä 90 %:lla geenivirheen kantajista. Lähes kaikilla oireyhtymä on ilmentynyt viimeistään 60-vuotiaana (Thakker 2010).

MEN1-oireyhtymässä genotyypin ja fenotyypin välillä ei ole selkeitä korrelaatioita. Saman suvun jäsenillä ja jopa identtisillä kaksoilla taudinkuva voi olla erilainen (Thakker 2010). Onkin ilmeistä, että potilaan kasvainkehitystä säätelevät myös monet muut geenit, epigeneettiset muutokset ja ulkoiset tapahtumat (Karhu ja Aaltonen 2007).



MEN1-geeni käyttäytyy kudostasolla peittyvän geenin tavoin → molempien alleelien toiminta pitää menettää ennen kuin syövältä suojaava vaikutus lakkaa

TAULUKKO 2. Erityistutkimuksia MEN1-potilailla

Oireyhtymä/ löydös	Oireet ja löydökset	Tutkimusohjelma
Insuliinooma	Neuroglykopenian oireet: – tajunnan häiriöt, sekavuus, näköhäiriöt, kouristelut Sympaattisen hermoston liikatoiminta: – väsymys, hikoilu, vapina, palpitaatiot, nälän tunne Painon nousu	72 tunnin paastokoe ja sen aikana otettavat tutkimukset plasmasta tai seerumista ja niiden viite-arvot: glukoosipitoisuus \leq 2,2 mmol/l, insuliinipitoisuus $>$ 3 mU/l, C-peptidipitoisuus \geq 0,2 nmol/l, beetahydroksivoihappopitoisuus \leq 2,7 mmol/l
Zollinger–Ellisonin oireyhtymä (gastrinooma)	Vatsakivut Ripuli Kivulias närästys Duodenaalinen ulkus Ulkuskomplikaatiot	Gastroskopia Seerumin gastriinipitoisuus $>$ 10 x viitealueen yläraja Mahalaukun pH ($<$ 2) BAO* tarvittaessa Sekretiinikoe tarvittaessa (gastriinipitoisuuden suurentuminen yli arvon 60 pmol/l)
Lisämu- nuaiskas- vain	Usein oireeton Hypertensio Hypokalemia Cushingin oireyhtymä Harvoin hirsutismi tai virilisaatio	Plasman kalium- ja natriumpitoisuus 1,5 mg:n deksametasonikoe Seerumin tesosteronipitoisuus (naisilla) Vuorokausivirtsan normetanefriini- ja metanefriinipitoisuus Plasman reniinipitoisuus* Seerumin aldosteronipitoisuus*

BAO = mahan suolahapon peruseritys

*Tarvittaessa hypertensiopotilailla (paastoarvo)

MEN 1 -kasvainien patologia

MEN 1 -oireyhtymässä ilmenee tyypillisesti monia kasvaimia, ja niitä todetaan useissa saman kudostyyppin rauhasissa. Kasvaimet voivat olla ei-neoplastisia hyperplasioita tai neoplastioita, joista osa käyttäytyy pahanlaatuisesti. Haimassa lähes kaikilla potilailla on läpimitaltaan alle 0,5 cm:n kokoisia neuroendokriinisia mikroadenoomia, ja yli puolella on lisäksi tätä suurempia neuroendokriinisia kasvaimia (NET). Suolikanavan alueella MEN 1 -oireyhtymään liittyvät NET:t ovat lähtöisin diffuusin neuroendokriinisen järjestelmän soluista. Nämä kasvaimet sijaitsevat lähes aina mahalaukun tai pohjukaissuolen alueella. Sen sijaan ohutsuolen NET on tässä oireyhtymässä erittäin harvinainen (Berna ym. 2008, Rindi ym. 2010). Muita MEN 1 -oireyhtymään liittyviä NET-muutoksia todetaan kateenkorvasa ja keuhkoissa (Sachithanandan ym. 2005, Goudet ym. 2009).

Oireyhtymässä NET:t ovat yleensä hyvin erilaistuneita, ja uuden WHO 2010 -luokituksen perusteella niiden gradus eli erilaistumisaste on solujen proliferaatioaktiivisuuden perusteella useimmiten G1 (Ki-67 \leq 2 %) tai G2 (Ki-67 3–20 %) (Rindi ym. 2010, Välimäki ja Arola 2011). Suuri osa MEN 1 -oireyhtymään liittyvistä neuroendokriinisista kasvaimista tuottaa hormoneja tai peptidejä (haiman polypeptidi eli hPP, kromogranini A eli CgA ja neuronispesifinen enolaasi eli NSE), jotka eivät aiheuta kliinisiä oireita. Nämä kasvaimet luokitellaan kliinisesti inaktiivisiksi. Pienempi osa MEN 1 -oireyhtymään liittyvistä neuroendokriinisista kasvaimista tuottaa hormoneja (gastriini, insuliini, glukagoni, vasoaktiivinen intestinaalinen peptidi eli VIP), jotka aiheuttavat oireita. Nämä kliinisesti aktiiviset kasvaimet synnyttävät usein oman monimuotoisen oireyhtymänsä (TAULUKKO 2). MEN 1 -oireyhtymässä NET käyttäytyy yleensä hyvänlaatuisesti taudin alkuvaiheessa, mutta myöhemmin

2347

TAULUKKO 3. MEN 1 -oireyhtymän seulontatutkimukset nuorena aikuisena.

Seulonta	Laboratoriotutkimukset	Kuvantamistutkimukset
Seulonta aloitetaan 5–20-vuotiaana	Lapsille harkinnan mukaan ja viimeistään murrosiässä	Lapsille kuvantamistutkimukset harkinnan mukaan Varottava nuorten säderasitusta
Hyperparatyreoosi	Ionisoituneen kalsiumin, parathormonin ja epäorgaanisen fosfaatin pitoisuus seerumista tai plasmasta Vuorokausivirtsan kalsiummäärä	Kaulan kaikukuvaus Lisäkilpirauhasten sestamibikartointus* Metioniini-PET*
Haiman ja pohjukais-suolen NET	Gastriinin**, glukosin** ja insuliinin** pitoisuus seerumista tai plasmasta Kromograniinin, haiman polypeptidien, glukagonin ja C-peptidin pitoisuus seerumista	Vatsan MK Toissijaisena TT
Aivolisäke	Prolaktiinin ja insuliinin kaltaisen kasvutekijän I (IGF-I) pitoisuus seerumista	Aivolisäkkeen MK
Lisämunuaisten kasvain		Vatsan MK
Muu NET	Keuhkojen NET Kateenkorvan NET Mahalaukun NET	Keuhkojen TT yli 35-vuotiaana Mediastinin MK Gastroskopia Zollinger–Ellisonin oireyhtymää sairastaville

*Vain ennen leikkaushoitoa

**Paastoarvo

sekundaaristen geneettisten muutoksien myötä voi syntyä pahanlaatuisia kasvainklooneja.

Kliininen taudinkuva

Primaarinen hyperparatyreoosi (HPT). MEN 1 -oireyhtymän varhaisin ja yleisin ilmenemismuoto on lisäkilpirauhasten kasvainten aiheuttama primaarinen hyperparatyreoosi (TAULUKKO 1) (Brandi ym. 2001). Ensioireena, yleensä jo 20 vuoden iässä, voi olla munuaiskivikohtaus, mutta monesti potilaat ovat vähäoireisia tai oireettomia. Useimmiten kaikki neljä rauhasta tai mahdollinen ylimääräinen rauhanen ovat eriasteisesti hyperplastisia. MEN 1 -oireyhtymässä esiintyvät lisäkilpirauhasen kasvaimet ovat lähes aina hyvänlaatuisia (Eller-Vainicker ym. 2009, Schreinemakers ym. 2011).

Seerumin kalsiumpitoisuus on tyypillisesti vain lievästi suurentunut, ja diagnostiikassa käytetään herkkää seerumin ionisoituneen kalsiumin määrittystä. Kaulan kaikukuvauksessa voidaan todeta suurentuneita lisäkilpirauhasia. Ennen leikkausta potilaalle tehdään

yleensä myös muita kuvantamistutkimuksia (TAULUKKO 3).

MEN 1 -oireyhtymään liittyvän HPT:n hoidonaiheet vastaavat yleisiä HPT:n hoitosuosituksia. MEN 1 -potilailla voi kuitenkin olla jo lievässä taudissa merkittäviä luustomuutoksia (osteopenia ja osteoporoosi) (Eller-Vainicher ym. 2009), joiden syynä ovat myös muut MEN 1 -oireyhtymään tai sen hoitoon liittyvät tekijät. Tämän perusteella suositellaan aikaista leikkaushoitoa. Hoitamaton HPT voi myös heikentää MEN 1 -oireyhtymään liittyvän gastrinooman (Zollinger–Ellisonin oireyhtymä, ZES) ennustetta ja hankaloittaa sen hoitoa (Jensen ym. 2008). Toisaalta HPT:n kirurginen hoito lieventää ZES:stä johtuvaa gastriinin ja hapon liikaeritystä (Norton ym. 2008).

Nykyään tehdään joko lähes täydellinen tai täydellinen paratyreoidektomia. Jälkimmäisen toimenpiteen yhteydessä pieni osa terveitä lisäkilpirauhasta istutetaan käsivarren lihaseen. Leikkauksiin liittyy merkittävä hypoparatyreoosin vaara, ja alun perin onnistuneen leikkauksen jälkeen HPT uusiutuu usein seurannassa (Pieterman ym. 2011).

Haiman ja pohjukaissuolen NET (hpNET) todetaan kliinisesti 20–70 %:lla MEN 1 -geenivirheen kantajista (Tonelli ym. 2011). Vain osa mikroadenoomista kasvaa seurannassa. Enemmistö (80–100 %) MEN 1 -potilaiden haiman neuroendokriinisista kasvaimista on kliinisesti inaktiivisia, mutta viidennes niistä voi myöhemmin seurannassa aiheuttaa hormonaalisia oireita. Aktiivinen hpNET voi olla MEN 1 -oireyhtymän ensioire yli 40 %:lla potilaista (Jensen ym. 2008). Haiman ja pohjukaissuolen NET:n kliininen ja biokemiallinen diagnostiikka MEN 1 -oireyhtymässä perustuu samoihin kriteereihin kuin sporadisten kasvainten yhteydessä (**TAULUKKO 2**). Kuvantaminen on usein ongelmallista kasvainten pienen koon vuoksi (Jensen ym. 2012).

Gastrinooma on tavallisin (20–60 %) aktiivinen hpNET. MEN 1 -potilaiden gastriinin liikaeritykseen liittyvä ZES muodostaa 20–30 % kaikista ZES-tapauksista. MEN 1 -oireyhtymään kytkeytyvä ZES aiheutuu yleensä (80–90 %) duodenumin lukuisista, halkaisijaltaan 1–9 mm:n kokoisista submukoottisista gastrinoomista. Haiman gastrinoomat ovat harvinaisempia (Jensen ym. 2012). MEN 1 -oireyhtymään liittyvät gastrinoomat diagnosoidaan yleensä 30–40 vuoden iässä, ja niiden esiintyvyys lisääntyy iän myötä; esiintymis-
huippu saavutetaan 60-vuotiaana.

Insulinooma on toiseksi yleisin oireita aiheuttava hpNET MEN 1 -potilailla (10–30 %). MEN 1 -oireyhtymä selittää kuitenkin vain 5 % kaikista todetuista insulinoomista. MEN 1 -oireyhtymään liittyvää insulinoomaa potevilla nämä kasvaimet sijaitsivat vain haimassa. Tyypillisesti ne ovat multippeleja yli 5–10 mm:n kokoisia tuumoreita (Jensen ym. 2008). Insulinoomat ovat yleisiä jo noin 20–30 vuoden iässä, eli ne ilmenevät noin kymmenen vuotta sporadisia kasvaimia aiemmin.

Muut yleensä pahanlaatuisesti käyttäytyvät haiman aktiiviset NET:t (glukagonooma, vipooma, somatostatinooma) ovat äärimmäisen harvinaisia (< 3 %). Niiden esiintyvyys MEN 1 -potilailla on sama kuin väestössä keskimäärin.

MEN 1 -oireyhtymässä esiintyvän hpNET:n kulkua ei voida kliinisesti täysin

ennustaa (Triponez ym. 2006). Hormonaalinen liikatoiminta voidaan hoitaa tyydyttävästi protonipumpun estäjillä (PPI) ja somatostatiinanalogeilla erityisesti gastrinooman osalta. Joillakin potilailla kasvainten koko ja määrä kasvavat seurannassa. Haiman ja pohjukaissuolen NET käyttäytyy pahanlaatuisesti 20–30 %:lla MEN 1 -oireyhtymää sairastavista mutta harvoin ennen 40 vuoden ikää. MEN 1 -potilaiden hpNET:n ainoa parantava hoito on varhainen haiman ja pohjukaissuolen poisto (Jensen ym. 2008), mutta toimenpiteen haittoina ovat painon lasku, diabetes ja imeytymishäiriö. Toisaalta kasvain uusiutuu herkästi, jos leikkaus ei ole riittävän radikaali (Lopez ym. 2011).

Kirurgisista hoitolinjoista ei ole selkeää kansainvälistä konsensusta (Brandi ym. 2001, Jensen ym. 2008, Tonelli ym. 2011, Jensen ym. 2012). Pohjukaissuolen gastrinoomien yhteydessä todetaan paikallisia imusolmuke-
etäpesäkkeitä 30–80 %:ssa tapauksista mutta harvemmin maksametastaaseja (2–14 %). Sen sijaan haiman gastrinoomissa maksaetäpesäkkeet ovat yleisempiä. MEN 1 -oireyhtymään liittyvää ZES:ää sairastavien hoidossa voidaan toisinaan tyytyä PPI-lääkkeisiin ja mahdollisesti somatostatiinanalogeihin mutta pankreatoduodenektomiakin voi tulla kysymykseen. Haiman gastrinoomissa leikkaus on aiheellinen viimeistään, kun kasvain on yli 2 cm:n kokoinen. MEN 1 -oireyhtymään liittyvistä insulinoomista alle 2 cm:n kokoiset kasvaimet käyttäytyvät hyvänlaatuisesti (90 %), ja ne voidaan hoitaa tuumorin enukleaatiolla tai haiman resektiolla, jos kasvaimia on useita (Triponez ym. 2006, Jensen ym. 2008, Tonelli ym. 2011, Jensen ym. 2012). Haiman NET:n ollessa inaktiivinen kasvaimen koko ja kasvutaipumus ennustavat pahanlaatuista käyttäytymistä. Alle 1,5–2 cm:n kokoiset tuumorit käyttäytyvät hyvänlaatuisesti (90 %), mutta lähes puolet yli 3 cm:n kasvaimista on pahanlaatuisia. Kansainvälisen konsensuksen mukaan haiman inaktiivinen NET on syytä leikata, jos siihen liittyy etäpesäke, jos kasvain on yli 2 cm:n kokoinen tai jos se kasvaa yli 0,5 cm vuoden seurannassa (Triponez ym. 2006, Falconi ym. 2012).

YDINASIAI

- ▶▶ MEN 1 -oireyhtymän syynä ovat meniiniä tuottavan kasvunrajoitegeenin mutaatiot.
- ▶▶ Oireyhtymään liittyy lisäkilpirauhasten, lisämunaisten ja aivolisäkkeen endokriinisia kasvaimia sekä haiman, pohjukais-suolen, mahalaukun, kateenkorvan ja keuhkojen neuroendokriinisia kasvaimia (NET).
- ▶▶ NET:t voivat olla pahanlaatuisia, ja ne ovat keskeinen syy oireyhtymän aiheuttamaan sairastavuuteen ja kuolleisuuteen.
- ▶▶ MEN 1 -oireyhtymään liittyvät kasvaimet pyritään seulomaan ja potilaita seurataan heidän loppuelämänsä ajan.
- ▶▶ Kasvainten varhainen toteaminen ja hoitaminen parantavat potilaiden ennustetta ja elämänlaatua.
- ▶▶ Kasvainten kirurginen poisto on keskeisin potilaille tarjottava hoito.

MEN 1 -oireyhtymässä esiintyvän pahanlaatuisen NET:n hoito noudattaa samoja periaatteita kuin sporadisessa taudissa (Tiensuu-Janson ym. 2010, Välimäki ja Arola 2011).

Aivolisäkkeen etulohkon kasvaimia todetaan jopa puolella MEN 1 -potilaista keskimäärin noin 20–40 vuoden iässä (Verges ym. 2002). Oireyhtymän ensioireena niitä on todettu jopa viisivuotiaalla lapsella. Kasvaimet voivat olla joko yksittäisiä tai multippeleja. Yleisimpiä ovat prolaktinooma (20–30 %) ja inaktiivinen adenooma (15–20 %) (yleensä gonadotropinooma); somatotropinooma (< 5 %) ja muut aktiiviset kasvaimet, esimerkiksi ACTH:ta tuottavat adenoomat (< 2 %), ovat harvinaisempia.

MEN 1 -oireyhtymään liittyvien aivolisäkkekasvainten diagnostiikka ja hoito on samantyyppistä kuin sporadisten kasvainten. MEN 1 -oireyhtymässä esiintyvät aivolisäkkekasvaimet

ja ne uusiutuvat herkemmin onnistuneen leikkauksen jälkeen (Xekouki ym. 2010).

Lisämunaiskasvaimet ovat yleensä lähtöisin kuorikerroksesta, ja niitä todetaan vähintään kolmasosalla MEN 1 -potilaista (Waldmann ym. 2007, Gatta-Cherifi ym. 2012). Ne havaitaan yleensä 40–50 vuoden iässä 10–20 mm:n tuumoreina tietokonetomografiassa (TT) tai magneettikuvauksessa (MK). Kasvaimet voivat olla molemminpuolisia. Ne eivät yleensä aiheuta hormonaalisia oireita, mutta myös aldosteronia tai glukokortikoideja tuottavia kasvaimia on kuvattu (Simonds ym. 2012). Kuorikerroksen kasvaimista valtaosa on hyvänlaatuisia, mutta karsinooman mahdollisuus on suurempi MEN 1 -oireyhtymässä kuin sporadisten lisämunaiskasvainten yhteydessä (Gatta-Cherifi ym. 2012).

Yli 30–40 mm:n kokoisten kasvainten leikkaamista harkitaan pahanlaatuisuuden vaaran vuoksi. Myös tätä pienemmät aktiiviset kasvaimet hoidetaan kirurgisesti (Pieterman ym. 2011).

Muut NET:t. MEN 1 -oireyhtymässä tavataan mainittujen tyyppisten endokriinisten rauhasien kasvainten lisäksi myös diffuusin neuroendokriinisen järjestelmän NET-muutoksia muun muassa mahalaukussa, kateenkorvassa ja keuhkoputkissa.

Gastrinooman aiheuttamaan hypergastriemian voi liittyä mahalaukun NET (mahalaukun tyyppi 2 NET), joka on lähtöisin enterokromaffiinisolujen kaltaisista soluista eli ECL-soluista (Berna ym. 2008, Rindi ym. 2010). Näiden kasvainten patogeneesi ei selity kuitenkaan pelkästään gastriinilla, ja suuressa osassa (75 %) esiintyy myös MEN1-geenin muutoksia, mikä viittaa todelliseen MEN 1 -ilmentymään. MEN 1 -oireyhtymään liittyvää ZES:ää sairastavat, joiden seerumin gastriinipitoisuus on suuri, joiden tauti on kestänyt pitkään ja joilla on jo aiemmin todettu limakalvon nystyjä, ovat vaarassa saada metastasoivan mahalaukun NET-taudin. Erityisesti näitä potilaita on syytä seurata mahalaukun endoskopiolla. Taudin ja löydösten edetessä heidät hoidetaan leikkauksella.

MEN 1 -potilailla esiintyy harvinaisena (0–8 %) myös kateenkorvan NET (Goudet

ym. 2009), joka voi löytyä TT:ssä noin 40 vuoden iässä ja tyypillisesti tupakoivilla miehillä. Nämä kasvaimet aiheuttavat harvoin ektooppisia endokriinisia oireyhtymiä, mutta ne käyttäytyvät useimmiten pahanlaatuisesti. Kateenkorvan neuroendokriinisista kasvaimista 30–80 %:ssa todetaan kiinteiden kudosten tai imusolmukkeiden etäpesäkkeitä, jotka selittävät merkittävän osan MEN 1 -potilaiden kuolemista (Goudet ym. 2010). Varhaisvaiheen kirurginen hoito voi olla parantava.

Keuhkojen karsinoideja todetaan 1–8 %:lla MEN 1 -potilaista, yleisemmin naisilla kuin miehillä (Sachithanandan ym. 2005). Kasvaimet löydetään tavallisesti TT-seulonassa. Niiden ennuste kirurgisen hoidon jälkeen on yleensä parempi kuin kateenkorvan neuroendokriinisten kasvainten.

MEN 1 -oireyhtymään on kuvattu liittyvän yli 20 erilaista kasvainta, endokriinista ja ei-endokriinista (Almeida ym. 2010). Ihon muutoksia esiintyy yleisesti. Näitä ovat kasvojen angiofibroomat (85 %), kollagenoomat (70 %), maitokahviläiskät (35 %) ja lipoomat (30 %). Keskushermostokasvaimista on kuvattu meningeoomia (0–8 %), ependymoomia ja schwannoomia. Jälkimmäisiä on kuvattu myös ääreishermostossa. Kilpirauhasen follikulaarisia adenoomia ja hyvin erilaistuneita karsinomia on todettu MEN 1 -potilailla, mutta yhteys oireyhtymään on epäselvä. Sileälihaskasvaimia eli leiomyoomia ja sileälihasarkoomia eli leiomyosarkoomia esiintyy myös MEN 1 -potilailla. Heikentynyt glukosinsieto ja diabetes näyttävät nekin olevan yleisiä ongelmia MEN 1 -potilailla.

Milloin tulee epäillä MEN 1 -oireyhtymän mahdollisuutta?

Kliininen MEN 1 -oireyhtymän seulonta ei ole aiheellista tavanomaisessa HPT:ssä tai yksittäistä aivolisäkekasvainta potevilla, koska oireyhtymän todennäköisyys näissä yleensä sporadisissa tautitiloissa on hyvin pieni. Syndrooman mahdollisuus on syytä pitää mielessä, jos HPT ilmenee nuorena, alle 35-vuotiaana, jos todetaan useamman lisäkilpirauhasen sairaus (hyperplasia) tai jos HPT uusiutuu

leikkauksen jälkeen. Sporadista hpNET:tä sairastaville, aivan erityisesti ZES-potilaille, on syytä tehdä MEN 1 -oireyhtymän seulontakoikeita, samoin niille, joilla on kateenkorvan ja keuhkojen sporadinen NET (TAULUKKO 3).

Diagnostiikka

MEN 1 -oireyhtymän kliinisen diagnoosin kriteerinä on pidetty vähintään kahta tyypillistä MEN 1 -kasvainta (HPT, aivolisäkekasvain, hpNET) (Brandi ym. 2001). Viime aikoina on esitetty, että MEN 1 -potilaan kliininen diagnoosi edellyttäisi vähintään kolmea samanaikaista tyypillistä endokriinista kasvainta (HPT, hpNET, aivolisäkekasvain, mahalaukun, kateenkorvan tai keuhkoputken NET, lisämunuaiskasvain) (Pieterman ym. 2011). Mikäli potilas kuuluu tunnettuun MEN 1 -sukuun, kliinisen diagnoosin kriteeriksi riittää, että hänellä on vähintään yksi MEN 1 -oireyhtymälle tyypillinen kasvain. Familiaalista MEN 1 -oireyhtymää tulisi epäillä, kun potilaan ensimmäisen asteen sukulaisella on myös vähintään yksi oireyhtymään viittaava ilmentymä.

Kliinisen ja familiaalisen MEN 1 -diagnoosin lisäksi jokaisen tuoreen MEN 1 -potilaan osalta tulee pyrkiä geneettiseen varmistukseen (geneettinen diagnoosi) (Thakker 2010). MEN 1 -etiologian lisäksi potilaalla voi olla sattumalta kaksi sporadista MEN 1 -oireyhtymään viittaavaa kasvainta, kuten sporadinen HPT (esiintyvyys 100/100 000 henkilöä) ja sporadinen aivolisäkekasvain (esiintyvyys 25–75/100 000 henkilöä). Geneettisellä varmistuksella estetään potilaan leimautuminen tarpeettomasti perinnöllisen sairauden kantajaksi ja vältetään turha pitkäaikaisen seuranta (Turner ym. 2010). HPT voi olla keskeinen löydös myös eräissä muissa endokriinisissa oireyhtymissä, kuten HPT-leukakasvainoireyhtymässä tai MEN 2 -oireyhtymässä (Salmela ja Ebeling 2009, Marx 2011).

Kliininen kasvainseulonta ja potilaiden seuranta

MEN 1 -geenivirhettä kantavan potilaan fenotyyppi muuttuu hänen ikääntyessään. Tämän 2351

TAULUKKO 4. MEN 1 -potilaan rutiinimaiset seulontatutkimukset, jos aiemmin ei ole todettu tyypillisiä kasvainlöydöksiä seulottavalla alueella.

Seurantatutkimus	Miten usein	Mitä tutkitaan
Laboratoriokokeet	1–3 vuoden välein	Ionisoituneen kalsiumin, gastriinin (paastoarvo), haiman polypeptidien ja kromograniniin pitoisuus seerumista tai plasmasta Prolaktiinin pitoisuus seerumista
Kuvantamistutkimukset	3 vuoden välein 5–10 vuoden välein 5–10 vuoden välein 10 vuoden välein	Vatsan MK tai TT (toissijaisesti) Aivolisäkkeen MK Mediastinumin MK* Keuhkojen TT
Muut tutkimukset	5–10 vuoden välein, jos potilaalla on ZES	Gastroskopia

*Yli 40–50-vuotiailla myös TT mahdollinen

takia kaikille diagnosoiduille MEN 1 -potilaille on järjestettävä asianmukainen seuranta loppuelämän ajaksi (Brandi ym. 2001). Seurannassa on keskeistä, että kasvaimet löydetään ajoissa ja niiden hoito aloitetaan varhain.

Kun MEN 1 -oireyhtymä on todettu, potilaalta on syytä seuloa kaikkia sairauteen tyypillisesti liittyviä kasvaimia viimeistään nuorena aikuisena (Brandi ym. 2001, Pieterman ym. 2011) (TAULUKKO 3). Näissä alkuvaiheen seulonnoissa löytyvät yleensä keskeiset seuraavina vuosina hoitoa vaativat ongelmat (Waldmann ym. 2009). Lapsilla kasvainseulonta perustuu kliiniseen harkintaan; normaalisti se aloitetaan oireettomilla vasta murrosiässä. Mikäli MEN 1 -potilaalla on kliinisiä viitteitä spesifisestä endokriinisestä oireyhtymästä, tutkimuksia voidaan kohdentaa epäilyn mukaisesti (TAULUKKO 2).

MEN 1 -potilaiden seurannasta on annettu kansainvälinen konsensusuusitus vuonna 2001 (Brandi ym.). Kliinisiä ja laboratorioseurantatutkimuksia tulisi tehdä vuosittain ja kuvantamistutkimuksia kolmen vuoden välein. Viime aikoina suositusta on arvioitu kriittisesti säderasituksen ja kustannusvaikuttavuuden osalta (Waldmann ym. 2009). Konsensusuusitusta vähemmän intensiivinen seurantakin näyttäisi olevan riittävän laadukasta ja tehokasta (TAULUKKO 4), mutta yksityiskohdista tarvitaan lisätutkimuksia.

TAULUKKO 5. Mitä MEN 1 -potilaan seurannassa tavoitellaan?

Hypoparatyreoosipotilaan seuranta

- Luukadon seuranta ja luuhun vaikuttavien tekijöiden hallinta (hypogonadismi, suolen yläosan pulmat, PPI-hoito, hyperkortisolismi)
- Asianmukaisen leikkaushoidon oikea ajankohda, leikkaustapa ja tuloksen seuranta
- Hyperkalsemian hallinta muun syyn (kuten ZES) takia

ZES-potilaan haponerityksen ja seerumin gastrinipitoisuuden vähentäminen sekä mahalaukun tyyppin 2 NET:n seurannan järjestäminen ja oikea-aikainen hoito

- PPI-lääkkeet (annokset tavallista suuremmat) ja tarvittaessa somatostatiinianalogit
- Gastroskopiaseurannat ja systemaattiset biopsiat

Haiman inaktiivisen NET:n oikea-aikainen leikkaushoito

Leikkaus viimeistään, kun kasvaimen koko on yli 2 cm tai se kasvaa vähintään 0,5 cm vuoden aikana

Kateenkorvan ja keuhkojen neuroendokriinisten kasvainten systemaattinen seulonta ja hoito

Kuvantamisessa muistettava säderasituksen minimointi

Lisämunuaiskasvaimen luonteen arviointi

Kuten lisämunuaisen insidentaloomissa: aktiivisuuden ja hyvänlaatuisuuden arvio

Aivolisäkekasvaimen oikea-aikainen hoito ja seuranta

Seurantatutkimukset toteutetaan yksilöllisen tilanteen mukaisesti

Jos potilaalla on jo aiemmin todettu kasvaimia, niiden hoito ja jatkoseuranta toteutetaan yksilöllisen tilanteen mukaisesti; seurantakerrojen väli on usein 3–12 kuukautta. Tällöin endokrinologin, kirurgin ja onkologin välinen yhteistyö on tärkeää. **TAULUKOSSA 5** on esitetty yhteenveto keskeisistä seurannassa huomioitavaista asioita.

Sukulaisten ennustava geenidiagnostiikka

Ensimmäisen asteen sukulaisilla on 50 %:n todennäköisyys olla geenivirheen kantajia. Ennustava geenidiagnostiikka on siten keskeistä MEN 1 -potilaan ensimmäisen asteen sukulaisilla ennen kuin mitään taudin ilmentymiä aletaan selvittää. Henkilöt, joilla ei ole geenivirhettä, eivät tarvitse lisätutkimuksia (Thakker 2010).

Geenivirheen seulonta aloitetaan yleensä 5–20 vuoden iässä (Pieterman ym. 2011). Sitä ennen MEN 1 -suvun jäsenille on annettava riittävä perinnöllisyysneuvonta ja tietoa oireyhtymän diagnostiikasta, hoidosta ja ennusteesta. Seulonnan tulee perustua tutkittavien vapaaehtoisuuteen. Uusien MEN 1 -epäilyjen geenitestauksen järjestävät yliopistollisten sairaaloiden perinnöllisyyspoliklinikat.

Kliininen ennuste

MEN 1 -potilaiden eliniän ennuste on huonompi ja elämänlaatu heikompi kuin väestössä yleensä (Pieterman ym. 2011). Kansainvä-

lisissä aineistoissa 30–70 % näiden potilaiden kuolemista liittyy oireyhtymään. Sairauden keskeisten ilmentymien toteaminen ennen kliinisiä oireita ja löydöksiä näyttää parantavan potilaan ennustetta ja elämänlaatua (Pieterman ym. 2009, Waldmann ym. 2009). Nykyään potilaiden ennusteeseen vaikuttavat erityisesti neuroendokriiniset kasvaimet ja niiden mahdollisten etäpesäkkeiden taudinkulku (Goudet ym. 2010).

Lopuksi

MEN 1 -oireyhtymän diagnostiikka, hoito ja seuranta vaativat usean erikoisalan osaamista ja yhteistyötä. Ennusteellinen epävarmuus sekä toistuvat hoidot ja seurannat ovat potilaille suuri inhimillinen taakka. Terveydenhuollolle tämä vaativa oireyhtymä aiheuttaa merkittäviä kustannuksia. MEN 1 -potilaiden varhainen seulonta ja asianmukainen hoito sekä pitkäaikaisen ja jatkuvan seurannan järjestäminen paremman ennusteen turvaamiseksi edellyttävät näitä potilaita hoitavien keskuksien osaamisen varmistamista. Siksi MEN 1 -potilaat tulisikin keskittää tiettyjen yliopistosairaaloiden vastuulle. Myös Suomeen on syytä luoda tällaisia osaamiskeskustyyppisiä yksiköitä. ■

PASI I. SALMELA, endokrinologi, sisätautiopin dosentti, osastonylilääkäri, vastuualuejohtaja
OYS, medisiininen tulosalue, sisätautiin ja keuhkosairauksien vastuualue

SIDONNAISUUDET

Koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (IPSEN, Novartis, Pfizer)

Summary

Multiple endocrine neoplasia type 1

Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) is a complex multisystem disease characterized by the combined occurrence of endocrine tumours of the parathyroid glands, anterior pituitary gland and adrenal glands and the neuroendocrine tumours (NET) of duodenum, pancreas, thymus and bronchus. Malignancy occurs commonly (up to 30 %) and malignant NETs are important causes of the MEN1-related morbidity and mortality. Regular clinical, biochemical and radiologic screening for the syndrome-related tumours are the basis of the life-long surveillance. Early detection and adequate management of these tumours reduce risk of death and morbidity.

KIRJALLISUUTTA

- Almeida MQ, Stratakis CA. Solid tumors associated with multiple endocrine neoplasias. *Cancer Gen Cytogen* 2010;203:30–6.
- Berna MJ, Annibale B, Marignani M, ym. A prospective study of gastric carcinoids and enterochromaffin-like cell changes in multiple endocrine neoplasia type 1 and Zollinger-Ellison syndrome: identification of risk factors. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1582–91.
- Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, ym. Consensus. Guidelines for Diagnosis and Therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5658–71.
- Burgess J. How should the patient with multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN 1) be followed. *Clin Endocrinol* 2010;72:13–6.
- Chandrasekharappa SC, Guru SC, Manickam P, ym. Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia-type 1. *Science* 1997;76:404–7.
- Ebeling T, Vierimaa O, Kytölä S, ym. Effect of multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) gene mutations on premature mortality in familial MEN1 syndrome with founder mutations. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3392–6.
- Eller-Vainicher C, Chiodini I, Battista C, ym. Sporadic and MEN1-related primary hyperparathyroidism: differences in clinical expression and severity. *J Bone Miner Res* 2009;24:1404–10.
- Falconi M, Bartsch DK, Eriksson B, ym. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms of the digestive system: well-differentiated pancreatic non-functioning tumors. *Neuroendocrinology* 2012;95:120–34.
- Gatta-Cherifi B, Chabre O, Murat A, ym. Adrenal involvement on MEN1. Analysis on 715 cases from the Groupe d'Etude des Tumeurs Endocrines database. *Eur J Endocrinol* 2012;166:269–79.
- Goudet P, Murat A, Binquet C, ym. Risk factors and causes of death in MEN1 disease. A GTE (Groupe d'Etude des Tumeurs Endocrines) cohort study among 758 patients. *World J Surg* 2010;34:249–55.
- Goudet P, Murat A, Cardot-Bauters C, ym. Thymic neuroendocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1: A comparative study on 21 cases among a series of 761 MEN1 from the GTE (Groupe d'Etude des Tumeurs Endocrines). *World J Surg* 2009;33:1197–207.
- Jensen RT, Berna MJ, Bingham DB, ym. Inherited pancreatic endocrine tumor syndromes: Advances in molecular pathogenesis, diagnosis, management and controversies. *Cancer* 2008;113 Suppl 7:1807–43.
- Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML, ym. ENETS consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes. *Neuroendocrinology* 2012;95:98–119.
- Karhu A, Aaltonen LA. Susceptibility to pituitary neoplasia related to MEN-1, CDKN1B and AIP mutations: an update. *Hum Molecular Gen* 2007;16 Rev Issue 1:R73–9.
- Lemos MC, Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): Analysis of 1336 mutations reported in the first decade following identification of the gene. *Hum Mutat* 2008;29:22–32.
- Lopez CL, Waldmann J, Fendrich V, ym. Long-term results of surgery for pancreatic neuroendocrine neoplasms in patients with MEN1. *Langenbecks Arch Surg* 2011;396:1187–96.
- Marx SJ. Hyperparathyroid genes; sequences reveal answers and questions. *Endocr Pract* 2011;17 Suppl 3:18–27.
- Norton JA, Venzon DJ, Berna MJ, ym. Prospective study of surgery for primary hyperparathyroidism (HPT) in multiple endocrine neoplasia-type 1 (MEN1), and Zollinger-Ellison syndrome (ZES): long-term outcome of a more virulent form of HPT. *Ann Surg* 2008;247:501–10.
- Pieterman CRC, Schreinemakers JML, Koppeschaar HPF, ym. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): its manifestations and effect of genetic screening on clinical outcome. *Clin Endocrinol* 2009;70:575–81.
- Pieterman CRC, Vriens MR, Dreijerink KMA, ym. Care for patients with multiple endocrine neoplasia type 1: the current evidence base. *Fam Cancer* 2011;10:157–71.
- Rindi G, Arnold R, Bosman FT, ym. Nomenclature and classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system. Kirjassa: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise N, toim. WHO Classification of tumours of the digestive system. Lyon: WHO 2010.
- Sachithanandan N, Harle RA, Burgess JR. Bronchopulmonary carcinoid in multiple endocrine neoplasia type 1. *Cancer* 2005;103:509–15.
- Salmela PI, Ebeling TE. Monikasvainoi-reyhtymät eli multipelit endokriiniset neoplasiat. Kirjassa: Välimäki M, Sane T, Dunkel L, toim. Endokrinologia. Kustannus Oy Duodecim 2009, s. 468–82.
- Schreinemakers JMJ, Pieterman CRC, Scholten A, ym. The optimal surgical treatment for primary hyperparathyroidism in MEN1 patients. *World J Surg* 2011;35:1993–2005.
- Simonds WF, Varghese S, Marx SJ, ym. Cushing's syndrome in multiple endocrine neoplasia type 1. *Clin Endocrinol* 2012;76:379–86.
- Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010;24:355–70.
- Tiensuu-Janson E, Sorbye H, Welin S, ym. Nordic guidelines for diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Acta Oncol* 2010;49:740–56.
- Tonelli F, Giudici F, Fratini G, ym. Pancreatic endocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome: review of literature. *Endocr Pract* 2011;17 Suppl 3:1–23.
- Triponez F, Goudet P, Dosseh D, ym. Is surgery beneficial for MEN1 patients with small (≤ 2 cm), nonfunctioning pancreaticoduodenal endocrine tumor? An analysis of 65 patients from the GTE. *World J Surg* 2006;30:654–62.
- Turner JJO, Christie PT, Pearce SHS, ym. Diagnostic challenges due to phenocopies: Lessons from multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *Hum Mutat* 2010;31:E1089–101.
- Waldmann J, Bartsch DK, Kann PH, ym. Adrenal involvement in multiple endocrine neoplasia type 1: results of 7 years prospective screening. *Langenbecks Arch Surg* 2007;392:437–43.
- Waldmann J, Fendrich V, Habbe N, ym. Screening of patients with multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN-1): A critical analysis of its value. *World J Surg* 2009;33:1208–18.
- Verges B, Boureille F, Coudet P, ym. Pituitary disease in MEN type1 (MEN1): Data from the France-Belgium MEN1 multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:457–65.
- Vierimaa O, Ebeling TM, Kytola S, ym. Multiple endocrine neoplasia type 1 in Northern Finland; clinical features and genotype phenotype correlation. *Eur J Endocrinol* 2007;157:285–94.
- Wu T, Hua X. Menin represses tumorigenesis via repressing cell proliferation. *Am J Cancer Res* 2011;1:726–39.
- Välimäki MJ, Arola J. Ruoansulatuskanavan ja haiman neuroendokriiniset kasvaimet. *Duodecim* 2011;127:1549–59.
- Xekouki P, Azevedo M, Stratakis CA. Anterior pituitary adenomas: inherited syndromes, novel genes and molecular pathways. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2010;5:697–709.