

Laboratorinė medicina.
2020, t. 22, Nr. 1(85), p. 42–53.

Pirmojo tipo dauginės endokrininės neoplazijos sindromas: klinikinis atvejis ir literatūros apžvalga

Kotryna Šileikaitė¹
Kristina Švaikevičienė^{1,2}
Greta Kazakevičiūtė^{1,2}
Žydrūnė Visockienė^{1,2}

Santrauka

Įvadas. Dauginė endokrininė neoplazija (MEN) – tai grupė autosominiu dominantiniu būdu paveldimų ligų, kurioms būdingas navikų susidarymas dviejose ar daugiau endokrininių liaukų. Pagal ištrauktas endokrinines liaukas ir ligos agresyvumą skiriamos dvi pagrindinės formos: MEN-1 ir MEN-2 sindromai. MEN-1 sindromui būdingi prieskydinių liaukų, kasos salelių ir priekinės hipofizės dalies navikai. Klinikinė MEN-1 sindromo išraiška priklauso nuo naviko vietos ir jo gaminamų hormonų. Pagal naujausias 2012 metų MEN-1 klinikinės praktikos gaires, MEN-1 sindromas diagnozuojamas remiantis vienu iš trijų diagnostikos kriterijų. Nors kiekvieno endokrininio naviko, atsirandančio esant MEN-1 sindromui, gydymas yra panašus į ne MEN-1 sindromo pacientams aptinkamų endokrininių navikų, MEN-1 sindromo gydymas yra sudėtingas, reikalaujantis tarpdisciplininio gydytojų bendradarbiavimo ir ilgalaikės tęstinės ligonių stebėsenos.

Klinikinis atvejo aprašymas. Trisdešimt šešerių metų pacientei atlikus pilvo kompiuterinę tomografiją (KT) atsitiktinai aptiktas kasos neuroendokrininis navikas (kNET). Įtariant MEN-1 sindromą atliktas papildomas ištyrimas. Pacientei nustatytas pirminis hiperparatiroidizmas, hipofizės mikroadenoma: hiperprolaktinemija, akromegalija – diagnozuotas MEN-1 sindromas. *MEN-1* geno mutacija patvirtinta genetinėmis tyrimais. Kasos neuroendokrininis navikas pašalintas enukleacijos būdu. Dėl pirminio hiperparatiroidizmo atlikta dalinė paratiroidektomija, o hipofizės mikroadenoma gydyta bromokriptinu. Toliau pacientė buvo stebima, kontrolinių laboratorinių tyrimų dinamika buvo teigiama, tačiau atlikus pooperacinę pilvo KT aptiktas antras kNET, todėl moteris vėl rengiama kasos naviko šalinimo operacijai.

Išvados. Dėl MEN-1 sindromo pasireiškimo specifikos visiškai išgyti neįmanoma. Todėl pagrindinis klinikinis tikslas yra ankstyva šio sindromo diagnostika, esant įtarimui – genetinis paciento bei giminaičių ištyrimas ir tolesnė stebėseną dėl galimų navikų recidyvų po medikamentinio ar operacinio gydymo. Tik taikant ilgalaikę pacientų stebėseną tikėtina išvengti vėlyvųjų metastazių ir organų taikinių pažeidimo.

Reikšminiai žodžiai: dauginė endokrininė neoplazija, prieskydinių liaukų navikas, hiperparatiroidizmas, kasos neuroendokrininis navikas, hipofizės navikas.

ĮVADAS

Dauginė endokrininė neoplazija (angl. *multiple endocrine neoplasia*, MEN) –

tai grupė autosominiu dominantiniu būdu paveldimų ligų, kurioms būdingas navikų susidarymas dviejose ar daugiau endokrininių liaukų. Šios

¹Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas
Vilnius University, Faculty of Medicine
El. paštas: kotrynasileikaite@gmail.com

²Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos
Vilnius University Hospital Santaros Klinikos

neoplazijos yra klasifikuojamos pagal ištrauktas endokrinines liaukas bei ligos agresyvumą ir išskiriamos į dvi pagrindines formas: MEN-1 ir MEN-2. MEN-1 sindromui (kitai dar vadinamas Wermerio sindromu) būdinga prieskydinių liaukų, kasos salelių ir priekinės hipofizės dalies navikai, o MEN-2 sindromui – medulinė skydliaukės karcinoma ir feochromocitoma, nustatomos tam pačiam pacientui [1–3]. Naujausiose 2012 metų MEN-1 klinikinės praktikos gairėse MEN-1 sindromas diagnozuojamas remiantis vienu iš trijų kriterijų (1 lentelė) [1].

MEN-1 sindromas yra priskiriamas retųjų ligų grupei (ORPHA:625) – jo paplitimas siekia 1–9 atvejus 100 000 žmonių populiacijoje [4]. Vyrai ir moterys MEN-1 serga vienodai dažnai. Ši liga galima visose amžiaus grupėse: nuo vaikų (5-erių metų amžiaus) iki suaugusiųjų, ir dažniausiai pasireiškia 5-ame gyvenimo dešimtmetyje. Nors sindromas paveldimas autosominiu dominantiniu būdu, deja, galimi ir sporadiniai atvejai. MEN-1 genas, atsakingas už dauginės endokrininės neoplazijos pasireišimą, aptinkamas 11 (11q13.1) chromosomoje. Nustatyta, kad šis genas yra navikų supresijos genas ir dėl jo mutacijos sutrinka ląstelės dalijimosi kontrolė [5]. Klinikinė MEN-1 sindromo išraiška priklauso nuo naviko lokalizacijos ir jo gaminamų hormonų. Dėl prieskydinių liaukų adenomos arba hiperplazijos pasireiškia pirminis hiperparatiroidizmas, kuris yra pirmiausias ir dažniausias (90–100 % visų MEN-1 sindromo atvejų) požymis [2]. Toliau eina kasos neuroendokrininiai navikai (kNET). Jie gali būti hormonų gaminantys (20–70 %), tarp kurių dažniausios gastrinomos, ir negaminantys (80–100 %). Hipofizės adenomos aptinkamos 30–40 % pacientų, kuriems nustatyta MEN-1 geno mutacija [6]. Su MEN-1 sindromu susijusios hipofizės adenomos taip pat išskiriamos į hormoniskai aktyvias ir neaktyvias, retais atvejais adenoma gali gaminti ir

1 lentelė. MEN-1 sindromo diagnostikos kriterijai

Table 1. Diagnostic criteria of MEN-1 syndrome

1. Dviejų ar daugiau su MEN-1 sindromu susijusių endokrininių navikų (klasikinė triada: prieskydinių liaukų adenoma, enteropankreatinis navikas, hipofizės adenoma) nustatymas tam pačiam pacientui.
2. Paciento, kuriam pasireiškę MEN-1 sindromui būdingi klinikiniai simptomai, pirmos eilės giminaičiui nustatytas su MEN-1 susijęs navikas.
3. Identifikuota MEN-1 geno mutacija asmeniui, kuris dar neturi klinikinių simptomų, biocheminių ar radiologinių pokyčių.

Diagnozei nustatyti pakanka vieno iš trijų kriterijų.

kelis hormonus (pvz.: prolaktiną ir somatotropinį arba adrenokortikotropinį hormoną) [7]. Galimi ir kitų endokrininių liaukų navikai, susiję su MEN-1 sindromu, tačiau pasireiškiantys rečiau: antinksčių adenomos, feochromocitomos, skydliaukės adenomos. Taip pat nustatytos sąsajos ir su ne endokrininių liaukų navikais: karcinoidais, odos ir poodžio navikais (lipomomis, kolagenomomis, angiofibromomis), centrinės nervų sistemos navikais (meningiomomis, ependimomomis ir švanomomis) [2, 3, 7–9].

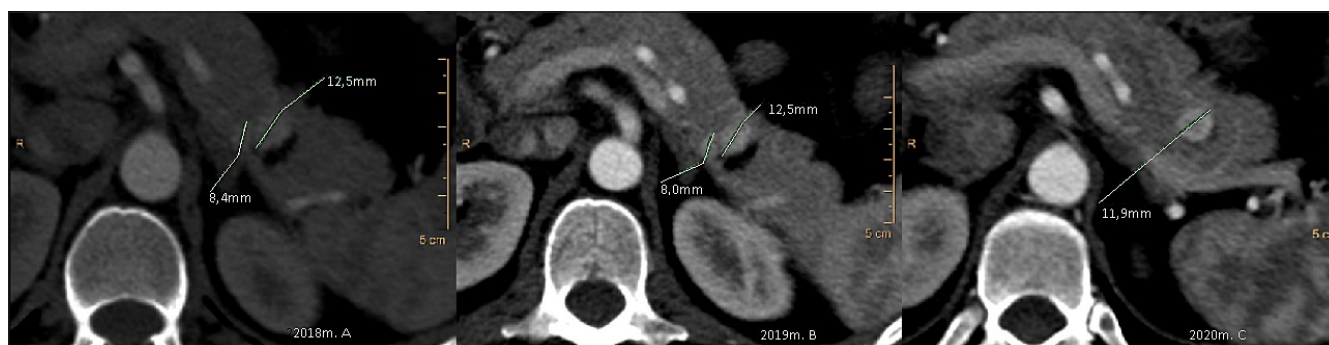
Daugialypė MEN-1 sindromo simptomatika reikalauja atidaus ir detalaus klinikinio, laboratorinio, instrumentinio bei genetinio paciento ištyrimo. Gydyti MEN-1 sindromą yra sudėtinga, nes navikai dažniausiai yra dauginiai, jiems būdingos slaptos metastazės, jie yra kliniškai agresyvesni ir atsparesni gydymui nei tų pačių sričių navikai, nesusiję su MEN-1 sindromu. Ypač svarbu po taikyto gydymo pacientą stebėti, genetiškai ištirti jo artimuosius. Taigi, pagrindinis šios literatūros apžvalgos tikslas yra išnagrinėti MEN-1 sindromo klinikinę išraišką, diagnostikos ir gydymo galimybes, ypatingą dėmesį skiriant tolesnės paciento stebėsenos rekomendacijoms. Tuo tikslu aprašysime mūsų praktikoje pasitaikiusį klinikinį atvejį.

KLINIKINIS ATVEJIS

Trisdešimt šešerių metų pacientę apie 4 mėnesius vargino pykinimas, pilvo

skausmas epigastriume, pilvo pūtimas, viduriavimas, karščio pylimo epizodai. Dėl šių negalavimų ji kreipėsi į šeimos gydytoją, ambulatoriškai atlikus ezofagogastroduodenoskopiją (EGDS) rastos skrandžio erozijos. Praėjus 1 savaitei po atliktos EGDS, pacientė patyrė inkstų akmenligės dieglių priepuolį, todėl buvo konsultuota gydytojo urologo. Išliekant pilvo pūtimui ir skausmui buvo atlikta pilvo kompiuterinė tomografija (KT) ir nustatyta abiejų inkstų akmenligė (smulkūs taureliniai akmenukai dešinėje iki 6 mm, kairėje iki 4 mm), deja, taip pat aptiktas kasos uodegos hipervaskulinis darinys (lygių, ryškių kontūrų 17 × 11 × 6 mm židiny, intensyviai kaupiantys kontrastinę medžiagą arterinėje fazėje) – būdingas neuroendokrininiam navikui (1 pav., A).

Dėl nustatyto kasos neuroendokrininio naviko (kNET) atlikti papildomi tyrimai: kasos vėžio žymuo Ca 19.9 – 31,78 kU/l (norma <37 kU/l), chromograninas A – 43,12 ng/ml (norma <100 ng/ml). Pacientės klinikinis atvejis nagrinėtas tarpdiscipliniame aptarime (TPA) dalyvaujant pilvo chirurgui, radiologui, onkologui chemoterapeutui, endokrinologui, rekomenduota ištirti dėl MEN-1 sindromo, paskirta atlikti papildomus laboratorinius tyrimus: parathormono (PTH), jonizuotojo kalcio. Ambulatoriškai atlikus tyrimus rasta: jonizuotojo kalcio – 1,44 mmol/l (norma 1,16–1,32 mmol/l), kalcio – 2,76 mmol/l (norma 2,2–2,65 mmol/l), albumino – 40,5 g/l (norma 36–52 g/l), koreguoto kalcio –



1 pav. Pilvo kompiuterinės tomogramos: kasos neuroendokrininio naviko dydžio dinamika
A – 2018 m., B – 2019 m., C – 2020 m.

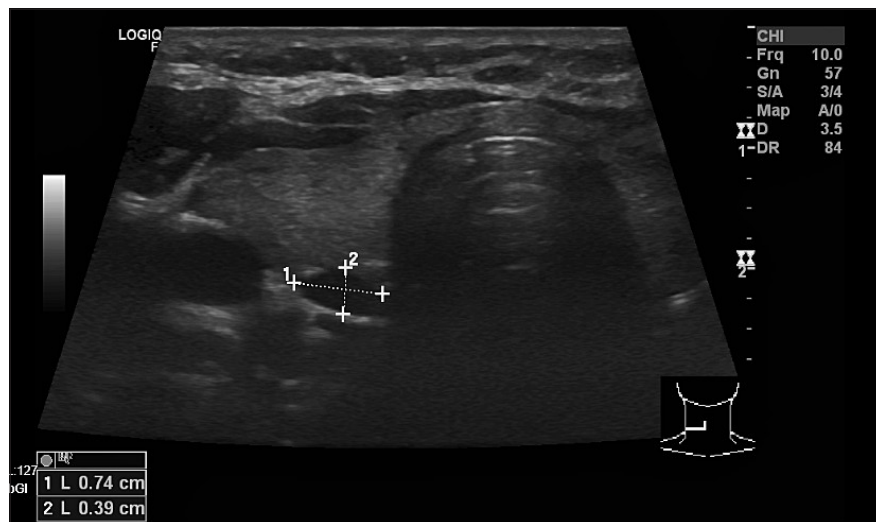
Fig 1. Abdominal computed tomography: the size dynamic of pancreatic neuroendocrine tumor

2,75 mmol/l (koreguotas kalcis = bendras kalcis + $0,02 \times (40 - \text{albuminas})$), PTH – 134,8 ng/l (norma 15–65 ng/l). Nustatius hiperkalcemiją ir padidėjusią PTH kiekį, įtariant su MEN-1 sindromu susijusį pirminį hiperparatiroidizmą (PHPT), detalesniam ištyrimui pacientė buvo paguldyta į Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų (VUL SK) Endokrinologijos skyrių. Hospitalizuojant pacientė skundėsi pykinimu, pilvo skausmu, tachikardijos epizodais, karščio išpylimu po nedidelio fizinio krūvio, vaizdo liejimusi, protarpiniu galvos svaigimu. Iš gyvenimo anamnezės sužinota, jog pacientę apie aštuonerius metus vargina dešinėsios krūties išskyros, nereguliarios menstruacijos. Įvertinta šeiminė anamnezė: močiutei ir prosenelei diagnozuotas kasos navikas, tėvas mirė nuo skrandžio opaligės jauno 41 metų amžiaus.

Hospitalizacijos metu įtariant MEN-1 sindromą atlikti papildomi tyrimai. PHPT diagnozei patvirtinti pakartotinai tirtas ir antrą kartą nustatytas padidėjęs bendro kalcio kiekis kraujyje – 2,89 mmol/l (norma 2,10–2,55 mmol/l), o atlikus skydliaukės ultragarsinį tyrimą (UG) pastebėtas padidėjusių prieskydinių liaukų vaizdas (2 pav.: už dešinės skydliaukės skilties matomas hipoechogeninis, aiškių ribų, homogeninis, $7,4 \times 3,9 \times 9,7$ mm dydžio darinys su kapsule). Atsižvelgus į tyrimų rezultatus (padidėjusį PTH, hiperkalcemiją, padidėjusias prieskydines liaukas UG tyrime) patvirtintas PHPT.

Laboratoriniais tyrimais nustatyta hiperprolaktinemija (prolaktino (PRL) kiekis – 1967,3 mU/l, norma 108,7–557,1 mU/l) ir padidėjęs insulino panašaus augimo faktoriaus (IGF-1) kiekis – 252 g/l (norma pagal amžių (35–39 m.) ir lytį 63,4–223 g/l). Dėl padidėjusio IGF-1 įtarta akromegalija, jai atmesti atliktas modifikuotas GTM (gliukozės toleravimo mėginys, kai tiriama somatotropinio hormono (STH) koncentracija prieš mėginį, tuomet duodama išgerti 75 g gliukozės tirpalo ir po 2 val. vėl tiriama STH koncentracija kraujyje, kuri esant hiperglikemijai mažėja – normalus STH atsakas po 2 val. GTM <3 mIU/l). Šiuo atveju STH supresija nepasiekta, gautas patologinis GTM (I taškas – <0,15 mIU/l, II taškas – 6,54 mIU/l) – patvirtinta akromegalijos diagnozė. Visi šie radiniai leido įtarti PRL ir STH gaminančią hipofizės adenomą.

Kadangi pacientė skundėsi pykinimu, pilvo skausmais, gastrinomai atmesti buvo pakartota EGDS, nustatyta skrandžio prievartio urvo srities



2 pav. Prieskydinių liaukų echoskopija
Fig 2. Echoscopia of parathyroid glands

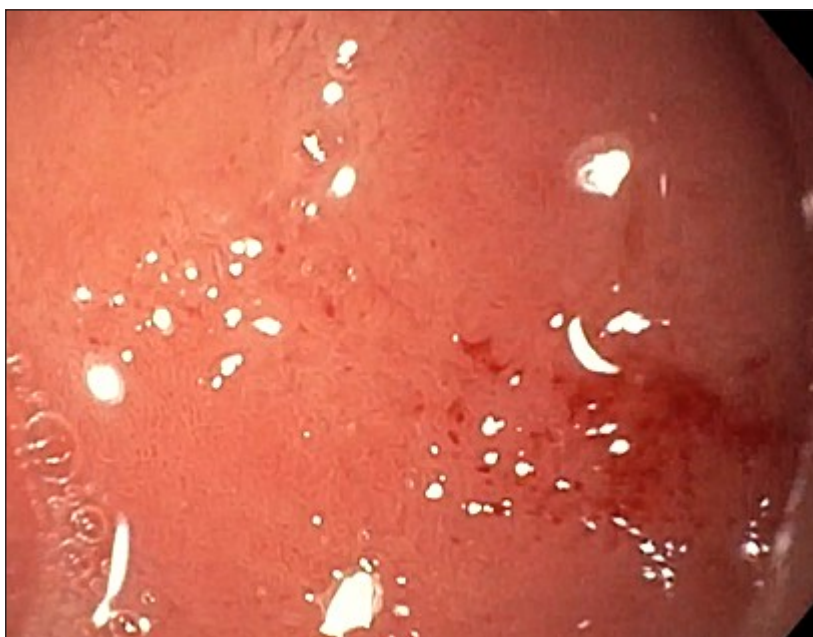
erozija, o siekiant atskirti nuo naviko paimta biopsinės medžiagos (3 pav.). Histologinio tyrimo išvada: lėtinis aktyvus *Helicobacter pylori* gastritas su plačiomis erozijomis ir regeneracine foveoline atipija prievarčio gleivinėje, įtariant korozinį (cheminį ar medikamentinį) poveikį skrandžio gleivinei. Papildomai tirtas gastrinas pateko į normos (6,2–54,8 pmol/l) ribas – 27,2 pmol/l. Duomenų gastrinomai patvirtinti nepakanka.

Atsižvelgus į šeiminės anamnezės duomenis (močiutei ir prosenelei diagnozuotas kasos navikas), nustatytą pirminį hiperparatiroidizmą, akromegaliją, hiperprolaktinemiją, kasos neuroendokrininį naviką, pacientei diagnozuotas MEN-1 sindromas.

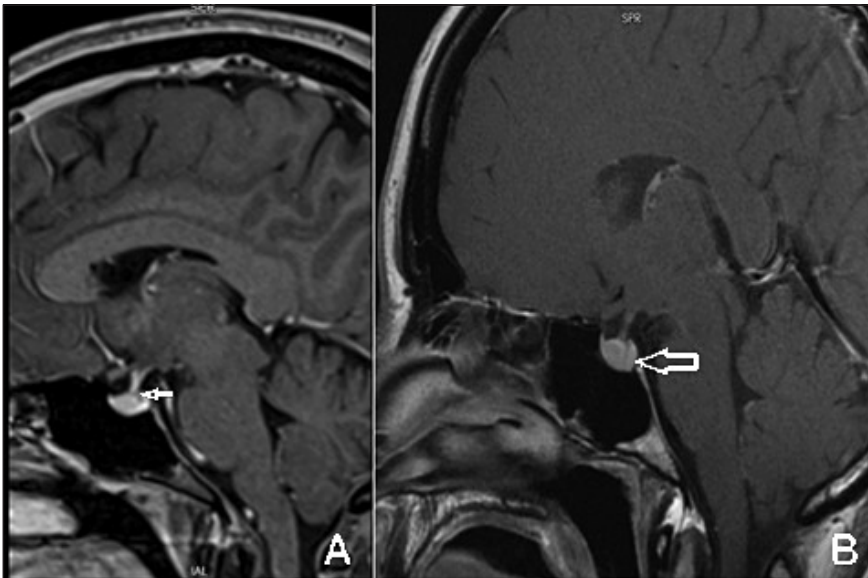
Ligoninėje taikytas gydymas: dėl hiperprolaktinemijos skirta bromo-

kriptino 2,5 mg ¼ tab. vakare, dėl hiperkalcemijos suplanuota prieskydinių liaukų šalinimo operacija, prieš operacinį gydymą skirta 60 mg dinatrio pamidronato (siekiant išvengti „alkanų kaulų“ sindromo), o dėl nustatytų skrandžio prievarčio urvo erozijų gleivinei apsaugoti – protonų siurblio inhibitorių.

Stebint pacientės būklę gerėjo, pykinimas ir galaktorėja sumažėjo, tačiau vis dar buvo jaučiami įvairios lokalizacijos kaulų skausmai, šaltkrėtis vakarais, didelis bendras silpnumas. Ambulatoriškai tęstas detalesnis ištyrimas, atlikti radiologiniai tyrimai. Galvos smegenų magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) būdu rastas 3 mm dydžio židinytis hipofizės kairėje vertintas kaip hipofizės mikroadenoma (4 pav.: A – rodykle pažymėtas po



3 pav. Ezofagogastroduodenoskopija: skrandžio prievarčio urvo srities erozijos
Fig. 3. Esophagogastroduodenoscopy: gastric antral erosions



4 pav. Galvos smegenų MRT: hipofizės adenomos dydžio dinamika
A – prieš gydymą, B – po gydymo

Fig 4. Brain MRI: the size dynamic of pituitary adenoma

dinaminio kontrastavimo iki 3 mm dydžio, ne visai taisyklingos konfigūracijos, lėčiau kontrastinę medžiagą telkiantis židinytis hipofizės kairėje).

Kasos NET hormoniniam aktyvumui ir galimoms metastazėms nustatyti atlikta viso kūno dvimatė scintigrafija su somatostatino receptorių analogais: aptiktas kasos neuroendokrininis navikas, pasižymintis vidutiniška somatostatino receptorių raiška, o tai rodo, kad navikas yra hormoniškai aktyvus, metastazių nerasta (5 pav.).

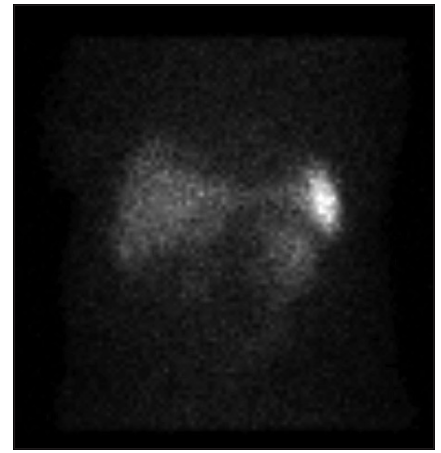
Prieskydinių liaukų adenomoms patikslinti atliktas SPECT/KT (vieno fotono emisijos kompiuterinė tomografija) tyrimas: rastos dešinės viršutinės ir kairės apatinės prieskydinės liaukos adenomos (6 pav.: rodyklėmis pažymėtos dešinės viršutinės ir kairės apatinės prieskydinių liaukų adenomos esant uždelstam radioindikatoriaus telkimui).

Per ambulatorinius apsilankymus pacientė skundėsi išliekančiu pykimu, bendru silpnumu po menkiausio fizinio krūvio, gausiu prakaitavimu, galvos skausmu, įvairios lokalizacijos kaulų skausmu, rankų pirštų tirpimu. Kartojant laboratorinius tyrimus hiperkalcemija išliko (jonizuotasis Ca –

1,44 1,41 mmol/l), PRL gydymo fone sumažėjo (1967,3 188,9 mU/l) (2 lentelė). Pacientė konsultuota gydytojo genetiko, atliktas genetinis ištyrimas, nustatyta MEN-1 sindromui būdingo *MEN-1* geno pataloginė mutacija (c. 799-1G>A).

Atsižvelgus į išliekančius pacientės klininius simptomus, įvertinus turimus laboratorinių ir vaizdinių tyrimų rezultatus dėl pirminio hiperparatiroidizmo atlikta subtotalinė paratiroidektomija. Per operaciją pašalintos trys prieskydinės liaukos. Siekiant išvengti hipokalcemijos ateityje, palikta viena mažiausiai pakitusi prieskydinė liauka. Pooperaciniu laikotarpiu (praėjus 1 mėn. po operacijos) kartojant laboratorinius tyrimus dinamika buvo teigiama: jonizuotojo kalcio ir PTH sumažėjo – atitinkamai nuo 1,41 iki 1,09 mmol/l ir nuo 14,3 iki 6,9 pmol/l (2 lentelė).

Kadangi MEN-1 sindromo atveju daž-

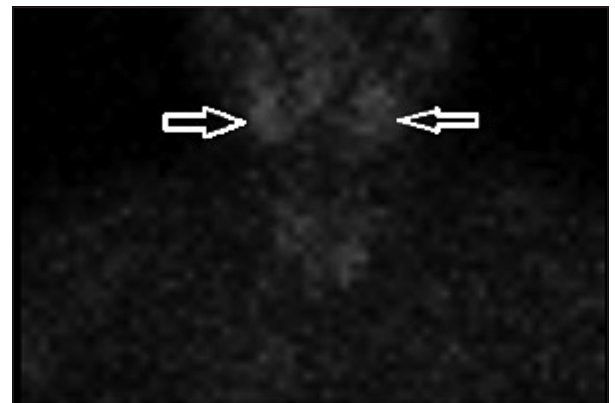


5 pav. Viso kūno scintigrafija

Kasos neuroendokrininis navikas esant vidutinei somatostatino receptorių raiškai
Fig. 5. Whole-body scintigraphy
Pancreatic neuroendocrine tumor with medium somatostatin receptor expression

nai nustatomi ir antinksčių žievės navikai, buvo tirtas rytinis kortizolis – 235 nmol/l (norma ryte 101–536 nmol/l), ir adrenokortikotropinis hormonas – 7 ng/l (norma <46 ng/l), t. y. tyrimų rezultatai pateko į normos ribas. Anksčiau atliktais vaizdiniais tyrimais (pilvo KT) darinių antinksčiuose nerasta, todėl antinksčių navikai atmesti.

Praėjus 4 mėnesiams nuo nustatytos diagnozės, siekiant įvertinti kNET pokyčius atliktas pilvo KT tyrimas: kasos uodegoje aiškių ribų hipervas-kuliarus židinytis be neigiamos dydžio dinamikos (17 × 10 × 12 mm (buvo



6 pav. Prieskydinių liaukų vieno fotono emisijos kompiuterinė tomografija

Fig 6. Parathyroid gland SPECT Scan

2 lentelė. Biocheminių tyrimų dinamika
Table 2. Dynamic of biochemical tests

Tyrimai plazmoje (SI)	Norma	Ligos pradžioje	3 mėn. iki operacijos	2 mėn. iki operacijos	1 diena po operacijos	1 mėn. po operacijos	6 mėn. po operacijos
Kalcis (mmol/l)	2,10–2,55	2,76	2,89		2,42		
Jonizuotasis kalcis (mmol/l)	1,05–1,30	1,44	1,46	1,41	1,3	1,09	1,13
PTH (pmol/l)	1,6–7,3	14,3			1,2	6,9	7,82

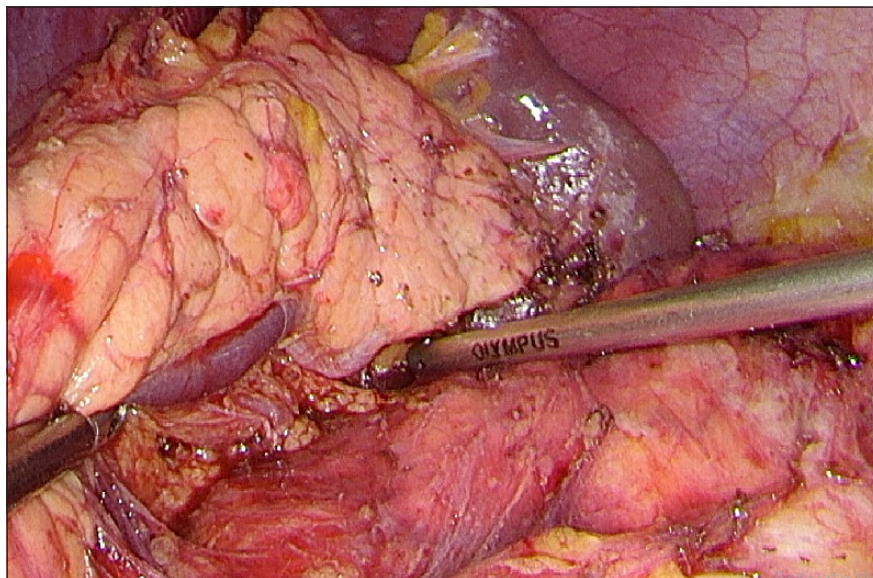
PTH – parathormonas, SI – tarptautinė matavimo vienetų sistema

17 × 11 × 10 mm)), laisvo skysčio pilvo ertmėje, limfadenopatijos, naujų židinių nematyti. Kadangi pacientė jautė išliekančius nespecifinius simptomus, o scintigrafiškai nustatyta, kad kNET pasižymi vidutiniška somatostatino receptorių raiška, t. y. hormonškai aktyvus, tarpdisciplininis konsiliumas nusprendė, jog tikslinga atlikti laparoskopinę kasos uodegos rezekciją. Pacientė sutiko, ir jai buvo atlikta laparoskopinė kasos naviko enukleacija, o prieš pat operaciją darinio lokalizacija patikslinta endoskopinės endoskopijos būdu (7 pav.). Histologinio kNET biopato tyrimo išvada: geros diferenciacijos G1 (Ki-67 <2 %) kasos neuroendokrininis navikas, tikėtina – gerybinės eigos.

Pooperaciniu laikotarpiu pacientę varginę tokie nespecifiniai simptomai kaip nugaros skausmas, karščio pylimo epizodai, vidurių užkietėjimas sumažėjo. Biocheminiai tyrimai rodė teigiamą mažėjančio PRL dinamiką pacientę gydant bromokriptinu (3 lentelė). Po 8 mėnesių pakartojus galvos smegenų MRT, hipofizės mikroadenomos nematyti (4 pav.: B – po gydymo bromokriptinu rodykle pažymėtoje hipofizės srityje židinio nebematyti). Pakartotinai tirtu IGF-1 kiekis buvo 191 g/l, t. y. pateko į normos ribas.

Taip pat tirtas 25-OH vitaminas D, nustatyta sumažėjusi jo koncentracija – 50,6 nmol/l (norma 75–100 nmol/l). Dėl didelės osteoporozės rizikos atliktas kaulų mineralinio tankio tyrimas (densitometrija) – be patologijos. Tolesniam gydymui buvo paskirta vitamino D preparatu. Kadangi hipofizės mikroadenoma išnyko, PRL ir menstruacijų ciklas normalizavosi, nebebuvo galatorėjos, gydymas bromokriptinu nutrauktas, paskirta PRL kontrolė po 1 ir 3 mėn. (3 lentelė). Praėjus 1 mėn. po gydymo bromokriptinu nutraukimo, PRL kiekis plazmoje išliko normalus (479,6 mU/l). Planuota atlikti pakartotinius tyrimus praėjus 3 mėn. po terapijos bromokriptinu nutraukimo ir numatyta gastroenterologo konsultacija dėl kontrolinės EGDS, tačiau tyrimai buvo atidėti dėl ekstremalios epidemiologinės (COVID-19) situacijos.

Praėjus dviem mėnesiams po kasos NET operacijos, pacientę vėl pradėjo varginti pilvo pūtimas, viduriavimas,



7 pav. Kasos neuroendokrininio naviko laparoskopinė enukleacija
Fig 7. Laparoscopic enucleation of pancreatic neuroendocrine tumor

karščio pylimo epizodai. Praėjus 6 mėnesiams po operacijos atliktas kontrolinis pilvo KT tyrimas, rastas dar vienas aiškių ribų hipervaskuliarus 14 × 10 × 11 mm židiny, kurio atliekant ankstesnius tyrimus nepastebėta. Radiologiniai vaizdai pakartotinai peržiūrėti kartu su gydytojais radiologais, lyginant naujausius pilvo KT tyrimo vaizdus su ankstesniais (atitinkamai 2018 ir 2019 metų) (1 pav.: A – 2018 m. nustatyti NET būdingi du židiniai kasos uodegoje, B – 2019 m. atliktame pilvo KT tyrime tie patys dariniai be neigiamos dydžio dinamikos, C – 2020 m. po vieno židinio enukleacijos atliktame pilvo KT tyrime matomas padidėjęs, palyginti su prieš tai darytomis nuotraukomis, hipervaskuliarus kasos darinys). 2018 metais atliktoje pilvo KT rasta ne vienas, o du kasos uodegos neuroendokrininiai navikai, kurių vienas 2019 metais pašalintas laparoskopinės kasos enukleacijos būdu. Deja, antrojo naviko dydžio dinamika neigiama – jis padidėjo. Pacientė aptarta TPA dėl kasos NET pakartotinio operacinio gydymo galimybių: suplanuota šių metų vasaros pradžioje atlikti distalinę kasos rezekciją (laparoskopiją arba laparotomiją su splenektomija ar be jos pagal operacijos eigą ir galimybes), pacientė sutiko būti operuojama.

Verta paminėti, jog pacientė turi 10-ies metų dukrą. Kadangi MEN-1 yra autosominiu dominantiniu būdu paveldimas sindromas, pacientei buvo atliktas genetinis ištyrimas ir nustatyta *MEN-1* geno patologinė mutacija. Pasak moters, jos dukrą vargina tokie simptomai kaip pilvo skausmas, vidurių užkietėjimas, galvos skausmas, tačiau atliktus laboratorinius tyrimus pakitimų nerasta. Dukra toliau tirama ir stebima VUL SK Vaikų ligoninėje III lygio gydytojo endokrinologo. Pacientės motina diagnozę neigia ir išsitiirti atsisako. Pacientės sesuo gyvena ne Lietuvoje, todėl tirama užsienyje.

DISKUSIJA

Paplitimas, etiopatogenezė ir prognozė

Dauginės endokrininės neoplazijos sindromo 1 tipui (angl. MEN-1) būdingi prieskydinių liaukų, kasos salelių ir priekinės hipofizės dalies navikai, nustatomi tam pačiam pacientui [1–3]. Nors MEN-1 sindromas priskiriamas retųjų ligų grupei (paplitimas siekia 1–9 atvejus 100 000 žmonių populiacijoje), jis pasižymi dideliu pacientų mirtingumu ir trumpesne jų gyvenimo trukme. Autopsinių tyrimų išvados ro-

3 lentelė. Prolaktino kiekio kraujo serume dinamika

Table 3. Dynamic of serum prolactin

Tyrimai plazmoje (SI)	Norma	Prieš gydymą bromokriptinu	Po 1 mėn. gydymo bromokriptinu	Po 2 mėn. gydymo bromokriptinu	Po 8 mėn. gydymo bromokriptinu	Po 1 mėn. nutraukus gydymą bromokriptinu
PRL (mU/l)	108,7–557,1	1967,3	188,9	144,8	129,6	479,6

PRL – prolaktinas, SI – tarptautinė matavimo vienetų sistema

do, jog MEN-1 sindromas nustatomas 0,25 % visų autopsijų: 1–8 % pacientų, kurie sirgo pirmininiu hiperparatiroidizmu, 16–38 % pacientų, kurie turėjo gastrinomų, ir mažiau negu 3 % pacientų – hipofizės navikų [9, 10]. MEN-1 (dar kitaip Wermerio sindromas) yra paveldimas autosominiu dominantiniu būdu, tačiau 5–10 % MEN-1 sindromo pacientų geno mutacija pasireiškia *de novo*. Remiantis literatūros duomenimis, šis sindromas dažniausiai pasireiškia 5-ajame gyvenimo dešimtmetyje, vienodai dažnai vyrams ir moterims [6]. Mūsų nagrinėjamo atveju MEN-1 sindromas buvo diagnozuotas jaunesnio (37-erių metų) amžiaus pacientei.

MEN-1 genas, atsakingas už dauginės endokrininės neoplazijos pasireišimą, aptinkamas 11 (11q13.1) chromosomoje ir yra sudarytas iš 10 egzono, koduojančių iš 610 aminorūgščių sudaryto baltymo menino gamybą. Meninas dalyvauja transkripcijos, reguliacijos, proliferacijos, genomo stabilumo, DNR pažaidų taisymo, ląstelių dalijimosi ir gyvenimo ciklo kontrolės procesuose ir veikia kaip navikų supresijos genas.

Apie du trečdaliai MEN-1 sindromo pacientų miršta dėl priežasčių, tiesiogiai susijusių su šiuo sindromu. Enteropankreatiniai neuroendokrininiai navikai, ypač nefunkcionuojantys, yra pirmoji pacientų, sergančių MEN-1 sindromu, mirties priežastis [11]. Nepaisant pažangios su MEN-1 sindromu susijusių navikų diagnostikos ir gydymo, pacientų gyvenimo trukmė yra trumpesnė, palyginti su bendra populiacija, ir tesiekia 55–60 metų [12, 13].

Klinikinė išraiška, diagnostika, gydymas

Pirminis hiperparatiroidizmas (PHPT) yra vienas iš dažniausių ir pirmųjų požymių, pasireiškiančių esant MEN-1 sindromui. Pacientams, turintiems *MEN-1* geno mutaciją, hiperparatiroidizmas gali pasireikšti gana anksti, t. y. apie 20–25-uosius gyvenimo metus [11]. Priešingai nei sporadiniais atvejais, PHPT esant MEN-1 sindromui pasireiškia jaunesniame amžiuje, vienodai vyrams ir moterims ir dažniausiai būna paveiktos visos prieskydinės liaukos [1].

Dėl prieskydinių liaukų hiperplazijos arba adenomos pacientams gali būti nustatoma simptomatinė (poliurija, polidipsija, vidurių užkietėjimas, nuovargis, pakitęs elgesys, arterinė hipertenzija, sutrumpėjęs QT intervalas, peptinių opų simptomai) arba besimptomė hiperkalcemija, taip pat ir hiper-

kalcemijos komplikacijos – inkstų akmenligė ar savaiminiai kaulų lūžiai dėl osteopenijos.

Mūsų nagrinėjamo atveju pirmieji pacientę varginę tokie nusiskundimai kaip pykinimas, vidurių užkietėjimas, buvęs inkstų akmenligės dieglių priepuolis leistų įtarti hiperparatiroidizmą. Hiperparatiroidizmas diagnozuojamas biocheminiais kraujo tyrimais nustatius hiperkalcemiją, kurią lemia padidėjusi PTH koncentracija dėl prieskydinių liaukų hiperplazijos arba adenomos. Mūsų pacientei atlikti kraujo tyrimai rodė padidėjusius kalcio ir parathormono kiekius, o skydliaukės UG – padidėjusių prieskydinių liaukų vaizdą, todėl diagnozuotas PHPT.

Nors 2012 metų dauginės 1 tipo endokrininės neoplazijos klinikinės praktikos gairėse minima, kad priešoperaciniai prieskydinių liaukų vaizdiniai tyrimai (pvz.: kaklo sonoskopija, scintigrafija, KT) teikia mažai naudos, nes gali būti paveiktos visos prieskydinės liaukos ir atvira kaklo operacija yra būtina neatsižvelgiant į vaizdinių tyrimų rezultatus [1], mūsų pacientei buvo atliktas skydliaukės UG tyrimas bei prieskydinių liaukų scintigrafija, kuri leido diagnozuoti dešinės viršutinės ir kairės apatinės prieskydinės liaukos adenomas. Esant prieskydinių liaukų hiperplazijai dažniausiai atliekama subtotalinė paratiroidektomija. Literatūroje aprašomos paratiroidektomijos indikacijos yra simptomatinė ar žymi hiperkalcemija ar hiperkalciurija, inkstų akmenligė ir (ar) kaulų ligos požymiai [1, 14, 15]. Mūsų nagrinėjamo atveju pacientę vargino daug nespecifinių simptomų, buvo nustatyta hiperkalcemija, inkstų akmenligė ir esant indikacijoms atlikta subtotalinė paratiroidektomija, t. y. pašalintos trys su puse prieskydinės liaukos. Kita alternatyva galėtų būti visiška paratiroidektomija su mažiausiai pakitusios liaukos transplantacija į nedominuojančios rankos dilbį [1]. Visiškai paratiroidektomija yra susijusi su didesniu hipoparatiroidizmo dažniu, tačiau dalinė paratiroidektomija turi didesnę recidyvų skaičių [6]. Neapsprendžiama, kuris metodas yra geresnis, tačiau šiuo metu linkstama prie subtotalinės paratiroidektomijos [16]. Pirminiu hiperparatiroidizmu sergantiems asmenims, kuriems operacinis gydymas kontraindikuojamas, arba recidyvu atvejais gali būti taikoma kalcinomimetikų terapija. Mūsų pacientei po operacijos kalcio ir parathormono kiekiai sumažėjo ir išliko normalūs atliekant kontrolinius tyrimus (jonizuotasis kalcis – nuo 1,41 iki 1,13 mmol/l, parathormonas – nuo 14,3 iki 7,82 pmol/l; žr. 2 lentelę).

Nefunkcionuojantys kasos NET – tai iš kasos salelių kilę navikai, kurie nesukelia klinikinių simptomų, susijusių su hormonų hiperprodukcija, tačiau lemia simptomus, susijusius su naviko mase (pvz.: skausmą, šalia esančių struktūrų spaudimą) arba metastazine liga (pvz.: kacheksija, gelta, hepatomegalija, kepenų ar kaulų skausmą) [17]. Nefunkcionuojantys kNET gali išskirti hormoniškai neaktyvias medžiagas: peptidus, chromograniną A, kasos polipeptidus. Tačiau šių medžiagų nustatymas nefunkcionuojančių kNET diagnostikos tikslais yra mažai specifiskas ir jautrus [18, 19].

Dažniausiai šių navikų diagnostika remiasi vaizdiniais tyrimais. 2019 metais paskelbtame C. Kamilario ir C. Stratakio straipsnyje apie naujausius su MEN-1 sindromu susijusių navikų diagnostikos duomenis teigiama, kad jautriausias tyrimas nefunkcionuojantiems kNET nustatyti yra endoskopinė echoskopija (EUS). Dar tikslesnių rezultatų galima tikėtis derinant EUS ir MRT tyrimus [11]. Kasos NET išplitimui įvertinti gali būti naudojamas somatostatino receptorių scintigrafijos tyrimas [20]. Somatostatino receptorių scintigrafija yra naudingas tyrimas neuroendokrininiams navikams lokalizuoti ir didesnėms nei 1 cm metastazėms aptikti. Tačiau ne visi neuroendokrininiai navikai pasižymi somatostatino receptorių raiška, todėl kai kurie navikai (pvz.: blogos diferenciacijos neuroendokrininės karcinomos) gali likti nenustatyti [21].

Šiuo klinikiu atveju pacientei kNET navikas buvo pastebėtas atliekant pilvo KT. Viso kūno somatostatino receptorių scintigrafija patvirtino hormoniškai aktyvų kNET esant vidutinei somatostatino receptorių raiškai, o metastazių nenustatyta.

Besimptomį nefunkcionuojančių kasos neuroendokrininių navikų gydymas yra prieštaringas. 2012 metų Europos neuroendokrininių navikų asociacijos (ENETS) gairėse buvo rekomenduojamas intensyvus nefunkcionuojančių <2 cm dydžio kasos NET stebėjimas, naujausios NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) gairės leidžia stebėti <1 cm dydžio kasos NET ir rekomenduoja navikų, kurių dydis 1–2 cm, rezekciją [22]. Mūsų pacientei kasos NET nustatytas atlikus pilvo KT. Išliekant nespecifiniams klinikiniams simptomams, atlikta kNET enukleacija. Po operacijos histologiniu tyrimu buvo patvirtintas G1 kasos neuroendokrininis navikas. Deja, atlikus kontrolinį pilvo KT pacientei rastas dar vienas kNET, kuris

ankstesnių tyrimų metu nepastebėtas, todėl net ir taikant geriausius diagnostikos metodus išlieka žmogiskosios klaidos tikimybė. Pacientės laukia pakartotinė kNET operacija, numatoma atlikti distalinę kasos rezekciją.

Negalint rezekuoti navikų arba esant pažengusiai metastazinei ligai, gali būti taikoma biologinė terapija arba chemoterapija. Išskirtiniais atvejais atliekamos įvairios radiologinės intervencijos (pvz.: radiodažninė abliacija, transarterinė embolizacija arba chemoembolizacija ir selektyvioji radioterapija) [20].

Enteropankreatiniai neuroendokrininiai navikai yra nustatomi 50 % pacientų, kuriems diagnozuojamas MEN-1 sindromas, ir yra antri pagal dažnumą. 2017 metais Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) atnaujintoje kasos neuroendokrininių navikų klasifikacijoje kNET suskirstyti į histologinius laipsnius pagal proliferacijos indeksą (Ki-67 ir mitozinį indeksą). Geros diferenciacijos kasos neuroendokrininės neoplazijos buvo suskirstytos į mažo (G1; Ki-67 indeksas <3 %), vidutinio (G2; Ki-67 indeksas 3–20 %) ir didelio (G3; Ki-67 indeksas >20 %) laipsnio (4 lentelė).

Mūsų pacientės histologinio kNET biopsijos tyrimo išvada: geros diferenciacijos G1 (Ki-67 <2 %) – mažo proliferacijos laipsnio kNET, tikėtina, gerybinės eigos.

Idomu tai, jog kai kurie didelio laipsnio (G3) navikai, kurių Ki-67 indeksas 20–55 %, buvo geros diferenciacijos ir teikė gerą prognozę (palyginti su blogos diferenciacijos karcinoma), jų atsakas į gydymą platinu buvo santykinai blogas, todėl ši kategorija atskirta nuo blogos diferenciacijos kasos neuroendokrininių karcinomų kategorijos. Trečiai kategorijai priskirtos mišrios neuroendokrininės ir ne neuroendokrininės neoplazijos [23].

Pagal aktyvumą kasos NET gali būti funkcionuojantys (gaminantys biologiškai aktyvias medžiagas – gastriną, insuliną, vazoadaktyvius žarnų polipeptidus, gliukagoną ar somatostatina) ir nefunkcionuojantys (negaminantys biologiškai aktyvių medžiagų arba gaminantys hormoniškai neaktyvius peptidus – kasos polipeptidus, chromograniną A, neurotensiną, neuronams specifiską enolazę, greliną) [24]. Esant MEN-1 sindromui kasos neuroendokrininiai navikai išsivysto jaunesniame amžiuje, t. y. 10–50 metų amžiaus asmenims, palyginti su sporadiniais atvejais būdingu 50–80 metų amžiumi. Taip pat būna daugybiniai, o didesni navikai (>2 cm) linkę būti nefunkcionuojantys.

4 lentelė. 2017 metų Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) kasos neuroendokrininių neoplazijų klasifikacija

Table 4. 2017 World Health Organisation (WHO) classification of pancreatic neuroendocrine neoplasms

Klasifikacija / laipsnis	Ki-67 proliferacijos indeksas (%)	Mitozinis indeksas
Geros diferenciacijos kasos neuroendokrininės neoplazijos: kasos neuroendokrininiai navikai (kNET)		
kNET G1	<3	<2
kNET G2	3–20	2–20
kNET G3	>20	>20
Blogos diferenciacijos kasos neuroendokrininės neoplazijos: kasos neuroendokrininės karcinomos (kNEK)		
kNEK (G3)	>20	>20
Mažų ląstelių		
Didelių ląstelių		
Mišrios neuroendokrininės ir ne neuroendokrininės neoplazijos		

Tarp funkcionuojančių neuroendokrininių navikų dažniausiai pasitaiko **gastrinomos**, gaminančios gastriną. Gastrinomos tipiškai diagnozuojamos iki 40 metų amžiaus asmenims ir daugiau nei 80 % visų atvejų yra nustatomos dvylikapirštėje žarnoje, rečiau – kasoje. Paprastai tai yra piktybinės kilmės navikai, dažniausiai metastazuojantys į peripankreatinius limfmazgius ir kepenis, todėl svarbu juos anksti diagnozuoti. Gastrinomos diagnozuojamos nustatant hipergastrinemiją – padidėjusią bazinę skrandžio rūgšties gamybą (skrandžio sulčių pH <2). Kai diagnozė abejotina, galima atlikti sekretino arba kalcio infuzijos provokacijos mėginį, kurie stimuliuoja gastrino gamybą gastrinomos ląstelėse [1]. Pirminių navikų ir jų metastazių vietoms nustatyti rekomenduojama atlikti EGDS kartu su endoskopine echoskopija. Tačiau EGDS nėra itin tikslus tyrimas gastrinomoms diagnozuoti, nes dažna jų lokalizacija yra dvylikapirštės žarnos pogleivis. Todėl rekomenduojama endoskopinę echoskopiją derinti su MRT. Taip pat gali būti naudojami ir kiti radiologiniai tyrimai (ultragarsas, KT, MRT, selektyvioji pilvo angiografija, somatostatino receptorių scintigrafija, PET/CT) [11].

Recidyvinės skrandžio opos, padėjusi skrandžio rūgšties gamybą ir kasos ne salelių ląstelių navikų derinys yra apibūdinamas kaip Zollingerio ir Ellisono sindromas (ZES) [1]. Šis sindromas nustatomas 30 % visų MEN-1 sindromo pacientų ir dažniausiai pasireiškia skausmu epigastriume, rėmens graužimu, viduriavimu ar steatorėja [25]. Mūsų pacientę varginę tokie nespecifiniai simptomai kaip pilvo skausmas, pykinimas, rėmuo yra būdingi ZES sindromui. Pacientei atlikus EGDS nustatyta prievartčio urvo srities erozija, įtartas korozinis skran-

džio gleivinės pažeidimas, atlikta biopsija, tačiau gauta histologinio ištyrimo išvada gastrinomos diagnozė paneigė, kaip ir biocheminis kraujo gastrino tyrimas, kuris buvo normalus. Nors duomenų gastrinomai diagnozuoti nepakako, remiantis didele gastrinomos išsivystymo rizika, jaučiamais nespecifiniais simptomais ir EGDS tyrimo rezultatais, pagal rekomendacijas buvo paskirtas gydymas protonų siurblio inhibitoriais [1]. Literatūros duomenimis, nepasiekus teigiamo efekto, kai kuriems pacientams galima papildomai skirti histamino H2 receptorių antagonistų [1, 26].

Kalbant apie gastrinomų gydymo galimybes, operacinis gydymas vertinamas prieštarai, nes gastrinomos, kaip ir nefunkcionuojantys kasos neuroendokrininiai navikai, dažniausiai būna dauginės, mažos (<0,5 cm) ir retai pašalinamos visiškai, nebent atliekamos radikalios rezekcijos, pavyzdžiui, Whipple operacija ar net visos kasos pašalinimas. Tačiau daugėja studijų, įrodančių, jog pacientų, turinčių nedidelių (<1,5–2 cm) kasos NET arba ZES, ilgalaikė prognozė netaikius operacinio gydymo buvo puiki ir jie išvengė komplikacijų, susijusių su tokio pobūdžio didelės apimties operacijomis [27].

Insulinomos – kasos salelių ląstelių navikai, gaminantys insuliną, sudaro apie 20 % kasos salelių ląstelių navikų [6]. Insulinomos, dažniausiai būdamos gerybinės, sukelia hipoglikemiją ir su ja susijusius simptomus (sumišimas, regos sutrikimas, neįprastas elgesys, smarkus širdies plakimas, prakaitavimas, drebulys), kurie atslūgsta pavartojus gliukozės. Nedidelei daliai pacientų (10 %) tai gali būti pirminė MEN-1 sindromo išraiška [28]. Mūsų pacientės glikemija pateko į normos ribas (gliukozė serume 4,67 mmol/l, norma 4,2–6,1 mmol/l), o

hipoglikemijos simptomų neįėjė. Pa-grindinis standartas patvirtinant insulino- mą yra Whipple triada (hipogli- kemijos simptomai, glikemija neval- gius 2,2 mmol/l, hipoglikemijos simp- tomų išnykimas pavartojus gliukozės) ir teigiamas 72 valandų bado mėginys, kai badaujant plazmoje nustatoma smarkiai padidėjusi insulino koncen- tracija [29]. Insulinomų lokalizacijai nustatyti paprastai naudojami UG, KT, MRT tyrimai. Dažniausiai taiko- mas operacinis gydymas: enukleacijos būdu šalinami jų židiniai, o jei židinių daugiau ir yra pažeista didelė kasos dalis – šalinama dalis kasos. Tais at- vejais, kai navikų pašalinti neįmano- ma arba hipoglikemijos simptomai kartojasi, galima taikyti medikamen- tinį gydymą (diazoksidu, somatostati- no analogais, everolimu), chemoterapiją, lokalia radiodažninę abliaciją, chemoembolizaciją, radioterapiją arba radionuklidinę terapiją [30].

Gliukagonoma, vazoaktyvius žarnų peptidus (angl. *vasoactive intestinal peptide*, VIP) **gaminantis na- vikas, somatostatinoma** yra retesni, tačiau įprastai piktybiniai enteropan- kreatiniai neuroendokrininiai navikai.

Kliniškai gliukagonomoms būdin- gas odos bėrimas (nekrolininė migruo- janti eritema), svorio mažėjimas, ane- mija ir stomatitas. Simptomų neturin- tiems pacientams gliukagonomos ap- tinkamos atsitiktinai, atliekant vaiz- dinis tyrimus, nustatius gliukozės netoleravimą arba hipergliukagone- miją [1].

VIP gaminatys navikai kliniškai pasireiškia vandeningu viduriavimu, lemiančiu hipokalemiją ir achlorhidri- ją, ir yra diagnozuojami nustatius di- desnį nei 1–2 litrai per parą išmatų kiekį badaujant, kartu ir padidėjusį VIP kiekį kraujo plazmoje nevalto- jant vidurius laisvinančių vaistų ar diure- tikų.

Somatostatinoma gamina soma- tostatiną, kuris blokuoja kitų kasos hormonų gamybą, todėl kliniškai pasi- reiškia hiperglikemijos simptomais, tulžies pūslės akmenlige, viduriavimu riebiomis išmatomis, pilvo skausmu, pykinimu, vėmimu, apetito praradi- mu, mažų skrandžio rūgšties kiekiu ir yra diagnozuojama kraujo plazmoje nustatius padidėjusį somatostatino kiekį [31].

Tipiška gliukagonomų ir VIP navi- kų lokalizacija yra kasos uodega. Daž- niausiai tokie pacientai gydomi opera- ciniu būdu, tačiau neretai šie navikai diagnozuojami jau metastazavę, todėl papildomai gali būti skiriamas gydy- mas somatostatino analogais, chemo- terapija arba atliekama kepenų arte- rijos embolizacija [1].

Hipofizės adenomos aptinkamos 30–40 % visų pacientų, kuriems nu- statyta *MEN-1* geno mutacija [6], ir gali atsirasti jau nuo 5 metų amžiaus (vidutinis amžius – 38 metai), jos bū- dingesnės moterims [2]. Literatūros duomenimis, hipofizės navikai gali bū- ti gaminantys prolaktiną (apie 60 % visų atveju), somatotropinį hormoną (apie 25 % visų atveju) arba abu hor- monus: prolaktiną ir somatotropinį hormoną (7 % visų atveju) [1, 7, 32–34]. Hipofizės navikai gali išskirti didelius AKTH kiekius (apie 5 % visų atveju) arba būti visiškai hormonų ne- gaminantys (15–40 % visų atveju) [17, 35].

Klinikinė hipofizės adenomų iš- raška esant *MEN-1* sindromui panaši į pasireiškiančią sporadinių hipofizės navikų atveju ir priklauso nuo atitin- kamo hormono padidėjusios gamybos bei naviko dydžio. Moterims, kurioms nustatoma prolaktinoma, būdinga amenorėja, galaktorėja, nevaisingu- mas, vyrams – erektilinė disfunkcija ir libido sumažėjimas. Esant augimo hormono padidėjusiai gamybai, pa- cientams pasireiškia gigantizmo arba akromegalijos požymiai. AKTH per- teklius sukelia Kušingo sindromą.

Didelė naviko masė gali sukelti galvos skausmą, šalia esančių struk- tūrų spaudimo požymius (jei spaudžia optinę kryžmę, galimi regėjimo lauko pokyčiai, jei sveikus hipofizės audi- nius – hipopituitarizmas) [11].

Hipofizės darinio hormoniniam ak- tyvumui įvertinti atliekami biochemi- niai kraujo tyrimai (pvz.: PRL, STH, IGF-1, AKTH, skydliaukę stimuliuo- jančio, gonadotropinių hormonų kie- kio) [17]. Galvos smegenų MRT yra pirmo pasirinkimo vaizdinis tyrimas hipofizės navikams diagnozuoti [1]. Dažniau aptinkamos makroadenomos (>10 mm), nors atsiradus tikslesniems vaizdinio tyrimo metodams mikroade- nomų (<10 mm) dažnis padidėjo [11]. Mūsų pacientei atlikus galvos smegenų MRT buvo nustatyta hipofizės mik- roadenoma (3 mm dydžio), gaminanti ir prolaktiną, ir somatotropinį hormo- ną (gautas patologinis GTM, nustaty- ta padidėjusi IGF-1 koncentracija). Tikslinant anamnezės duomenis suži- nota, jog pacientę apie 8 metus vargi- no išskyros iš krūtų, nereguliarios mė- nesinės – tai yra hiperprolaktinemijos rezultatas.

Hipofizės navikų gydymas pacien- tams, kuriems nustatytas *MEN-1* sin- dromas ir kuriems nenustatytas, yra panašus. Prolaktinomų pirmo pasirin- kimo gydymas medikamentinis – tera-apija dopamino antagonistais (kabergo- linu arba bromokriptinu). Jei navikas yra atsparus medikamentiniam gydy-

mui, taikoma transsfenoidalinė ade- nomektomija arba radioterapija. Mū- sų pacientė buvo gydyta bromokripti- nu, po 8 mėn. pakartojus galvos MRT – hipofizės darinio nerasta, PRL ir IGF-1 koncentracijos normalizavosi. Hipofizės adenomų, kurioms būdinga somatotropinio hormono arba AKTH padidėjusi gamyba, pirmo pasirinki- mo gydymas yra operacinis. Esant ne- funkcionuojantiems hipofizės navi- kams, ypač makroadenomoms, suke- liančioms regos sutrikimus, esan- čioms arti optinės kryžmės arba pasi- žyminčiomis greitu naviko masės di- dėjimu, atliekama transsfenoidalinė operacija [11].

Vis dažniau pacientams, kuriems yra nustatytas *MEN-1* sindromas, ap- tinkami užkrūčio liaukos, bronchų ir virškinamojo trakto **karcinoidai** [6]. Užkrūčio liaukos karcinoidai būdingi 2–8 % visų *MEN-1* sindromo pacientų, dažniau pasireiškia vyrams, rūkan- tiems asmenims ir lemia mažesnę gy- venimo trukmę [36].

Dažniausiai karcinoidai aptinkami atsitiktinai, vaizdiniais tyrimais, pa- cientai specifinių nusiskundimų įprastai neturi, tačiau kartais gali var- ginti krūtinės skausmas ar tuščiosios venos spaudimo požymiai (pvz.: dusu- lys, kosulys, sunkumas ryti ir kiti) [38]. Bronchų karcinoidams gali būti būdingas dusulys, kraujo atkosėjimas, kosulys ar staigus raudonis. Bioche- miniai tyrimai diagnozuojant karci- noidus yra nenaudingi. Rekomenduo- jama atlikti krūtinės KT arba MRT ty- rimus [11].

Užkrūčio liaukos karcinoidų pirmo pasirinkimo gydymas yra operacinis [36, 37]. Adjuvantinė chemoterapija gali būti taikoma, kai atliekama dali- nė naviko rezekcija. Medikamentinis gydymas somatostatino analogais, chemoterapija, biologinė arba radio- nukleotidinė terapija skiriama esant neoperuotiems navikams arba me- tastazinei ligai. Bronchų karcinoidų pirmo pasirinkimo gydymas taip pat yra operacinis [30].

Skrandžio NET (II tipo skrandžio karcinoidai) aptinkami *MEN-1* sin- dromo pacientams, turintiems ZES ir, manoma, atsiranda dėl lėtinės skran- džio enterochromatofininių ląstelių stimuliacijos gastrinu [28]. Didžiajai daliai – 70–90 % pacientų šie navikai yra išsidėstę lokaliai ir dažnai gali bū- ti pašalinami endoskopiškai, prieš tai įvertinus jų invazyvumą endoskopiniu echoskopu [11].

Antinksčių navikai: dažniau- siai su *MEN-1* sindromu susiję yra antinksčių žievės navikai, nustato- mi 20–55 % visų *MEN-1* pacientų [1]. Tik apie 10 % antinksčių žievės navi-

kų yra funkcionuojantys, t. y. gamina gliukokortikoidus ar mineralokortikoidus. Dažniausiai šie navikai sukelia pirminį hiperaldosteronizmą arba nuo AKTH priklausomą Kušingo sindromą, pasižymintį atitinkama klinikiškai išraiška. Didžioji dalis – 90 % antinksčių žievės navikų yra nefunkcionuojantys ir simptomų nesukelia [1, 38]. Daugumą antinksčių navikų sudaro žievės adenomos, kurios gali būti dauginės, hiperplazinės, cistinės arba karcinomos. Retais atvejais gali būti nustatoma hiperandrogenemija, kuri yra būdinga antinksčių žievės karcinomoms.

Šerdinės antinksčių dalies navikai – feochromocitomos MEN-1 sindromo pacientams aptinkamos retai (<1 % visų MEN-1 sindromo atvejų).

Biocheminiai tyrimai, leidžiantys įtarti ar diagnozuoti antinksčių navikus (plazmos renino ir aldosterono koncentracija – mineralokortikoidus gaminantiems, mažų dozių deksametazono supresijos testas – gliukokortikoidus gaminantiems, frakcionuotų plazmos metanefrinų arba frakcionuotų metanefrinų paros šlapime nustatymas – feochromocitomoms), turėtų būti atliekami pacientams, kuriems pasireiškė būdingi klinikiniai simptomai ar požymiai, leidžiantys įtarti funkcionuojantį antinksčių naviką, arba vaizdiniais tyrimais aptiktas didesnis nei 1 cm antinksčių navikas [17].

Operacinis antinksčių navikų gydymas svarstytinas, jei darinys yra didesnis nei 4 cm, turi netipinių radiologinių požymių arba yra 1–4 cm dydžio ir labai padidėja per 6 mėnesius [11]. Mūsų nagrinėjamai pacientei atliktoje pilvo KT darinių antinksčiuose nebuvo matyti, laboratoriniais tyrimais nustatytas normalus kortizolio ir AKTH kiekis, todėl antinksčių navikai atmesti.

Genetinis ištyrimas

MEN-1 sindromas paveldimas autosominiu dominantiniu būdu. Deja, gali būti ir sporadiniai atvejai. *MEN-1* genas, atsakingas už dauginės endokrininės neoplazijos pasireišimą, aptinkamas 11 (11q13.1) chromosomoje [6]. Šiuo metu yra nustatyta daugiau nei 1200 germinacinių *MEN-1* geno mutacijų, kurios yra netvarkingai išsidėčiusios visoje koduojančioje srityje be jokių karštųjų taškų ar koreliacijos tarp genotipo ir fenotipo. Šiuo metu nėra nustatytos koreliacijos tarp genotipinių MEN-1 sindromą nulemiančių pokyčių ir jų išraiškos – fenotipo. Tačiau manoma, jog ateityje tobulėjant technologijoms šiems pacientams būtų

5 lentelė. Genetinio ištyrimo indikacijos

Table 5. Indications for genetic testing

1. Asmenys, kuriems nustatyti du ir daugiau su MEN-1 sindromu susijusių endokrininių navikų (prieskydinių liaukų, enteropankreatinių arba hipofizės).
2. Pacientai, kuriems įtariamas arba netipiškai pasireiškė MEN-1 sindromas (asmenys, kuriems prieskydinių liaukų adenoma pasireiškė anksčiau nei 30 metų amžiaus; dauginė prieskydinių liaukų liga, gastrinoma arba dauginiai kasos NET bet kuriame amžiuje; du ar daugiau su MEN-1 sindromu susiję navikai, nepriklausantys klasikinei triadai).
3. Klinikinių simptomų neturintys pirmos eilės giminaičiai asmenys, kuriam nustatyta *MEN-1* geno mutacija.
4. Pirmos eilės giminaičiai asmenys, kuriam nustatyta *MEN-1* geno mutacija ir pasireiškė MEN-1 sindromo požymiai (pvz.: klinikiniai simptomai, biocheminių tyrimų ir (ar) vaizdinių tyrimų pokyčiai, būdingi su MEN-1 sindromu susijusiems navikams).

galima sukurti individualią stebėsenos programą pagal genetiškai nulemtą tikėtiną fenotipą. Svarbu atkreipti dėmesį, kad pacientams, kuriems nebuvo nustatyta *MEN-1* geno mutacija, tačiau turintiems panašių į MEN-1 sindromą požymių, reikėtų atlikti ir kitų genų analizę (pvz.: *CDKN, CD73, CaSR, GNA11, AP2S1, AIP*) [12]. Genetinis ištyrimas svarbus dėl kelių aspektų: klinikinės diagnozės patvirtinimo, gydymo strategijos parinkimo, stebėsenos plano sudarymo, ankstyvos šeimos narių patikros – galimybės užkirsti kelią progresavusių navikų radimuisi. Taip pat išsiaiškinti pirmos eilės giminaičiai, nepaveldėję *MEN-1* geno mutacijos, išvengtų nerimo dėl ateityje galimų išsivystyti navikų [1]. Asmenys, kurie turėtų būti tiriami dėl *MEN-1* geno mutacijos, nurodyti 5-oje lentelėje.

Mūsų nagrinėjamu atveju pacientė konsultuota gydytojo genetiko, atliktas genetinis ištyrimas, nustatyta MEN-1 sindromui būdinga *MEN-1* geno patologinė mutacija (c. 799-1G>A). Pacientės 10 metų amžiaus dukrai taip pat nustatyta *MEN-1* geno mutacija. Dukrą vargina tokie simptomai kaip pilvo skausmas, vidurių užkietėjimas, galvos skausmas, tačiau atlikti laboratoriniai tyrimai pakitimų nerodė. Dukra toliau tirinama ir stebima VUL SK Vaikų ligoninėje III lygio gydytojo endokrinologo. Pacientės močiutei ir prosenelei taip pat buvo diagnozuotas kasos navikas, tėtis mirė nuo skrandžio opaligės būdamas 41 metų.

Genetinis ištyrimas pirmos eilės giminaičiams turėtų būti atliekamas kuo anksčiau, jei įmanoma, net prieš vaikui sulaukus 5 metų amžiaus, kad būtų galima kuo anksčiau identifikuoti ligą, reikšmingai sumažinti sergamumą ir mirtingumą [1, 39]. Pacientų, kuriems nustatytas MEN-1 sindromas, šeimos narių genetinis ištyrimas pagreitina ligos diagnozavimą dešimčia metų, palyginti tik su klinikinio ir biocheminio ištyrimu [40].

STEBĖSENOS PRINCIPAI

Be genetinio ištyrimo, svarbi ir nuolatinė rizikos asmenų bei ligonių stebėseną. Pagal 2012 metų dauginės endokrininės neoplazijos gydymo gaires ir 2019 metų C. Kamilaro ir C. Stratakio atnaujintas gaires, asmenys turėtų būti pradėdami stebėti nuo penkerių metų amžiaus [1, 11]. Jau nustatius diagnozę arba didelę sindromo pasireišimo riziką turintiems asmenims kartą per metus nuo 8 metų amžiaus turi būti tikrinamos jonizuotojo (arba koreguotojo) kalcio ir PTH koncentracijos (6 lentelė). Serumo gastrino kiekis nevalgius (esant dokumentuotam skrandžio rūgštingumo padidėjimui) turėtų būti tiriama kartą per metus nuo 20 metų amžiaus. Insulinomoms nustatyti naudojami glikemijos nevalgius, insulino ir proinsulino kiekių tyrimai, kurie turi būti atliekami kasmet nuo 5 metų amžiaus ir po diagnozės nustatymo, taikyto gydymo. Pradėti kasmetinį chromogranino A, kasos polipeptidų, gliukagono ir VIP matavimą rekomenduojama prieš sulaukiant 10 metų amžiaus, tačiau šie testai nėra efektyvūs ankstyvai navikų diagnostikai gal dėl to, kad jei navikai nedideli, šių medžiagų jie gamina taip pat mažai [18, 19].

Siekiant anksti aptikti kasos NET rekomenduojama kasmet nuo 10 metų amžiaus atlikti instrumentinius tyrimus: MRT, KT ar EUS. Hipofizės navikų stebėseną nesant tipišku klinikinio simptomų turėtų būti atliekama matuojant PRL ir IGF-I koncentracijas nuo 5 metų amžiaus kasmet, o pasireiškus klinikiniais simptomams atliekami vaizdiniai tyrimai: galvos smegenų MRT turėtų būti atliktas ir kartojamas kas 1–3 metus, priklausomai nuo rizikos išsivystyti neoplazijoms procesams.

Su MEN-1 sindromu susijusių antinksčių navikų vertinimas atliekamas kartu vertinant kasos darinius vaizdiniais tyrimais (KT arba MRT). Biocheminis ištyrimas indikuojamas tik tada, kai pasireiškia navikui būdingi

6 lentelė. Biocheminių ir vaizdinių tyrimų atlikimo rekomendacijos MEN-1 sindromo pacientams, kuriems nustatyti su MEN-1 sindromu susiję navikai ir MEN-1 geno mutacijos

Table 6. Recommended biochemical and imaging screening tests for MEN-1 patients with MEN-1 associated tumors and MEN-1 gene mutation carriers

Navikas	Stebėjimo pradžia (amžius metais)	Biocheminiai tyrimai (serumo arba plazmos) kasmet	Vaizdiniai tyrimai (laiko intervalai)
Prieskydinių liaukų	8	Ca, PTH	Ne
Gastrinoma	20	Gastrinas ($\pm$ skrandžio pH)	Ne
Insulinoma	5	Glikemija nevalgius, insulinas	Ne
Kiti kasos NET	<10	CgA, kasos PP, gliukagonas, VIP	Pilvo organų MRT, KT arba EUS (kasmet)
Hipofizės	5	Prolaktinas, IGF-I	Galvos smegenų MRT (kas 3 metus)
Antinksčių	<10	Ne, nebent pasireiškia požymiai ar simptomai ir (ar) vaizdinių tyrimų duomenimis navikas >1 cm	Pilvo organų MRT arba KT (kasmet kartu su kasos vaizdiniais tyrimais)
Užkrūčio liaukos ir bronchų karcinoidai	15	Ne	Krūtinės KT arba MRT (kas 1–2 metus)

NET – neuroendokrininis navikas, Ca – kalcis, PTH – parathormonas, CgA – chromograninas A, PP – polipeptidai, VIP – vazoaktyvūs peptidai, PRL – prolaktinas, IGF-I – insulino augimo faktorius, MRT – magnetinio rezonanso tomografija, KT – kompiuterinė tomografija, EUS – endoskopinė echoskopija

simptomai arba naviko dydis pasiekia daugiau nei 1 cm. Stebėti dėl antinksčių navikų taip pat rekomenduojama pradėti nuo 10 metų amžiaus. Patikra dėl užkrūčio liaukos ir bronchų neuroendokrininių navikų turėtų prasidėti nuo 15 metų amžiaus, atliekant krūtinės KT ar MRT kas 1–2 metus.

Kadangi MEN-1 sindromo pacientų visiškai išgydyti neįmanoma, svarbiausia juos apsaugoti nuo organų taikinių pažeidimo, galimų vėlyvųjų metastazių. Tuo tikslu mūsų pacientei buvo pasiūlytas stebėsenos planas. Kasmet rekomenduota III lygio endokrinologo konsultacija, biocheminis ištyrimas nustatant jonizuotojo kalcio, PTH, PRL, IGF-1, gliukozės, gliukagono, insulino, c-peptido, gastrino kieki kraujyje. Atsiradus naujų simptomų, pakitus tyrimų rezultatams, tyrimų dažnis gali būti koreguojamas. Kas 1–2 metus rekomenduotas galvos smegenų MRT hipofizės adenomoms stebėti. Kasmet arba esant poreikiui dažniau kasos NET stebėjimo tikslu atliktina pilvo srities

MRT. Dėl galimų gastrinomų (taip pat ZES) kartą per 1–2 metus rekomenduota EGDS, jų sukeltos hiperacidemijos korekcijai – protonų siurblio inhibitorių arba H2 receptorių inhibitorių terapija. Pacientės būklė ir tyrimai turi būti įvertinami tarpdiscipliniame aptarime.

Ankstyvos genetinės diagnostikos ir reguliarios stebėsenos nauda rodo tai, jog stebimų pacientų, palyginti su nestebimais, piktybinių kasos neuroendokrininių navikų (0 % ir 7 %), metastazių (0 % ir 14 %) ir mirčių (0 % ir 7 %) dažnis yra mažesnis [41].

IŠVADOS

Pirmojo tipo dauginės endokrininės neoplazijos sindromo klinikinė išraiška yra itin daugialypė ir priklauso nuo navikų lokalizacijos ir jų gaminamų medžiagų. Šio sindromo diagnostika remiasi biocheminiais, ypač specifiniais hormonų ir vaizdiniais organų tyrimais, genetiniu ištyrimu.

Ankstyvas genetinis ištyrimas leidžia ne tik anksčiau pradėti sisteminę rizikos asmenų patikrą, bet ir nurašyti dalį giminaičių dėl ateityje galimų išsivystyti navikų.

MEN-1 sindromo gydymas yra sudėtingas, nes navikai dažniausiai yra dauginiai, jiems būdingos slaptos metastazės, jie yra kliniškai agresyvesni bei atsparesni gydymui nei tų pačių sričių navikai, nesusiję su MEN-1 sindromu.

Dėl MEN-1 sindromo pasireiškimo specifikos visiškai išgyti neįmanoma. Todėl pagrindinis klinikinis tikslas yra ankstyva šio sindromo diagnostika, o sindromą patvirtinus – genetinis paciento bei giminaičių ištyrimas ir tolesnė stebėseną dėl galimų navikų recidyvų po taikyto medikamentinio ar operacinio gydymo. Tik tuomet galima tikėtis išvengti vėlyvųjų metastazių, organų taikinių pažeidimo ir klininių simptomų progresavimo. ♦

Gauta: 2020 03 02

Priimta spaudai: 2020 03 30

Summary

TYPE 1 MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASIA SYNDROME: CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

Kotryna Šileikaitė, Kristina Švaikevičienė, Greta Kazakevičiūtė, Žydrūnė Visockienė

Background. Multiple endocrine neoplasia (MEN) is an autosomal dominant manner inherited group of diseases characterized by the appearance of tumors in two or more endocrine glands. Tumors of the parathyroid glands, pancreatic islet cells and anterior pituitary gland are characteristic for MEN-1. The clinical

manifestation of MEN-1 depends on the site of the tumor and its secreted hormones. According to the latest 2012 Clinical Practice Guidelines for Multiple Endocrine Neoplasia Type 1, the diagnosis of MEN-1 is based on one of the three criteria. The treatment of each tumor is similar to that found in non-MEN-1. However, it is more complex and requires long-term follow-up.

Material and methods. We are presenting a case of a 36-years-old patient who was accidentally diagnosed with pancreatic neuroendocrine tumor (pNETs) during an abdominal computed tomography (CT) scan. Suspecting MEN-1 other diagnostic tests were performed. Primary hyperparathyroidism and anterior pituitary microadenoma were detected and MEN-1 was diagnosed and later genetically confirmed. Enucleation of pNET and subtotal para-

thyroidectomy were performed. Anterior pituitary microadenoma was treated with bromocriptine therapy. The following laboratory tests results were improved, however during patient CT follow-up the second pNET was detected. Patient is prepared for resection of the remaining pNET.

Conclusions. Due to the specific nature of MEN-1, full recovery is impossible. Therefore, the main clinical goals are to diagnose MEN-1 early, perform genetic testing for the patient and its family members and ensure consistent follow-up after conservative or surgical treatment for prevention of tumor reoccurrence, metastases and targeted organ damage.

Keywords: multiple endocrine neoplasia, parathyroid tumor, hyperparathyroidism, neuroendocrine tumor, pituitary tumor.

LITERATŪRA

- Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, Bilezikian J, Dralle H, Ebeling PR, et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(9): 2990–3011.
- Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1. In: *Endocrinology: adult and pediatric*. 7th ed. 2016; p. 2566–93.
- Kloos RT, Eng C, Evans DB, Francis GL, Gagel RF, Gharib H, et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid* 2009; 19(6): 565–612.
- Brandi ML, Giusti F, Marini F. Multiple endocrine neoplasia type 1. *Orphanet encyclopedia*, April, 2020.
- Norton JA, Krampitz G, Jensen RT. Multiple endocrine neoplasia: genetics and clinical management. *Surg Oncol Clin N Am* 2015; 24(4): 795–832.
- Gardner DG. Multiple endocrine neoplasia. In: *Gardner DG, Shoback D, eds. Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology*. 10th ed. 2017.
- Trouillas J, Labat-Moleur F, Sturm N, Kujas M, Heymann M-F, Figarella-Branger D, et al. Pituitary tumors and hyperplasia in multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome (MEN1): a case-control study in a series of 77 patients versus 2509 non-MEN1 patients. *Am J Surg Pathol* 2008; 32(4): 534–43.
- Trump D, Farren B, Wooding C, Pang JT, Besser GM, Buchanan KD, et al. Clinical studies of multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *QJM Int J Med* 1996; 89(9): 653–70.
- Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010; 24(3): 355–70.
- Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) and type 4 (MEN4). *Mol Cell Endocrinol* 2014; 386(1–2): 2–15.
- Kamilaris CDC, Stratakis CA. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): an update and the significance of early genetic and clinical diagnosis. *Front Endocrinol* 2019; 10: 339.
- Ito T, Igarashi H, Uehara H, Berna MJ, Jensen RT. Causes of death and prognostic factors in multiple endocrine neoplasia type 1: a prospective study: comparison of 106 MEN1/Zollinger-Ellison syndrome patients with 1613 literature MEN1 patients with or without pancreatic endocrine tumors. *Medicine (Baltimore)* 2013; 92(3): 135–81.
- Norton J, Krampitz G, Zemek A, Longacre T, Jensen R. Better survival but changing causes of death in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Ann Surg* 2015; 261(6).
- Giusti F, Tonelli F, Brandi ML. Primary hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 1: when to perform surgery? *Clinics* 2012; 67(1): 141–4.
- Marini F, Giusti F, Tonelli F, Brandi ML. When parathyroidectomy should be indicated or postponed in adolescents with MEN1-related primary hyperparathyroidism. *Front Endocrinol* 2018; 9: 597.
- Vinik A, Perry RR, Hughes MS, Feliberti E. Multiple endocrine neoplasia type 1. In: *Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., eds. Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000.
- Newey PJ, Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia. *Williams Textbook of endocrinology*. 14th ed. 2020; p. 1622–57.
- de Laat JM, Pieterman CRC, Weijmans M, Hermus AR, Dekkers OM, de Herder WW, et al. Low accuracy of tumor markers for diagnosing pancreatic neuroendocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(10): 4143–51.
- Qiu W, Christakis I, Silva A, Bassett RL, Cao L, Meng QH, et al. Utility of chromogranin A, pancreatic polypeptide, glucagon and gastrin in the diagnosis and follow-up of pancreatic neuroendocrine tumours in multiple endocrine neoplasia type 1 patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016; 85(3): 400–7.
- Frost M, Lines KE, Thakker RV. Current and emerging therapies for PNETs in patients with or without MEN1. *Nat Rev Endocrinol* 2018; 14(4): 216–27.
- Scarsbrook AF, Thakker RV, Wass JAH, Gleeson FV, Phillips RR. Multiple endocrine neoplasia: spectrum of radiologic appearances and discussion of a multitechnique imaging approach. *RadioGraphics* 2006; 26(2): 433–51.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Neuroendocrine and Adrenal Tumors 2019. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx
- Choe J, Kim KW, Kim HJ, Kim DW, Kim KP, Hong S-M, et al. What is new in the 2017 World Health Organization Classification and 8th American Joint Committee on cancer staging system for pancreatic neuroendocrine neoplasms? *Korean J Radiol* 2019; 20(1): 5–17.
- Vinik A, Perry RR, Casellini C, Hughes MS, Feliberti E. Pathophysiology and treatment of pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): new developments. In: *Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., eds. Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000.
- Hoffmann KM, Gibril F, Entsuaeh LK, Serrano J, Jensen RT. Patients with multiple endocrine neoplasia type 1 with gastrinomas have an increased risk of severe esophageal disease including stricture and the premalignant condition, Barrett's esophagus. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(1): 204–12.
- Jensen RT. Management of the Zollinger-Ellison syndrome in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *J Intern Med* 1998; 243(6): 477–88.
- Norton JA, Foster DS, Ito T, Jensen RT. Gastrinomas: medical or surgical treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2018; 47(3): 577–601.
- Al-Salameh A, Baudry C, Cohen R. Update on multiple endocrine neoplasia Type 1 and 2. *Presse Médicale* 2018; 47(9): 722–31.
- Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, Bartsch D, Capdevila J, Caplin M, et al. Consensus guidelines update for the management of functional p-NETs (F-p-NETs) and non-functional p-NETs (NF-p-NETs). *Neuroendocrinology* 2016; 103(2): 153–71.
- Sadowski SM, Cadiot G, Dansin E, Goudet P, Triponez F. The future: surgical advances in MEN1 therapeutic approaches and management strategies. *Endocr Relat Cancer* 2017; 24(10): T243–60.
- Vinik A, Pacak K, Feliberti E, Perry RR. Somatostatinoma. In: *Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., eds. Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000.
- Beckers A, Betea D, Socin HV, Stevenaert A. The treatment of sporadic versus MEN1-related pituitary adenomas. *J Intern Med* 2003; 253(6): 599–605.
- Melmed S. Pathogenesis of pituitary tumors. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7(5): 257–66.
- Lips CJ, Valk GD, Dreijerink KM, Timmers M, van der Luijt RB, Links TP, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). In: *Weiss RE, Refetoff S, eds. Genetic diagnosis of endocrine disorders*. 2nd ed. 2016; p. 343–59.
- Simonds WF, Varghese S, Marx SJ, Nieman LK. Cushing's syndrome in multiple endocrine neoplasia type 1. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012; 76(3): 379–86.
- Ye L, Wang W, Ospina NS, Jiang L, Christakis I, Lu J, et al. Clinical features and prognosis of thymic neuroendocrine tumours associated with multiple endocrine neoplasia type 1: a single-centre study, systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2017; 87(6): 706–16.
- Goudet P, Murat A, Cardot-Bauters C, Emy P, Baudin E, du Boullay Choplin H, et al. 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 des Tumeurs Endocrines). *World J Surg* 2009; 33(6): 1197–207.
- Gatta-Cherifi B, Chabre O, Murat A, Niccoli P, Cardot-Bauters C, Rohmer V, et al. Adrenal involvement in MEN1.

- Analysis of 715 cases from the Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines database. *Eur J Endocrinol* 2012; 166(2): 269–79.
39. Goudet P, Dalac A, Le Bras M, Cardot-Bauters C, Niccoli P, Lévy-Bohbot N, et al. MEN1 disease occurring before 21 years old: a 160-patient cohort study from the Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(4): 1568–77.
40. Giusti F, Cianferotti L, Boaretto F, Cetani F, Cioppi F, Colao A, et al. Multiple endocrine neoplasia syndrome type 1: institution, management, and data analysis of a nationwide multicenter patient database. *Endocrine* 2017; 58(2): 349–59.
41. Pieterman CRC, Schreinemakers MJM, Koppeschaar HPF, Vriens MR, Rinkes IHMB, Zonnenberg BA, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): its manifestations and effect of genetic screening on clinical outcome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 70(4): 575–81.