

## **Multipla endokrina neoplazija ( MEN-sindrom )**

**Pišu: mr.sc. Ivo Trogrlić i Dragan Trogrlić**

**Firma „ Dren „ DOO Žepče**

**tel/fax: 00387-(0)32-881-774, Mob: 00387-61-461-517**

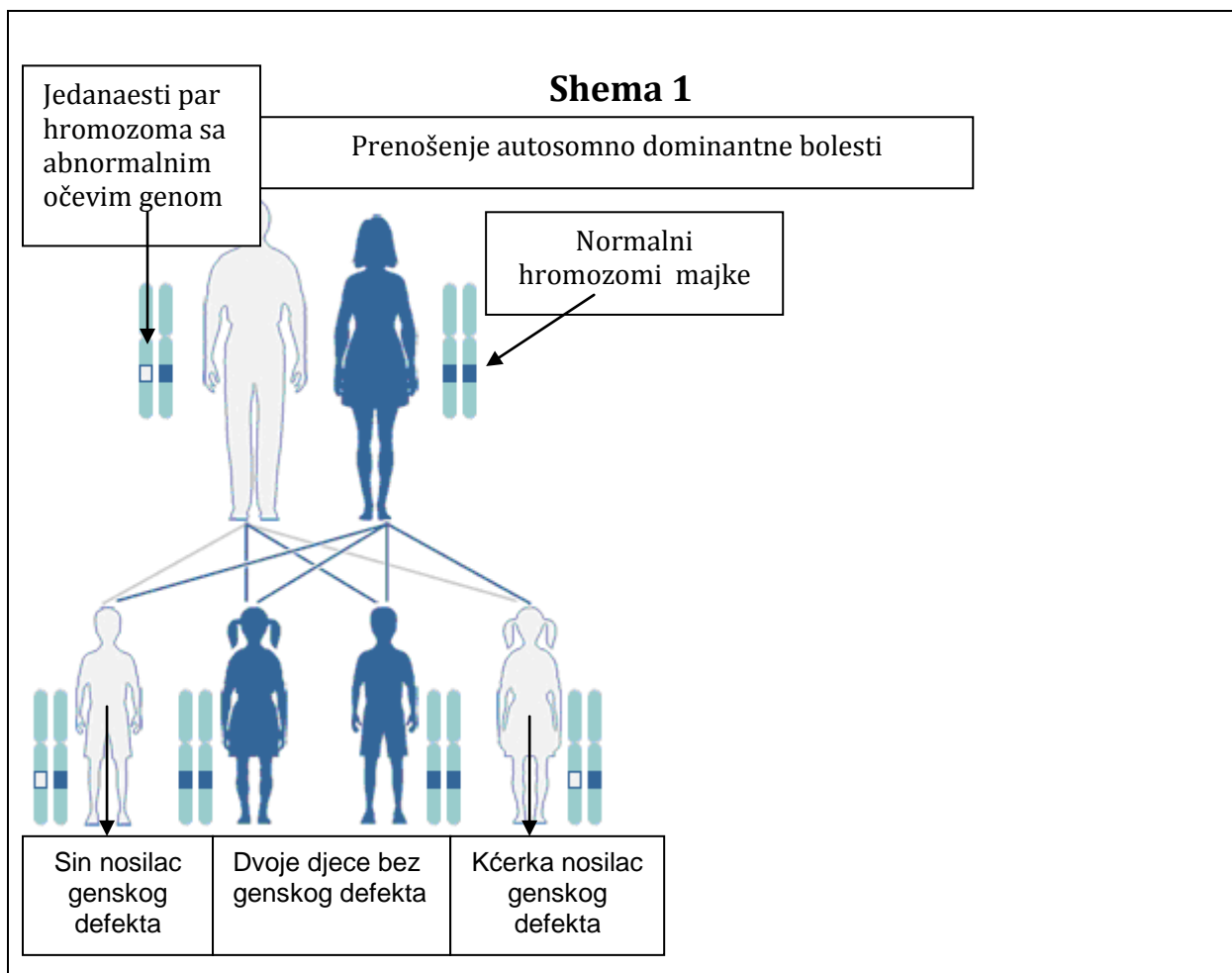
*Uzroci nastanka benignih tumora hipofize ( adenoma ) nisu do kraja razjašnjeni i danas postoje dvije teorije koje pokušavaju objasniti razlog zbog kojih dolazi do pojave ovih bolesti. Prva teorija za nastanak tumora smatra odgovornim hormonske poremećaje koji svojom aktivnošću stimuliraju nastanak adenoma, dok druga pretpostavlja da se tumori razvijaju nakon molekularnih pogrešaka na nivou DNA. Čini se da su ove dvije teorije povezane i da najveći broj tumora hipofize nastaje nakon promjena na DNA, a ova promijenjena ćelija se nakon stimulacije od strane hormona razvijaju do manifestnog adenoma. Za jedan manji broj adenoma hipofize poznat je mehanizam nastanka. Radi se o tumorima koji se pojavljuju unutar članova porodica koji boluju od Multiple endokrine neoplazije ( MEN ) i ovaj tekst ćemo posvetiti opisu ove bolesti koja i nije tako rijetka, a vrlo je važno da se nosioci ovog genetskog poremećajana vrijeme otkriju i da im se zdravstveno stanje redovito prati.*

### **Multipla endokrina neoplazija ( MEN )**

Sve do nedavno većina oboljelih od multiple endokrine neoplazije ( MEN ) umirala je do pedesete godine života. Danas, kad se o ovoj bolesti zna više, daju se predvidjeti peremećaji koje će MEN izazvati i uz redovite liječničke kontrole moguće je pravovremeno intervenirati, tako da oboljeli od ovog sindroma mogu doživjeti prosječnu starost. Učestalost ovog oboljenja je oko 1 na 20000, ali broj oboljelih pokazuje tendenciju rasta zbog boljeg načina liječenja nosilaca gena MEN sindroma, koji uprkos bolesti često mogu imati potomke koji mogu, ali ne moraju, bolovati od ove bolesti. Ono što brine roditelje oboljele od MEN sindroma je da li će i njihova djeca patiti od ove bolesti. Za odgovor na ovo pitanje važno je znati da se bolest nasljeđuje autosomno dominantno ( AD ). Djeca od svakog roditelja nasljeđuju po 23 hromozoma, tako da ukupan broj hromozoma kod ljudi iznosi 46 ( 23 para ). Prva dvadeset dva para hromozoma nazivaju se autozomi, a 23. par je par spolnih hromozoma koji određuju spol djeteta i oni se nazivaju gonozomi ( XX kod žena i xy kod muškaraca ). MEN sindrom nije spolno vezan i nasljeđuje se autozomima, što znači da će zbog njegovog prisustva podjednako oboljevati i muški i ženski potomci, a pogreška se nalazi na 11. hromozomu koji se nasljeđuje ili od oca ili od majke. Taj defektni gen je dominantan i on će imati prednost u određivanju osobina nad zdravim genom koji se nasljeđuje od drugog, zdravog, roditelja.

Da bismo to čitaocima što bolje objasnili napravili smo šemu nasljeđivanja autozomno dominantnog gena u MEN sindromu, a u šemi smo prikazali samo jedanaesti par hromozoma na kojem se i nalazi gen odgovoran za nastanak MEN. Pretpostavili smo da je nosilac genetskog poremećaja odgovornog za nastanak bolesti, otac, mada to može biti i majka. Na šemi vidimo da otac ima dva hromozoma jedanaest, od kojih se na jednom nalazi abnormalan gen, dok je drugi hromozom normalan. Kod majke su ispravna oba jedanaesta hromozoma. Vidimo da otac potomku može prenijeti ili

normalan ili abnormalan jedanaesti hromozom, koji se udružuju sa bilo kojim normalnim jedanaestim hromozomom majke. To znači da postoje četiri mogućnosti. Prva je da se očev hromozom sa abnormalnim genom udruži sa prvim normalnim majčinihromozomom, što za posljedicu ima rođenje djeteta koje će bolovati od MEN sindroma, jer je očev abnormalni gen na jedanaestom hromozomu dominantan. Druga mogućnost je prenos normalnog očevog hromozoma koji se udružuje sa prvim majčinihromozomom i djeteta sa ovom kombinacijom će biti zdravo. Treća mogućnost je prenos normalnog očevog hromozoma u kombinaciji sa drugim majčinihromozomom, što opet znači rođenje zdravog djeteta. Posljednja mogućnost je prenos abnormalnog očevog hromozoma u kombinaciji sa drugim majčinihromozomom, što znači da će i ovo djeteta bolovati od MEN-a. Dakle ako imamo jednog roditelja koji boluje od MEN i drugog koji je zdrav šansa da se rodi zdravo djeteta je 50%. Ako bi i majka bolovala od MEN – a, šansa da se rodi zdravo djeteta bila bi 25% i to samo onda kad bi oba roditelja na potomka prenijela po jedan zdravi hromozom.



### ***Varijante MEN sindroma***

Suvremena medicina razlikuje MEN 1 i MEN 2 sindrome, a u okviru MEN 2 postoje dvije varijante MEN 2A i MEN 2B. Multiple endokrine neoplazije ( MEN ) su nasljedne bolesti, a karakteriše ih pojava tumora i hiperplazije različitih žlijezda. Hiperplazije, u širem smislu označavaju povećanje broja stanica tkivna ili organa. U konkretnom slučaju radi se o povećanju tkiva žlijezda. Kod bolesnika sa MEN 1 karakteristična je pojava

adenoma hipofize koji mogu, ali ne moraju biti funkcionalni. Ukoliko su adenomi funkcionalni, onda se najčešće radi o prolaktinomu, rijeđe su zastupljeni gonadotropinom i tireotropinom. Učestalost adenoma hipofize kod oboljelih je oko 80%. Osim hipofize bolest se često manifestuje tumorima stanica otočića gušterače, a najčešći tumori su inzulinom, gastrinom i glukagonom. Neki od pobrojanih tumora gušterače dijagnosticira se kod oko 70% bolesnika. Ipak najčešće se kod MEN 1 sindroma opaža hiperplazija i hiperfunkcija paratireoidne žlijezde, koja se dijagnosticira kod preko 90% oboljelih. U sklopu MEN 1 mogu se naći i adenomi štitnjače, kao i adenom kore nadbubrežne žlijezde. Gen odgovoran za nastanak MEN 1 otkriven je 1989.g. Bolest se obično javlja u dobi od 20-40 godina. Kad postoji sumnja na MEN 1 mjeri se razina prolaktina, kalcija i gastrina.

Postoje dvije varijante MEN 2. MEN 2A karakteriše hiperplazija tzv. C stanica štitnjače i posljedično pojava medularnog karcinoma štitnjače. Od ostalih žlijezda bolest najčešće zahvata nadbubrežne žlijezde ( feokromocitom ) i paratireoidnu žlijezdu. Men 2B osim žlijezda pobrojanih kod MEN 2A napada sluznicu i crijeva.

Velika većina bolesnika sa MEN 2A oboljeva od medularnog karcinoma štitnjače. Zbog toga se liječnici često odlučuju na kirurško uklanjanje štitnjače čim se dijagnosticira MEN 2A, uz nadomjesnu hormonsku terapiju, koja se koristi do kraja života. Karcinom se redovito javlja na oba režnja štitnjače ( bilateralno ) a najčešće se dijagnosticira u dobi između 30 -60 godina. Zbog toga je nužno stalno praćenje stanja štitnjače ovih bolesnika. Medularni karcinom štitnjače luči hormon kalcitonin i njegove visoka razine u krvi je prvi znak mogućeg karcinoma. Međutim kod oko 25% oboljelih medularni karcinom ne povećava bitno razinu kalcitonina, tako da su kod svih oboljelih od MEN 2A nužne i dodatne pretrage.

Liječenje medularnog karcinoma štitnjače je kirurško uz potpuno uklanjanje štitne žlijezde. To je nužno jer se tumor javlja bilateralno ( obostrano ). Utješno je to što je medularni karcinom koji se razvija kod oboljelih od MEN 2A, manje agresivan od onog koji nastaje sporadično. Medularni karcinom rijeđe se javlja u sklopu MEN 2B , ali kad nastane, izrazito je agresivan.