



MEN2-OIREYHTYMÄ

MEN-lyhenne tulee sanoista "multippeli endokriininen neoplasia". Suomennettuna tämä tarkoittaa monikasvainoireyhtymää. **MEN**-oireyhtymissä todetaan umpieritysrauhasten liikakasvua tai näiden kasvaimia. Oireyhtymän oireet johtuvat ensisijaisesti hormonien liikaerityksestä. **MEN2**-oireyhtymässä esiintyy lisäkilpirauhasen liikatoimintaa, kilpirauhasen pahanlaatuisia kasvaimia ja lisämunuaisten useimmiten hyvänlaatuisia feokromosytoomakasvaimia. **MEN2**-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. **MEN2**-oireyhtymä jaetaan kahteen alamuotoon sen mukaan, esiintyykö potilaalla suun ja ruoansulatuskanavan hermokasvaimia. **MEN2A**:ssa niitä ei esiinny, sen sijaan **MEN2B**:ssä niitä todetaan jokaisella potilaalla.

KILPIRAUHASEN KASVAIN

Synty. Lähes kaikille henkilöille, joilla on sairauden aiheuttava geenivirhe, kehittyy kilpirauhasen C solujen liikakasvu (hyperplasia). Liikakasvu johtaa myöhemmin kilpirauhaskasvaimen, joka on luonteeltaan pahanlaatuinen ja sitä kutsutaan sen vuoksi kilpirauhasen medullaariseksi syöväksi. Tämä on tavallisin **MEN2**-oireyhtymän ilmentymä. Alkuvaiheessa kasvain on rajoittunut kilpirauhaseseen, mutta kasvain voi lähettää etäpesäkkeitä kaulan alueen imusolmukkeisiin sekä kauemmaksi keuhkoihin, maksaan ja luustoon.

C-solut eivät tuota tavallisinta 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.

Oireet. Kilpirauhaskasvain ilmenee tavallisimmin kilpirauhasen kyhmyinä. Kaulalta poistettu suurentunut imusolmuke voi myös paljastua medullaarisen syövän etäpesäkkeeksi, jolloin varsinainen kasvain todetaan vasta kilpirauhasen tutkimuksessa. **MEN2**-oireyhtymässä medullaarinen kilpirauhasesyöpä voi ilmaantua jo lapsena ja lähes aina se ilmaantuu ennen 40 ikävuotta. Kilpirauhasen

medullaarinen syöpä on useimmiten ensimmäinen **MEN2**-oireyhtymän ilmentymä.

Toteaminen. Medullaarisen kilpirauhasesyövän toteamisessa käytetään ultraääniohjauksessa otettuja solunäytteitä ja seerumin kalsitoniinin määrittämisestä. Syövän levinneisyyden arvioimisessa tarvitaan tietokonekuvauksia ja isotooppikartoituksia. Taudin seurannassa käytetään seerumin kalsitoniini- ja CEA-merkkiainemääryityksiä, ja kaulan ultraäänitutkimusta.

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 harkitaan kaulan alueen sädehoitoa estämään etäpesäkkeiden uusiutumista. Medullaarisen syövän hoidossa voidaan myös käyttää kalsitoniinieritystä estävää lääkettä (nk. somatostatiinianalogi), mikäli suurentunut kalsitoniinipitoisuus aiheuttaa oireita. Läkettä annetaan kerran kuukaudessa pistoksina lihakseen tai syvälle ihon alaiskudokseen. Uusia suun kautta annosteltavia syöpälääkkeitä harkitaan ja räätälöidään yksilöllisesti, mikäli tauti etenee hyvin nopeasti eikä reagoi muihin hoitoihin.

Ennalta ehkäisevä hoito. Koska kilpirauhasen medullaarinen syöpä on MEN2-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. MEN2-oireyhtymään kuuluvaa lisämunuaisytimen kasvainta kutsutaan feokromosytoomaksi. Feokromosytooman syntyä MEN2-oireyhtymässä edeltää lisämunuaisytimen liikkasvu. Kasvain on yli 90 %:ssa hyvänlaatuisen, 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. MEN2-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. Adrenaliinin ja noradrenaliinin liikatuotanto aiheuttaa sydämentykytystä, verenpaineen nousua, hikoilua, päänsärkyä ja vapinaa. Feokromosytoomassa hormonien erityys voi olla sysäyksittäistä ja siksi edellä mainittuja oireita voi esiintyä kohtauksenomaisesti.

Toteaminen. Feokromosytooman todetaan osoittamalla lisääntynyt katekolihormonien aineenvaihduntatuotteiden (metanefriinit ja normetanefriinit) pitoisuus seerumissa (verinäyte), ja osoittamalla kuvantamistutkimusten kuten tietokonekerroskuvauksen tai magneettitutkimuksen avulla itse kasvain. Kasvaimen osoittamisessa saatetaan myös käyttää isotooppi-PET/TT-kuvia.

Hoito. Feokromosytooma hoidetaan kirurgisesti poistamalla kasvain. Jotta leikkaus voidaan suorittaa turvallisesti potilaat saavat ennen leikkausta noin 2 viikkoa lääkehoitoa, 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, pyritään mahdollisuuksien mukaan nk. säästävään lisämunuaisleikkaukseen. Molempien lisämunuaisen täydellisen poistoleikkauksen jälkeen tarvitaan pysyvästi korvaushoitona kortisonia ja suolahormonia.

LISÄKILPIRAUHASTEN LIIKATOIMINTA

Synty. Lisäkilpirauhaset, joita normaalisti on neljä, sijaitsevat kilpirauhasen takana kaulan etuosassa. Näiden rauhasen liikkasvu esiintyy MEN2-oireyhtymässä 10–20 %:lla potilaista. Lisäkilpirauhaset erittävät lisäkilpirauhashormonia (parathormoni, PTH), jonka tärkein tehtävä on säädellä veren kalsiumpitoisuutta. MEN2-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 munuaiskivikoh-
taukseen ja vaurioittaa munuaisia. MEN2-oireyhtymään liittyvä lisäkilpirauhasten liikatoiminta todetaan useimmiten vasta aikuisiällä ja se on usein lievä ja siten oireeton.

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

Hoito. Lieväasteisena lisäkilpirauhasten liikatoiminta ei aina vaadi hoitoa. Jos tila on oireinen tai kalsiumin pitoisuus veressä on huomattavasti suurentunut, potilaalle ehdotetaan hoitoa. Pääasiallinen hoitotapa on leikkaus, jossa kaulalta poistetaan neljästä suurentuneesta lisäkilpirauhasesta 3 1/2. Leikkauksen jälkeen lisäkilpirauhaskudos ei aina tuota riittävästi hormonia, jolloin hoidossa tarvitaan kalsiumia ja D-vitamiinia. Mikäli lisäkilpirauhaskudos myöhemmin tuottaa vielä liikaa hormonia, sen kokoa voidaan pienentää uudella leikkauksella.

GEENIDIAGNOSTIIKKA

MEN2-geeni. MEN2-oireyhtymä johtuu kromosomissa 10 sijaitsevan RET proto-onkogeenin virheestä. Geenivirhe paikantuu MEN2-geenin tietyille pienille alueille ja tähän mennessä Suomessa on tunnistettu kymmenkunta erilaista virhettä. MEN2B-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. MEN2-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. MEN2-oireyhtymän diagnoosi tulisi nykyään perustua geenitutkimukseen. Jokaisen uuden MEN2-perheen osalta pyritään ensin selvittämään oireyhtymän aiheuttavan geenivirheen luonne ja sen jälkeen voidaan tutkia muut perheenjäsenet. Geeninäytteet tutkitaan laskimoverinäytteestä. Näyte voidaan ottaa sairaalan tai oman terveysaseman laboratoriossa. Geenivirhe on aina samanlainen kaikilla saman suvun jäsenillä, joilla on MEN2-oireyhtymä. Mikäli yhdellä MEN2-oireyhtymää sairastavalla perheenjäsenellä on todettu taudin aiheuttava geenivirhe, voidaan muut perheenjäsenet tutkia vain tämän geenivirheen suhteen. Geenivirheen puuttuminen vapauttaa perheenjäsenen kaikilta oireyhtymän epäilyksiltä.

MEN2-oireyhtymää tulee hakea oireyhtymään sairastuneen henkilön lähiomaisilta, joita ovat hänen vanhempansa, sisaruksensa ja lapsensa. MEN2-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 MEN2-geenin kantaja. Eräillä henkilöillä voi olla MEN2-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 MEN2-oireyhtymää. Suvuissa, joissa on "hiljaisia" geeninkantajia, joudutaan geenitutkimukset joskus suorittamaan myös etäisemmille sukulaisille.

Kullekin uudelle MEN2-oireyhtymään sairastuneelle kerrotaan taudin periytyvyydestä ja hänelle ja hänen lähisukulaisilleen voidaan tarjota perinnöllisyyslääkärin neuvontaa ja lisätutkimuksia. Potilas itse informoi tutkimusmahdollisuudesta sukulaisiaan.

SUKULAISTEN SEURANTA

Mikäli edellä mainituissa kokeissa tutkittavalla oireettomalla sukulaisella on osoitettu MEN2-geenivirhe, potilaalle tehdään jatkotutkimuksia kilpirauhasen, lisämunuaisten ja lisäkilpirauhasen toiminnan tutkimiseksi. Geenin kantajalta poistetaan kilpirauhanen ennen kuin pahanlaatuinen tauti ilme-

nee, sen sijaan lisämunuaisten ja lisäkilpirauhasen toimintaa seurataan kemiallisin tutkimuksin määrävälelein. Taustalla oleva geenivirhe määrää sen, missä iässä kilpirauhasen poistoleikkaus olisi hyvä tehdä. Taustalla oleva geenivirhe vaikuttaa myös siihen, onko riski feokromosytooman riski suuri vai ei. Mikäli suvussa ei geenivirhettä ole voitu tunnistaa, perheenjäsenille toistetaan kilpirauhasen, lisämunuaisten ja lisäkilpirauhasen toimintaa selvittävät kemialliset tutkimukset 1–3 vuoden välein. Seuranta räätälöidään yksilöllisesti.

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. Lisäkilpirauhasen liikatoiminta ei vaikuta potilaan elämänennusteeseen.

MEN2-OIREYHTYMÄ JA LASTEN HANKINTA

MEN2-geenin kantavan miehen tai naisen jälkeläisistä puolet perii itselleen tämän geenivirheen. Jokaisella lapsella on siis 50 %:n riski saada haitallinen geeni, joten on yhtä mahdollista, että kaikki perheen lapset ovat sairaan geenin kantajia kuin että kaikki ovat terveitä. MEN2-geenivirheen 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. Suvuissa, joissa taustalla oleva geenivirhe altistaa nuorella iällä alkavalle kilpi-rouhassyöväälle, tärkein ennaltaehkäisevä toimenpide on oikein ajoitettu kilpirauhasen poistoleikkaus.