



MEN1-OIREYHTYMÄ

Multipple endokriininen neoplasia tyyppi 1 (MEN1) on harvinainen, useimmiten perinnöllinen oireyhtymä, jossa tyypillisesti todetaan useiden umpieritysrauhasten kasvaimia ja hormonien liikaerityksestä aiheutuvia ongelmia. Perinnöllinen MEN1-oireyhtymä johtuu kromosomissa 11 olevasta geenivirheestä, joka periytyy vallitsevasti vanhemmille lapsille, joista 50 %:lla on taudin perimän todennäköisyys. MEN1 on harvinainen ja sitä esiintyy 3-20 henkilöllä 100 000:sta. Se voi puhjeta yhtä hyvin naisille kuin miehillekin ja sairauden yleisyydessä ei ole selviä maantieteellisiä tai rodullisia eroja.

MITÄ OVAT UMPIERITYSRAUHASET JA HORMONIT?

Umpieritysrauhaset ovat hormonien tuotantoon erilaistuneita kudoksia. Hormonit eritetään niistä elimistöön ilman erityisiä rauhastiehyitä. Tästä tulee hormoneja erittävien kudosten nimitys umpirauhanen tai sisäeritysrauhanen. Hormonit säätelevät tehokkaasti eri kudosten solujen toimintoja. Pienikin liika - tai vajaeritys voi aiheuttaa oireita ja löydöksiä.

MITEN MEN1 OIREYHTYMÄ MUUTTAA UMPIERITYSRAUHASIA?

MEN1 oireyhtymässä voidaan todeta kasvaimia useissa umpieritysrauhassissa. Tämän lisäksi nämä kasvaimet voivat tuottaa samalla kertaa useita eri hormoneja.

MEN1 oireyhtymässä hormonien liikaeritystä todetaan tyypillisesti lisäkilpirauhasissa, aivolisäkkeessä, haimassa ja suolikanavan yläosassa olevissa endokriinisissa so-

luissa. Kasvaimet ovat yleensä hyvänlaatuisia, mutta haiman- ja yläsuolikanavan kasvaimet voivat olla myös pahanlaatuisia.

MEN1 OIREYHTYMÄN HORMONIEN LIIKAERITYS

Lisäkilpirauhasten sairaus

Lisäkilpirauhasia on tavallisesti neljä ja ne sijaitsevat kilpirauhasen takana kaulan alaetusosassa. Näiden rauhasten kasvaimet ovat yleisin ja usein ensimmäisenä todettu MEN1 oireyhtymän poikkeavuus. Nämä rauhaset erittävät lisäkilpirauhas- eli parathormonia, jonka tärkein tehtävä on säädellä veren kalsiumin pitoisuutta.

MEN1 oireyhtymässä kaikissa lisäkilpirauhasissa voi olla kasvaimia. Niiden liikaeritys johtaa parathormonin veripitoisuuden suurenemiseen (hyperparatyreoosi). Tästä aiheutuu seerumin kalsiumpitoisuuden nousua, josta käytetään nimitystä hyperkalsemia. Tämä voi esiintyä vuosia ilman oireita ja usein se todetaankin sattumalta. Pitkään

jatkunut hyperkalsemia voi aiheuttaa kalsiumin liikaeritystä virtsaan, josta voi olla seurauksena munuaiskivikohtauksia ja munuaisten vauriota. Muita parathormonin liikaerityksen aiheuttamia oireita ja löydöksiä voivat olla väsymys, heikkous, lihas- ja luustokivut, ummetus, vatsakivut ja luukato. Henkilöt, jotka ovat perineet MEN1 oireyhtymän, sairastuvat pääsääntöisesti lisäkilpirauhasten liikatoimintaan ennen 60-vuoden ikää.

Hyperparatyreoosin diagnostiikka perustuu seerumin kalsiumin ja parathormonin pitoisuuksien määrittämiseen. Molempien pitoisuudet ovat suurentuneet. MEN1 oireyhtymässä kaulan alueen ultraäänitutkimuksesta ja lisäkilpirauhasten isotooppikartoituksesta voi olla apua poikkeavien lisäkilpirauhasten kuvantamisessa.

Lieväasteista ja oireetonta hyperparatyreoosia voidaan alkuun jättää seuraamaan ilman hoitoa. Jos tila on oireinen ja/tai kalsiumin pitoisuus seerumissa on merkittävästi suurentunut, potilaalle yleensä ehdotetaan leikkaushoitoa. Koska MEN1 oireyhtymässä kaikki lisäkilpirauhaset ovat useimmiten poikkeavia, potilaalta poistetaan kaikki lisäkilpirauhaset ja osa terveimmän näköisestä rauhasesta istutetaan käsivarren lihakseen rauhas kudossiirrännäiseksi. Eräissä tapauksissa leikkauksessa voidaan jättää paikoilleen kaulalle tervein lisäkilpirauhanen. Lisäkilpirauhasten poistoleikkaus MEN1 oireyhtymässä on vaativa toimenpide ja se tulisi tehdä yliopistosairaaloissa, joissa on paras asiantuntemus ja kokemus tämän tyyppisten leikkausten tekemiseen. On tärkeää, että kaikki poikkeavat rauhaset on voitu leikkauksessa tunnistaa, sillä uudet kaulan alueen leikkaukset ovat aina vaikeita. Mikäli rauhas kudossiirrännäinen ei tuota jatkossa riittävästi parathormonia, seurauksena on lisäkilpirauhasen vajaatoiminta. Sitä hoidetaan synteettisellä D-vitamiinilla ja suun kautta otettavissa kalsiumtableteilla, joilla pyritään seerumin kalsiumin pitoisuuden suurentami-

seen normaalin viitearvon alaosan tuntuun. Lisäksi hoidon aikana seurataan virtsan kalsiumin eritystä, jonka ei tulisi ylittää normaalin viitearvon yläosaa. Mikäli kudossiirrännäinen tuottaa seurannassa liikaa parathormonia, siirrännäisen kokoa voidaan myöhemmin pienentää uudella leikkauksella.

Aivolisäkekasvaimet

Aivolisäke eli hypofyyysi on yhden senttimetrin läpimittainen umpieritysrauhanen, joka sijaitsee aivojen alapuolella seulaluun syvennyksessä ns. turkintatulassa. Edestä katsottuna se sijaitsee nenän tyven kohdalla n. 10 cm:n syvyydellä. Näköratojen risteys, ns. kiasma, sijaitsee aivan aivolisäkkeen yläpuolella. Aivolisäke koostuu kahdesta anatomisesti ja toiminnallisesti erillisestä osasta, etulohkosta ja takalohkosta. MEN1 oireyhtymässä todettavat muutokset koskettavat tämän rauhasen etulohkoa. Aivolisäke tuottaa useita hormoneja, joilla on merkittäviä kohdevaikutuksia koko elimistöön. Prolaktiini hormoni vaikuttaa maidon tuotantoon ja hedelmällisyyteen. Kasvuhormoni säätelee kasvutapahtumaa, adrenokortikotropiini (ACTH) lisämunuaisten kortisolin tuotantoa, tyreotropiini (TSH) kilpirauhasen hormonien tuotantoa ja gonadotropiinit (LH ja FSH) sukurauhasten hormonien tuotantoa ja sulusolujen tuotantoa.

Aivolisäkkeen hormonien liikatuotantoa havaitaan noin 25 %:lla MEN1 oireyhtymää sairastavista potilaista. Tämän syynä on aivolisäkkeen hyvänlaatuisen kasvain. Tuotetun hormonin liikaerityksestä johtuen potilaan oireet ja löydökset vaihtelevat. Osa kasvaimista ei johda hormonien liikaeritykseen. Naisilla prolaktiinin liikaeritys on yleisintä ja aiheuttaa kuukautiskierron häiriöitä, lapsettomuutta ja rintojen poikkeavaa maidoneritystä. Miehillä kasvaimet ovat usein diagnoosihetkellä suurempia

kuin naisilla ja voivat aiheuttaa seksuaalisen halun vähenemää ja kasvaimen painevaikutusta aivolisäkkeen ympäristöön, josta voi aiheutua päänsärkyä ja näköhäiriöitä.

Aivolisäkekasvainten diagnostiikka perustuu oireisiin, kliinisiin löydöksiin, seerumin hormonimäärityksiin ja kuvantamistutkimuksiin. Jälkimmäisistä keskeisin on aivolisäkkeen magneettikuvaus.

Aivolisäkekasvainten hoito riippuu niiden koosta ja tuotetun hormonin aiheuttamista ongelmista. Yleensä kasvaimet ovat todettaessa pienikokoisia, mutta etenkin miehillä ne voivat olla suuria. Pienet prolaktiinia tuottavat kasvaimet voidaan yleensä hoitaa lääkkeillä. Käytettyjä lääkevalmisteita ovat bromokriptiini (Pardodel), kabergoliini (Cabaser, Dostinex) ja kinagolidi (Norprolac). Nämä vähentävät prolaktinieritystä ja kutistavat kasvaimen kokoa. Lääkehoito kestää usein vuosia. Suuremmat kasvaimet ja muuta kuin prolaktiinia tuottavat kasvaimet yleensä leikataan. Leikkaus tehdään alateitse nenäontelon kautta. Osalle potilaista voidaan antaa leikkauksen jälkeen sädehoitoa aivolisäkkeen alueelle. Kasvain ja sen hoitotoimenpiteet voivat aiheuttaa myös aivolisäkkeen vajaatoimintaa, joka voidaan korjata hormonikorvaushoidoilla.

Haiman ja suolikanavan endokriiniset kasvaimet

Haima on erityisrauhanen, joka sijaitsee syvällä vatsan alueella mahalaukun takana. Haima osallistuu keskeisesti ruoansulatuksessa tarvittavien entsyymien ja nesteiden tuottamiseen. Haima on tämän lisäksi tärkeä umpieritysourahanen. Suuri osa haiman tuottamista hormoneista säätelee ruoansulatusta ja ravinteiden talteenottoa elimistöön sekä aineenvaihduntaa. Hormoneja tuottavat haimasolut muodostavat solusaarekkeita haiman sisällä. Keskeisimpiä haiman tuottamia hormoneja ovat

gastriini, joka säätelee mahalaukun haponeritystä, sekä insuliini, jolla on keskeinen merkitys verensokeritasoa säätelevänä hormonina.

MEN1 oireyhtymää sairastavilla potilailla on taipumus haiman- ja suolikanavan yläosan neuroendokriinisiin kasvaimiin. Kasvaimet voivat sijaita haimassa ja yläsuolikanavassa jopa samanaikaisesti. Haimassa kasvaimia voi olla useita ja niiden koko vaihtelee. Suolikanavan kasvaimet sijaitsevat usein pohjukaissuolen alueella, jossa gastriinia tuottavat kasvaimet ovat yleensä hyvin pieniä ja niitä voi olla kymmenittäin muutaman millimetrin kokoisina jyväsinä. Haiman ja yläsuolikanavan kasvaimet ovat usein vaikein hoito-ongelma MEN1 potilailla. Nämä kasvaimet voivat olla myös pahanlaatuisia n. 30 %:lla potilaista.

Gastriinia tuottavat kasvaimet (gastriinoomat) saavat aikaiseksi mahalaukun liiallisen haponerityksen, josta voi aiheutua pohjukaissuolen ja mahalaukun haavoja (ulkustauti), ripulia ja ruokatorven alaosan tulehduksia. Nämä oireet muodostavat oireyhtymän, jota kutsutaan Zollinger-Ellisonin syndroomaksi. Insuliinia tuottavat kasvaimet (insulinoomat) aiheuttavat verensokerin laskua, josta voi aiheutua tajuttomuuskohtauksia aivojen sokerinpuutteen seurauksena. Osa haiman kasvaimista tuottaa myös sellaisia hormoneja, joiden liikaerityksestä ei synny oireita. Nämä niin sanotut toimimattomat kasvaimet ovat tavallisesti diagnoosihetkellä suurehkoja, usean senttimetrin kokoisia ja usein pahanlaatuisia.

Haiman- ja yläsuolikanavan neuroendokriinisten kasvainten diagnostiikka on vaativaa. Diagnostiikka perustuu oireisiin, seerumin hormonimäärityksiin, kohdekudosten hormonivasteen mittaamiseen sekä kuvantamistutkimuksiin. Haiman ja yläsuolikanavan neuroendokriiniset kasvaimet vaikuttavat keskeisesti potilaiden ennusteeseen. Siksi on tärkeää, että ne todetaan ajoissa.

Hoitamaton gastrinooma voi aiheuttaa potilaalle hengenvaarallisen vatsahaavan. Insulinooman aiheuttama matala verensokeripitoisuus voi aiheuttaa pysyviä aivoaurioita. Gastrinoomaan voi liittyä myös mahalaukun neuroendokriinisiä kasvaimia.

Haiman ja yläsuolikanavan hormonia tuottavia kasvaimia hoidetaan lääkkeillä ja leikkaushoidolla. Gastrinooman aiheuttama mahan liiallista haponeritystä estetään mahalaukun haponeritystä vähentävillä lääkkeillä (ns. happopumpun estäjät). MEN1 oireyhtymässä gastrinooman parantava leikkaushoito ei ole yleensä mahdollista. Insulinoomien kirurginen hoito on MEN1 oireyhtymässä yleensä mahdollista, mutta teknisesti hyvin vaativaa. Kasvainten hoidossa voidaan käyttää hormonituotantoa vähentäviä lääkkeitä kuten oktreotidi (Sandostatatin) ja landreotidi (Somatulini). Pahanlaatuisten kasvaimien hoidossa voidaan lisäksi käyttää solunsalpaajia ja uusia soluihin vaikuttavia täsmälääkkeitä. Kasvaimen etäpesäkkeitä voidaan hoitaa leikkauksella. Maksan valtimoiden tulppaushoito (embolisaatio) soveltuu maksan etäpesäkkeiden hoitoon. Lisäksi voidaan käyttää paikallista maksaan kohdistuvaa radioaalto-, laser- ja ultraäänihoidoja. Uutena hoitomuotona on myös radionuklidihoido.

Muut kasvaimet

Kateenkorvan ja keuhkoputkien neuroendokriiniset kasvaimet ovat MEN1 oireyhtymässä harvinaisia ja vakavia kasvaimia. MEN1 oireyhtymää sairastavilla potilailla voidaan todeta hyvänlaatuisia ihon kasvaimia, mm. rasvakasvaimia (lipoomia). Lisäksi voidaan todeta usein myös lisämunuaisten koon suurentumista ja niiden kasvaimia.

OVATKO MEN1 OIREYHTYMÄÄN LIITTYVÄT KASVAIMET PAHANLAATUISIA?

MEN1 oireyhtymään liittyvä umpieritysrauhasten kasvainmuodostus on useimmiten hyvänlaatuisia. Hyvänlaatuisuus tarkoittaa tällöin sitä, että kasvain ei aiheuta etäpesäkkeiden muodostumista muualle elimistöön.

MEN1 oireyhtymään liittyvät aivolisäkekasvaimet ovat aina hyvänlaatuisia. Suurikokoinen aivolisäkekasvain voi kuitenkin aiheuttaa merkittäviä ongelmia olematta siinä pahanlaatuinen. Suuri kasvain voi aiheuttaa puristusta aivolisäkkeen ympäristöön ja saada aikaiseksi näön heikentymistä, näköhermon tai näköjuosteiden risteymäkohdan painevaikutuksen seurauksena. Myös aivohermot voivat jäädä puristutukseen. Tämän takia aivolisäkekasvain olisi todettava ja hoidettava ajoissa.

Haiman neuroendokriininen kasvain voi olla pahanlaatuinen MEN1 oireyhtymässä. Tällöin se voi lähettää etäpesäkkeitä maksaan, luustoon ja muualle elimistöön. Pahanlaatuisuuden toteaminen etenkin taudin alkuvaiheessa on usein ongelmallista. Pienten haiman kasvaimien poistamisen tuottamasta ennusteellisesta hyödystä ei ole vielä riittävää tietoa. Isoihin suolikanavan ja haiman leikkauksiin liittyy huomattavia leikkauriskejä. Siksi niihin suhtaudutaan pidättyvästi. Mikäli leikkauksiin mennään, on tärkeää että ne tehdään sairaaloissa, joissa on tähän riittävä valmius, tietotaito ja kokemus.

Lisäkylpirauhasten kasvaimet ovat pääsääntöisesti hyvänlaatuisia MEN1 oireyhtymässä.

Kateenkorvan neuroendokriiniset kasvaimet ovat yleensä pahanlaatuisia. Keuhkoputkien neuroendokriinisten kasvaimien ennuste on yleensä niitä parempi.

Ihonalaiset rasvakasvaimet ovat aina hyvänlaatuisia. Lisämunuaisten kasvaimet ovat myös yleensä hyvänlaatuisia.

VOIDAANKO MEN1 OIREYHTYMÄ PARANTAA?

Perinnölliseen MEN1 oireyhtymään ei ole parantavaa hoitoa. Kuitenkin suurin osa oireyhtymään liittyvistä terveyshaitoista voidaan hoitaa ennen kuin ne ovat ehtineet aiheuttaa vakavia ongelmia.

Mikäli sinulla on epäilty perinnöllistä MEN1 oireyhtymää, on tärkeää, että kliiniset tutkimukset mahdollisista muutoksista tehdään ajoissa ja että tutkimuksia uusitaan aikaväleihin. Vain hyvin toteutettu seuranta mahdollistaa kaikkiin tilanteisiin parhaan mahdollisen hoidon.

ONKO MEN1 OIREYHTYMÄ SAMANLAINEN KAIKILLA POTILAILLA?

MEN1 oireyhtymän kliininen taudinkuva vaihtelee potilaasta toiseen. Jopa identtisillä kaksosilla taudinkuva on usein erilainen. Täten on luonnollista, että myös saman suvun eri jäsenillä taudinkuva ja taudin vaikeusaste vaihtelee hyvinkin merkittävästi. Eri eritysrauhasten sairaudet voivat ilmetä hyvin eriaikaisesti. Useimmiten taudin ensimmäiset oireet ja löydökset todetaan ennen 40 vuoden ikää. Joillakin potilailla löydöksiä todetaan vasta hyvin vanhalla iällä ja toisilla taas jopa lapsena.

MITEN MEN1 OIREYHTYMÄ VOIDAAN TODETAA?

Kliininen MEN1 oireyhtymä diagnosoidaan potilaalla silloin, kun hänellä samanaikaisesti todetaan useammassa kuin yhdessä MEN1 oireyhtymään tyypillisesti liittyvässä umpieritysrauhasessa hormonien liikaeritystä ja/tai ko. rauhasen kasvain. Tunnettuun MEN1 sukuun kuuluvalla henkilöllä yhdenkin tyypillisen umpieritysrauhasen muutos viittaa vahvasti MEN1-oireyhtymään. Kliinistä MEN1 oireyhtymän diagnostiikkaa, seulontaa, hoitoa ja seuranta tehdään

yliopistollisten sairaaloiden endokriinisissa yksiköissä.

Oireyhtymän taustalla oleva geenivirhe voidaan todeta verinäytteenä. MEN1 oireyhtymän geenidiagnostiikka tehdään yliopistosairaaloiden perinnöllisyyslääketieteen yksiköissä.

MIKSI MEN1 OIREYHTYMÄÄ TULEE SEULOA SUKULAISILTA?

Perinnöllinen MEN1 oireyhtymä peritään yleensä vanhemmilta. Sairaana henkilön jälkeläisillä on 50 %:n mahdollisuus periä sairautta aiheuttava geenivirhe (MEN1-geeni) ja siten sairastua ajanlooon erilaisiin MEN1-oireyhtymän kliinisiin sairauksiin. Suuri osa näistä aiheuttaa alussa vain vähän oireita tai potilaat voivat olla jopa oireettomia. Usein vasta myöhemmässä vaiheessa nämä sairaudet hoitamattomana voivat aiheuttaa vakavia komplikaatioita. Siksi on tärkeää pystyä tunnistamaan sairaudet yksilöt varhain.

MEN1 oireyhtymään altistava MEN1-geeni sijaitsee kromosomissa 11. Normaalisti MEN1-geeni on kasvainrajoitegeeni ja tuottaa meniini nimistä valkuaista. Geenimutaatio aiheuttaa häiriön tämän valkuaisen rakenteessa ja tuotannossa. Geenidiagnostiikka mahdollistaa sen, että vain viiallisen geenin perineet suvun jäsenet tutkitaan kliinisesti ja heitä tulee jatkossa seurata. Geneettisesti terveet ja heidän jälkikasvunsa vapautetaan kokonaan kliinisestä tutkimuksesta ja seurannasta.

KENELTÄ TULEE SEULOA MEN1 GEENIÄ?

MEN1 oireyhtymää voidaan seuloa sairastuneen henkilön lähiomaisista, joita ovat hänen vanhempansa, sisaret, veljet ja lapset. Kullakin näistä henkilöistä on 50 %:n riski olla viiallisen MEN1-geenin kantaja.

MITEN MEN1 OIREYHTYMÄÄ SEULOTAAN JA SEURATAAN?

MEN1 oireyhtymän geneettinen tutkimus tehdään verinäytteestä. Seulontatutkimukset perustuvat vapaaehtoisuuteen. Kullekin uudelle MEN1 oireyhtymään sairastuneelle potilaalle kerrotaan mahdollisesta taudin perinnöllisyydestä ja hänelle ja hänen lähisukulaisilleen ehdotetaan tällöin lisätutkimuksia. Potilas itse informoi muita sukulaisiaan. Mikäli nämä haluavat lisätutkimuksiin, he ottavat yhteyden yliopistollisen sairaalan perinnöllisyyspoliklinikalle, josta saavat jatko-ohjeet tutkimuksien suorittamiseksi. Sairaala ei itse ota yhteyttä mahdollisiin sairaisiin sukulaisiin ilman, että nämä ovat itse sitä etukäteen halunneet.

Henkilöt, joilla on viallinen MEN1-geeni, tutkitaan geneettisen seulontatutkimuksen jälkeen endokriinisella poliklinikalla, jotta kaikki mahdolliset MEN1 oireyhtymän kliiniset ongelmat tulevat hyvin kartoitetuiksi. Kliininen seulontatutkimus käsittää tällä hetkellä seerumin kalsiumin, parathormonin, paastoplasman sokerin ja insuliinin, gastriinin, haiman polypeptidin, kromograniniini A:n, prolaktiinin ja insuliininkaltaisen kasvutekijän (IGF-1) määritykset. Lisäksi tehdään kuvantamistutkimuksia. Näille potilaille järjestetään myös seurantaohjelma, jotta mahdolliset jatkopulmat tulevat ajoissa huomatuiksi ja hoidetuiksi. Seurantatutkimuksia järjestetään 1-3 vuoden välein aina myöhäiselle iälle asti.

MEN1 OIREYHTYMÄ JA LASTEN HANKINTA?

MEN1 oireyhtymän kliininen taudinkuva vaihtelee merkittävästi saman suvun eri jäsenillä. Sen takia sairastuneen vanhemman oma kokemus MEN1 oireyhtymän sairastuvuudesta ei välttämättä vastaa sitä, millaiseksi hänen mahdollisesti sairaan lapsensa sairastuvuus muodostuu. Vaikka kyseinen tautitila aiheuttaa paljon ahdistusta ja toistuvia, jopa rasittavia, tutkimuksia ja kontrollikäyntejä, yleensä aikuisiän elämänlaatu ja elämän aktiivisuus säilyvät tyydyttävinä.

Prolaktiinia tuottavat aivolisäkekasvaimet voivat aiheuttaa sekä naisilla että miehillä suvunjatkamiskyvyn heikkoutta, joka voidaan hoitaa. Raskauden aikana myös hyperparatyreoosi edellyttää tarkkaa valvontaa, sillä vaikea-asteisena ja hoitamattomana se voi aiheuttaa ongelmia sekä äidille että lapselle.

MISTÄ VOI SAADA LISÄÄ TIETOA MEN1 OIREYHTYMÄSTÄ?

Suomessa MEN1 oireyhtymään liittyvää tietoa voi saada yliopistollisten sairaaloiden perinnöllisyyslääketieteen poliklinikoilta ja endokriinisista yksiköistä.

Tämä ohjekirje on tarkoitettu erityisesti niille henkilöille, joilla on todettu MEN1-mutaatio tai kliinisin tutkimuksin on todettu olevan suuri riski olla viallisen MEN1-geenin kantaja. Ohjetta voidaan vapaasti kopioida ja levittää eteenpäin kaikkien MEN1 oireyhtymää hoitavien tai sairastavien tahojen luettavaksi.