



## MEN2-OIREYHTYMÄ

**MEN-lyhenne tulee sanoista "multippeli endokriininen neoplasia". Suomennettuna tämä tarkoittaa monikasvainoireyhtymää. MEN-oireyhtymissä todetaan umpieritysrauhasten liikkasvua tai näiden kasvaimia. Oireyhtymän oireet johtuvat ensisijaisesti hormonien liikaerityksestä. MEN2 -oireyhtymässä esiintyy lisäkilpirauhasten liikatoimintaa, kilpirauhasen pahanlaatuisia kasvaimia ja lisämunaisten useimmiten hyvänlaatuisia kasvaimia. MEN 2-oireyhtymä periytyy vallitsevasti, siis vain toiselta vanhemmalta saatu sairauden aiheuttava geeni aiheuttaa sairauden. MEN2-oireyhtymä on hyvin harvinainen ja sen ilmaantuvuus vuosittain on noin 3-4/100 000 ihmistä. Se voi puhjeta yhtä hyvin naisille kuin miehille. MEN 2-oireyhtymä jaetaan kahteen alamuotoon sen mukaan, esiintyykö potilaalla suun ja ruoansulatuskanavan hermokasvaimia. MEN 2A:ssa niitä ei esiinny, sen sijaan MEN 2B:ssä niitä todetaan jokaisella potilaalla.**

### KILPIRAUHASEN KASVAIN

Synty. MEN 2-oireyhtymään liittyvä kilpirauhaskasvain todetaan 70 %:lla henkilöistä, joilla on sairauden aiheuttava viallinen geeni. Kilpirauhasen ns. C-soluista peräisin oleva kasvain on tavallisin MEN 2-oireyhtymän ilmentymä. C-solut eivät tuota tavalisinta kilpirauhashormonia (tyroksiinia). Sen sijaan ne tuottavat kalsitoniiniksi nimettyä hormonia. Kalsitoniini vaikuttaa ensisijaisesti luustoon luun hajoittajasolujen toimintaa estävästi. Suuri veren kalsitoniinipitoisuus ei vaikuta luustoon haitallisesti. Sen sijaan korkeaan seerumin kalsitoniinipitoisuuteen voi liittyä suolen toiminnan vilkastuminen.

MEN2-sairaus alkaa kilpirauhasen C-solujen liikkasvuna (hyperplasia), josta myöhemmin muodostuu C-soluista koostuva kilpirauhaskasvain. Luonteeltaan kasvain on pahanlaatuinen ja sitä kutsutaan sen

vuoksi kilpirauhasen medullaariseksi syöväksi. Alkuvaiheessa kasvain on rajoittunut kilpirauhaseen, mutta kasvain voi lähettää etäpesäkkeitä kaulan alueen imusolmukkeisiin sekä kauemmaksi keuhkoihin, maksaan ja luustoon.

**Oireet.** Kilpirauhaskasvain ilmenee tavallisimmin kilpirauhasen kyhmyinä. Kaulalta poistettu suurentunut imusolmuke voi myös paljastua medullaarisen syövän etäpesäkkeeksi, jolloin varsinainen kasvain todetaan vasta kilpirauhasen tutkimuksessa. MEN 2-oireyhtymässä medullaarinen kilpirauhassyöpä voi ilmaantua jo lapsena ja lähes aina se ilmaantuu ennen 40 ikävuotta. Kilpirauhasen medullaarinen syöpä on useimmiten ensimmäinen MEN 2-oireyhtymän ilmentymä.

**Toteaminen.** Medullaarisen kilpirauhassyövän toteamisessa käytetään ultraääniohjauksessa otettuja solunäytteitä ja seerumin kalsitoniinin määrittämisestä. Syövän

levinneisyyden arvioimisessa tarvitaan tietokonekerros-kuvauksia ja isotooppikartoituksia. Taudin seurannassa käytetään seerumin kalsitoniinimäärityksiä ja kaulan ultraäänitutkimusta. Seerumin kalsitoniinin määrittämiseen voidaan käyttää stimulaatiokoeetta, jossa tutkittavalle annetaan suoneen kalsitoniinin eritystä lisäävää pentagastrini-nimistä hormonia. Verinäytteet kalsitoniinin määrittämiseksi otetaan 2 ja 5 minuutin kuluttua pentagastrinin annosta.

**Hoito.** MEN2-oireyhtymään kuuluva kilpirauhasen medullaarinen syöpä hoidetaan ensisijaisesti kirurgisesti. Mikäli kasvain todetaan varhain, hoidoksi riittää kilpirauhasen poisto. Jos medullaarista syöpää on kaulan alueen imusolmukkeissa, ne poistetaan mahdollisimman tarkkaan. Mikäli imusolmukkeiden etäpesäkkeitä joudutaan poistamaan toisen kerran hoidoksi annetaan kaulan alueen sädehoito estämään etäpesäkkeiden uusiutumista. Medullaarisen syövän hoidossa voidaan myös käyttää kalsitoniinieritystä estävää lääkettä (Sandostatin LAR®, Somatuline Autogel®), mikäli suurentunut kalsitoniinipitoisuus aiheuttaa oireita. Läkettä annetaan kerran kuukaudessa pistoksina lihakseen tai syvälle ihon alaiskudokseen. Uusia suun kautta annosteltavia syöpäläkkeitä käytetään taudin hoidossa ainoastaan, mikäli tauti etenee hyvin nopeasti eikä reagoi muihin hoitoihin.

**Ennalta ehkäisevä hoito.** Koska kilpirauhasen medullaarinen syöpä on MEN 2-oireyhtymän tavallisin ilmentymä ja vaikuttaa olennaisesti oireyhtymän ennusteeseen, pyritään kilpirauhasen poistamaan jo ennen syövän kehittymistä henkilöiltä, jotka on osoitettu MEN2-geenin kantajiksi tai joilla kemiallisissa tutkimuksissa on viitteitä taudista (ks. jäljempänä)

## LISÄMUNUAISTEN KASVAIN

**Synty.** MEN 2-oireyhtymään kuuluvaa lisämunuaisytimen kasvainta kutsutaan feo-

kromosytoomaksi. Feokromosytooman syntyä MEN 2-oireyhtymässä edeltää lisämunuaisytimen liikakasvu. Kasvain on yli 90 %:ssa hyvänlaatuinen, se sijaitsee useimmiten toisessa lisämunuaisessa mutta se voi olla myös molemminpuolinen. Molemminpuolisuus voi myös ilmetä siten, että toisen lisämunuaisen kasvain ilmenee vasta vuosien kuluttua toisen lisämunuaisen kasvaimen poistosta. MEN 2-oireyhtymässä feokromosytooma voi olla oireyhtymän ensimmäinen ilmentymä, mutta useimmiten sen oireet ilmaantuvat vasta kilpirauhasen medullaarisen syövän toteamisen jälkeen.

**Oireet.** Feokromosytooma erittää "stressihormoneja" kuten adrenaliinia ja noradrenaliinia. Niiden pitoisuudet veressä ovat suurentuneet ja niiden aineenvaihduntatuotteiden eritysvirtsaan on lisääntynyt. Adrenaliinin ja noradrenaliinin liikatuotanto aiheuttaa sydämentykytystä, verenpaineen nousua, hikoilua, päänsärkyä ja vapinaa. Feokromosytoomassa hormonien eritysvirtsasta voi olla sysäyksittäistä ja siksi edellä mainittuja oireita voi esiintyä kohtauksenomaisesti.

**Toteaminen.** Feokromosytooman todetaan osoittamalla vuorokausivirtsasta lisääntynyt katekolihormonien aineenvaihduntatuotteiden (metanefriini ja normetanefriini) eritysvirtsasta ja osoittamalla kuvantamistutkimusten kuten tietokonekerroskuvauksen tai magneettitutkimuksen avulla itse kasvain. Kasvain sijaitsee lisämunuaisissa, mutta joskus se voi myös sijaita lisämunuaisen ulkopuolella. Kasvaimen osoittamisessa saatetaan myös käyttää isotooppikartoituksia tai PET-kuvauksia.

**Hoito.** Feokromosytooma hoidetaan kirurgisesti poistamalla kasvain. Jotta leikkaus voidaan suorittaa turvallisesti potilaat saavat ennen leikkausta vähintään 2 viikkoa lääkkeitä, joka estää katekolihormonien vaikutukset. Tällöin itse kasvaimen käsittely leikkauksen aikana ei aiheuta verenpaineen nousua tai muita oireita. Jos kasvain

on toispuoleinen, ei vastakkaisen puolen lisämunuaiseen kosketa. Jos tauti on molemminpuolinen, joudutaan poistamaan molemmat lisämunuaiset ja leikkauksen jälkeen tarvitaan pysyvästi korvaushoitona kortisonia ja suolahormonia.

## LISÄKILPIRAUHASTEN LIIKATOIMINTA

**Synty.** Lisäkilpirauhaset, joita normaalisti on neljä, sijaitsevat kilpirauhasen takana kaulan etuosassa. Näiden rauhasen liikakasvua esiintyy MEN 2-oireyhtymässä 10-20 %:lla potilaista. Lisäkilpirauhaset erittävät lisäkilpirauhashormonia (parathormoni), jonka tärkein tehtävä on säädellä veren kalsiumpitoisuutta. MEN 2-oireyhtymässä kaikki neljä lisäkilpirauhasta voivat siis olla hyvänlaatuisesti suurentuneet ja sen seurauksena veren lisäkilpirauhashormonipitoisuus on koholla.

**Oireet.** Lisäkilpirauhashormoni vapauttaa luustosta kalsiumia vereen, siksi hormonin liikaeritys suurentaa veren kalsiumpitoisuutta. Veren suurentunut kalsiumpitoisuus suurentaa myös kalsiumin eritystä virtsaan, mikä voi johtaa munuaiskivikohtaukseen ja vaurioittaa munuaisia. MEN 2-oireyhtymään liittyvä lisäkilpirauhasen liikatoiminta todetaan useimmiten vasta aikuisiällä ja se on usein lievä ja siten oireeton.

**Toteaminen.** Lisäkilpirauhasen liikatoiminta todetaan tutkimalla veren kalsium- ja lisäkilpirauhashormonin pitoisuus verinäytteestä. Suurentuneiden lisäkilpirauhasen osoittamiseen käytetään usein isotooppikartoitusta, mutta suurentuneet lisäkilpirauhaset eivät siinä aina erotu.

**Hoito.** Lieväasteisena lisäkilpirauhasen liikatoiminta ei aina vaadi hoitoa. Jos tila on oireinen tai kalsiumin pitoisuus veressä on huomattavasti suurentunut, potilaalle ehdotetaan hoitoa. Pääasiallisoin hoitotapa on leikkaus, jossa kaulalta poistetaan neljästä suurentuneesta lisäkilpirauhasesta 3

1/2. Jäljelle jäävä puolikas voidaan istuttaa käsivarren lihakseen tai rasvakudokseen rauhaskudossiirrännäiseksi. Mikäli leikkauksen jälkeen käsivarteen siirretty lisäkilpirauhaskudos ei tuota riittävästi hormonia, tarvitaan hoidossa kalsiumia ja D-vitamiinia. Mikäli rauhaskudossiirre myöhemmin tuottaa vielä liikaa hormonia, sen kooka voidaan pienentää uudella käsivarteen kohdistetulla leikkauksella.

## GEENIDIAGNOSTIIKKA

**MEN 2-geeni.** MEN 2-geenin tiedetään sijaitsevan kromosomissa 10. Geenivirhe paikantuu MEN 2-geenin tietyille pienille alueille ja tähän mennessä Suomessa on tunnistettu kymmenkunta erilaista virhettä. MEN 2B-oireyhtymän aiheuttava geenivirhe sijaitsee eri paikassa kuin tavallisen MEN-oireyhtymän (MEN2A) aiheuttava geenivirhe. Geenivirhe muuttaa solun normaalia toimintaa. Geenivirheen seuraukset ilmenevät ainoastaan kudoksissa, jossa kyseinen geeni on ylipäänsä aktiivinen. Toistaiseksi ei tiedetä, miksi geenivirheen aiheuttama taudinkuva on erilainen saman perheen eri jäsenillä, vaikka geenivirhe on yhteinen. MEN-2 oireyhtymän geeni siirtyy sukusoluissa sukupolvesta seuraavaan ja lapsella on 50 %:n mahdollisuus saada viallinen geeni vanhemmaltaan. Geenivirhe voi myös syntyä ns. uutena geenimuutoksena (mutaationa), jolloin kummallakaan vanhemmista ei ole sairautta.

**Geenidiagnostiikka.** MEN 2-oireyhtymä voidaan myös nykyään tunnistaa osoittamalla sairauden aiheuttava geenivirhe. Jokaisen uuden MEN2-perheen osalta pyritään ensin selvittämään oireyhtymän aiheuttavan geenivirheen luonne ja sen jälkeen voidaan tutkia muut perheenjäsenet. Geenivirhe on aina samanlainen kaikilla saman suvun jäsenillä, joilla on MEN 2-oireyhtymä. Mikäli yhdellä MEN 2-oireyhty-

mää sairastavalla perheenjäsenellä on todettu taudin aiheuttava geenivirhe, voidaan muut perheenjäsenet tutkia vain tämän geenin suhteen. Geenivirheen puuttuminen vapauttaa perheenjäsenen kaikilta oireyhtymän epäilyksiltä.

MEN 2-oireyhtymää tulee hakea oireyhtymään sairastuneen henkilön lähiomaisilta, joita ovat hänen vanhempansa, sisaruksensa ja lapsensa. MEN 2-oireyhtymän geneettiset tutkimukset aloitetaan yleensä, kun tutkittava henkilö saavuttaa 5-6 vuoden iän. Geenivirheen luonne voi kuitenkin vaikuttaa siihen, miten varhain lapselta asia tutkitaan. Jokaisella lapsella on 50 %:n riski olla viallisen MEN 2-geenin kantaja. Eräillä henkilöillä voi olla MEN 2-geeni ilman, että se aiheuttaa oireita. Siten eräissä suvuissa jotkut henkilöt ovat voineet periä viallisen geenin ja siirtää sen myös jälkeläisilleen ilman, että he ovat koskaan itse ehtineet saada oireista MEN 2-oireyhtymää. Suvuissa, joissa on "hiljaisia" geeninkantajia, joudutaan geenitutkimukset joskus suorittamaan myös etäisemmille sukulaisille.

Kaikki tutkimukset perustuvat vapaaehtoisuuteen. Kullekin uudelle MEN 2-oireyhtymään sairastuneelle kerrotaan taudin periytyvyydestä ja hänelle ja hänen lähisukulaisilleen ehdotetaan lisätutkimuksia. Potilas itse informoi tutkimusmahdollisuudesta sukulaisiaan. Geeninäytteet tutkitaan laskimoverinäytteestä ja näyte voidaan ottaa sairaalan poliklinikalla tai terveyskeskuksessa. Ennen geeninäytteiden ottamista perheelle järjestetään perinnöllisyysneuvontaa, jotta geeninäytteen tutkimuksen mahdolliset seuraukset ovat tutkittavien tiedossa.

### **SUKULAISTEN SEURANTA**

Mikäli edellä mainituissa kokeissa tutkittavalla oireettomalla sukulaisella on osoitettu MEN2-geenivirhe, potilaalle tehdään jatkotutkimuksia kilpirauhasen, lisämunuaisten

ten ja lisäkilpirauhasen toiminnan tutkimiseksi. Geenin kantajalta poistetaan kilpirauhanen ennen kuin pahanlaatuinen tauti ilmenee, sen sijaan lisämunuaisten ja lisäkilpirauhasten toimintaa seurataan kemiallisin tutkimuksin määräväleihin. Mikäli suvussa ei geenivirhettä ole voitu tunnistaa, kaikille perheenjäsenille toistetaan kilpirauhasen, lisämunuaisten ja lisäkilpirauhasten toimintaa selvittävät kemialliset tutkimukset 1-3 vuoden välein.

### **MEN2-OIREYHTYMÄN ENNUSTE?**

MEN2-oireyhtymään ei sellaisenaan ole parantavaa hoitoa, mutta sen ilmentymät voidaan hoitaa. Oireyhtymän ennuste riippuu ratkaisevasti kilpirauhasen medullaarisen syövän hoidosta. Kilpirauhasen medullaarisen syövän hoitotulos on hyvä, mikäli kasvainkudos saadaan täysin poistetuksi. Toisaalta kilpirauhasen medullaarisen kasvaimen eteneminen on hyvin hidasta ja moni potilas elää normaalia täysipainoista elämää, vaikka kasvainkudosta ei olisi saatu täysin poistetuksi. Feokromosytooma voi olla hankalahoitoinen, mutta se harvoin vaarantaa potilaan elämää. Lisäkilpirauhasten liikatoiminta ei vaikuta lainkaan potilaan elämänennusteeseen.

### **MEN2-OIREYHTYMÄ JA LASTEN HANKINTA**

MEN 2-geenin kantavan miehen tai naisen jälkeläisistä puolet perii itselleen tämän sairautta aiheuttavan geenin. Jokaisella lapsella on siis 50 %:n riski saada geeni, joten on yhtä mahdollista, että kaikki perheen lapset ovat sairautta aiheuttavien geenien kantajia kuin että kaikki ovat terveitä. MEN 2-geenin osoittaminen on periaatteessa mahdollista sikiönäytteestä raskauden aikana, mikäli vanhemman geenivirhe tunnetaan. On muistettava, että kaikki geenivirheen kantajat eivät suinkaan sairastu oireyhtymään ja että tänä päivänä geenivirheestä aiheutuva "riski" on huolellisen seurannan avulla hyvin hallittavissa ja siten geenivirheen kantajallekin voidaan taata hyvä elämänlaatu.

