Klinička važnost genetskog testiranja u sindromima multiple endokrine neoplazije

Prof. dr. sc. Darko Kaštelan
Zavod za endokrinologiju
KBC Zagreb

Zagreb, 23.10.2018.

ENDOKRINI SUSTAV

MEN tip 1

PARATIREOIDNI ADENOMI (>90%)

PANKREATIČNI NET (60%)

PITUITARNI ADENOM (15-20%)

MEN tip 2

MEDULARNI CA ŠTITNJAČE (>90%)

PARATIREOIDNI ADENOM

FEOKROMOCITOM

♀, 21 godina

- **P**rolaktinom hipofize od 17. godine

- urološka ambulanta – nefrokolike
  - kreatinin 158 umol/L (< 107 umol/L)
  - Ca 3.83 mmol/L (2.14-2.55 mmol/L);
  - P 0.65 mmol/L (0.77-1.37 mmol/L)
  - PTH 5.0 pmol/L (2.0-6.0 pmol/L)
  - UZV vrata: uvećana donja lijeva paratireoidna žlijezda (18 mm)

- **P**aratireoidna žlijezda – primarni hiperparatireoidizam

Ima li razlike između sporadične pojave tumora i pojave tumora u sklopu genetskih sindroma?

MEN1 pridruženi tumori - liječenje

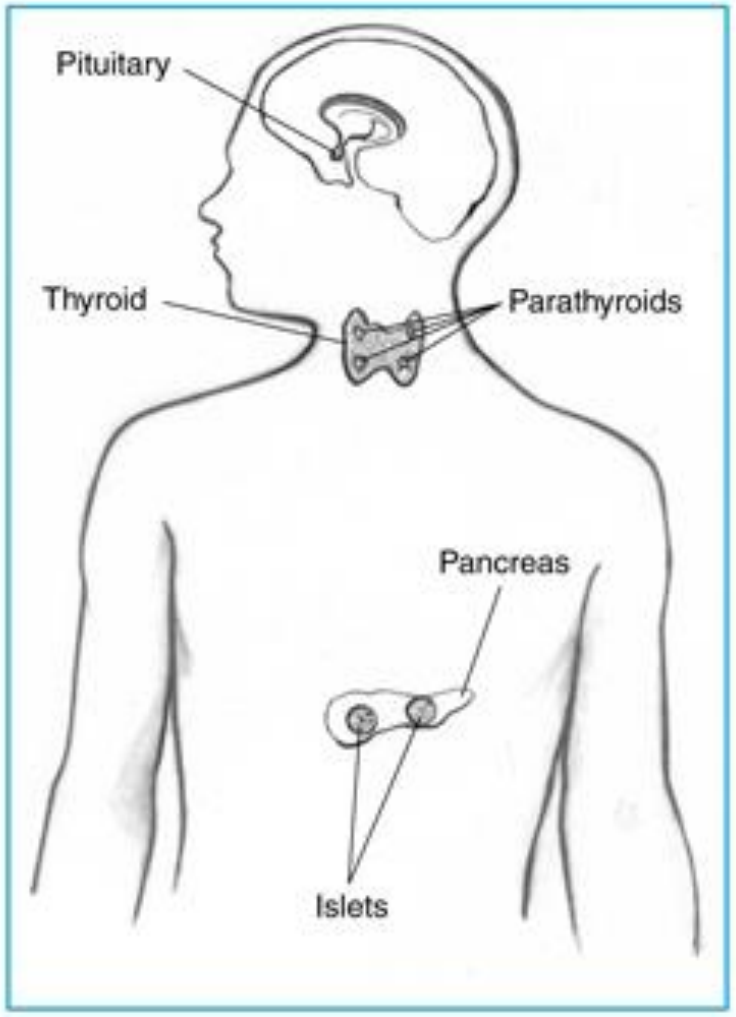
- Liječenje MEN1 pridruženih tumora se ne razlikuje od liječenja istovrsnih tumora kod bolesnika koji nemaju mutaciju gena za MEN1

Potrebno je modificirati kirurški pristup

Subtotalna paratireoidektomija

Thakker RV, J Clin Endocrinol Metab 2012, 97(9):2990 –3011

Multipla endokrina neoplazija (MEN 1)



MEN tip 1

PARATIROIDEA (>90%)

PANKREAS - NET (60%)†

PITUITARY (15-20%)

♀, 21 godina

- **P**rolaktinom hipofize od 17. godine
- **P**aratireoidna žlijezda – primarni hiperparatireoidizam

gen *MENIN* - pozitivan nalaz genetske analize

subtotalna paratireoidektomija + timektomija

redovito praćenje/rano otkrivanje drugih tumora u sklopu sindroma (neuroendokrini tumori)

- **kalcij**
- **prolaktin**
- **EUS/MR/CT gušterače (svake g.)**
- **MR selarne regije (svake 3 g.)**

genetsko testiranje članova obitelji

♀, 34 godine

- EUS gušterače - **dvije nodozne lezije** (15 i 18 mm)
- Biopsija: neuroendokrini tumor
- Kirurška resekcija
  - PHD: neuroendokrini tumor, G1 (Ki-67 1%, mitoze 1/50 VVP)
- Nema znakova metastatske bolesti

MEN 1 – važnost genetskog testiranja

- potvrda dijagnoze
- promjena kirurškog pristupa
- rano otkrivanje i liječenje tumora drugih žlijezda
- otkrivanje bolesti kod drugih članova obitelji

♀, 32 godine

- totalna tireoidektomija zbog **medularnog ca štitnjače** (prodor tumora kroz čahuru)

- Učinjena genetska analiza – *mutacija MEN2 gen (RET protoonkogen)*

♀, 32 godine

MEN tip 2

MEDULARNI CA ŠTITNJAČE (>90%)

PARATIREOIDNI ADENOM

FEOKROMOCITOM

- godišnje kontrole
  - Mjerenje kalcitonina (tm biljeg za MTC)
  - Mjerenje metanefrina (feo)
  - Mjerenje kalcija (hiperparatireoidizam)

♀, 34 godine

- rodila sina
- genetska analiza kod sina: **pozitivna mutacija gena za MEN2A**

MAJKA

↓

43 g. metastaze u l.č. medijastinuma

↓

Operacija, kemoterapija

↓

Progresija bolesti (jetra, pluća, kosti)

↓

Smrtni ishod u dobi od 46. g.

SIN

↓

Profilaktička tireoidektomija u dobi od 9 godina

↓

Nema rizik za razvoj MTC

Clinical monitoring for medullary thyroid cancer and timing of thyroidectomy in carriers of a mutation in the *RET* gene

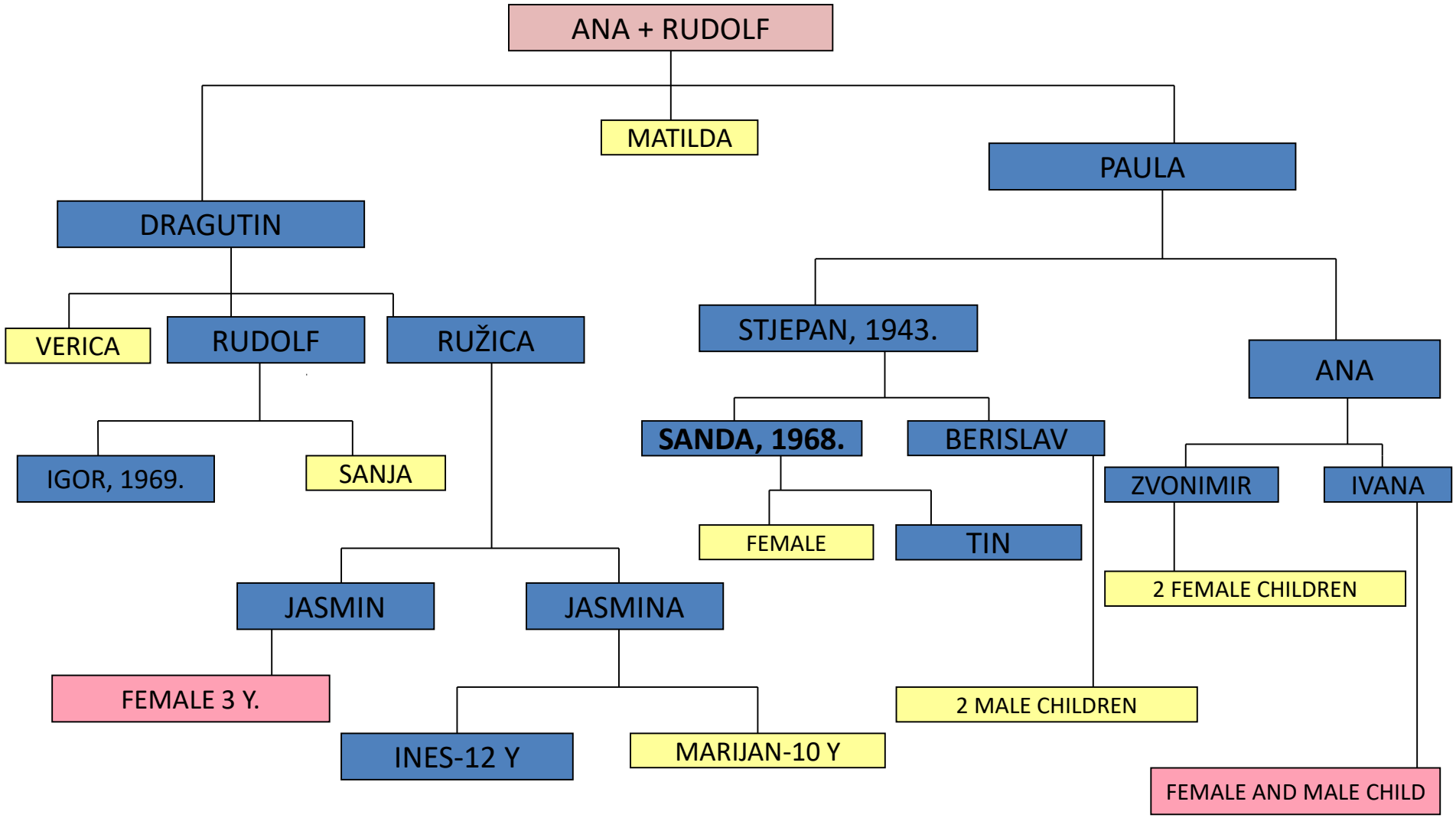
Risk	*RET* codon mutation	Recommended age to begin annual screening for MCT*	Recommended timing of prophylactic thyroidectomy ¶
Highest	918	Not applicable	In the first months to year of life
High	634, 883	Three years	At or before age five years
Moderate	533, 609, 611, 618, 620, 630, 666, 768, 790, 804, 891, 912	Five years	Childhood or young adulthood

RET mutation-related youngest age of onset of MTC

Age-related progression of hereditary MTC depends on RET genotype	
RET genotype of MTC	**Youngest age at first diagnosis**
918	9 months
630	12 months
634	15 months
609	5 years
620	6 years
804	6 years
611	7 years
618	7 years
790	10 years
891	13 years
912	14 years
533	21 years
791	21 years
768	22 years
666	35 years
649	44 years

MTC: medullary thyroid cancer.

Data from: de Groot JW, Links TP, Plukker JT, et al. RET as a diagnostic and therapeutic target in sporadic and hereditary endocrine tumors. Endocr Rev 2006; 27:535.



Legend: blue-MEN2A, yellow-healthy, pink-not tested/no evidence

Ljubaznošću dr. Tanje Škorić Polovine


Hvala na pažnji