

## SOUBORNÝ REFERÁT

# Syndromy mnohočetné endokrinní neoplazie v dětském věku

## *Multiple endocrine neoplasia in childhood*

Renata Pomahačová, Petra Paterová, Eva Nykodýmová, Petr Polák, Josef Sýkora

Dětská klinika, Lékařská fakulta  
a Fakultní nemocnice v Plzni,  
Univerzita Karlova v Praze

## SOUHRN

**Pomahačová R, Paterová P, Nykodýmová E, Polák P, Sýkora J. Syndromy mnohočetné endokrinní neoplazie v dětském věku**

Syndromy mnohočetné endokrinní neoplazie (MEN syndromy) jsou vzácná autozomálně dominantně dědičná onemocnění s přítomností nádorů dvou a více endokrinních žláz s možnou manifestací v časném dětském věku. Pozdní diagnóza MEN syndromu může být pro jedince fatální. Časná identifikace rizikových jedinců je proto klíčová pro prevenci a léčbu potenciálně život ohrožujících endokrinních a neendokrinních neoplazií. Z MEN syndromů má nejzávažnější prognózu MEN 2B syndrom, a to vzhledem k vysoce agresivnímu medulárnímu karcinomu štítné žlázy s časným postnatálním vývojem a vysokému zastoupení *de novo* mutací. Znalost neendokrinních projevů u tohoto syndromu proto může vést k časně diagnóze před rozvojem pokročilého maligního onemocnění. Popisujeme nejnovější poznatky o MEN syndromech se zaměřením na klinické symptomy, genetické pozadí, korelaci genotyp–fenotyp u MEN 2 syndromů, guidelines Americké tyreoidologické asociace pro screening vývoje nádorů a jejich léčbu u dětí.

**Klíčová slova:** mnohočetná endokrinní neoplazie, medulární karcinom štítné žlázy, primární hyperparatyreóza, inzulinom, gastrinom, neendokrinní projevy MEN 2B

## SUMMARY

**Pomahačová R, Paterová P, Nykodýmová E, Polák P, Sýkora J. Multiple endocrine neoplasia in childhood**

Multiple endocrine neoplasia syndromes (MEN syndromes) are rare autosomal dominantly inherited diseases with the occurrence of tumors of two or more endocrine glands, with possible manifestation in early childhood. A late diagnosis of MEN syndrome can be fatal for an individual. Early identification of at-risk individuals is therefore crucial for the prevention and treatment of potentially life-threatening endocrine and non-endocrine neoplasias. MEN 2B syndrome has the most serious prognosis due to highly aggressive medullary thyroid carcinoma with early postnatal development and a high prevalence of *de novo* mutations. Knowledge of the non-endocrine features of this syndrome may lead to early diagnosis before the development of advanced malignant disease. We describe the latest knowledge about MEN syndromes with a focus on clinical symptoms, genetic background, genotype-phenotype correlation in MEN 2 syndromes, American Thyroid Association guidelines for screening of tumors and their treatment in children.

**Key words:** multiple endocrine neoplasia, medullary thyroid carcinoma, primary hyperparathyroidism, insulinoma, gastrinoma, nonendocrine features of MEN 2B

## Korespondenční adresa:

doc. MUDr. Renata Pomahačová, Ph.D.  
Dětská klinika FN a LF UK Plzeň  
Alej Svobody 80  
323 00 Plzeň  
pomahacova@fnplzen.cz

## ÚVOD

Syndromy mnohočetné endokrinní neoplazie (MEN syndromy) jsou vzácná autozomálně dominantně dědičná onemocnění s přítomností nádorů dvou a více endokrinních

žláz. Onemocnění mají vysoký stupeň penetrance genetické vlohy, ale variabilní expresivitu. Mohou se manifestovat v jakémkoli věku symptomy, které souvisí s postižením endokrinních a neendokrinních orgánů.

MEN syndromy se dělí na MEN typu 1, MEN typu 2 (podtypy 2A a 2B) a MEN typu 4. MEN 1 syndrom je způsoben mutací tumor supresorového genu *MEN 1* s vývojem nádorů příštítných tělísek, pankreatu a hypofýzy. MEN 2 syndromy jsou způsobeny mutací *RET* proto-onkogenu s vývojem medulárního karcinomu štítné žlázy (MTC) a feochromocytomu u obou podtypů MEN 2. Součástí MEN 2A jsou současně nádory příštítných tělísek a pro MEN 2B jsou typické neendokrinní projevy onemocnění. Podle guidelines Americké tyreoidologické asociace (ATA) z roku 2015 je za variantu MEN 2A nyní považován familiární MTC s klesající penetrancí primární hyperparatyreózy a feochromocytomu. MEN 4 syndrom má klinický obraz podobný MEN 1, ale odlišné genetické pozadí.<sup>(1,2)</sup>

Předkládáme vlastní zkušenosti a nejnovější poznatky o MEN syndromech se zaměřením na klinické symptomy, genetické pozadí, korelaci genotyp–fenotyp, guidelines pro screening vývoje jednotlivých nádorů a jejich léčbu u dětí. Časná identifikace rizikových jedinců je klíčová pro prevenci a léčbu potenciálně život ohrožujících endokrinních a neendokrinních neoplazií.

## SYNDROM MEN 1 (WERMERŮV SYNDROM)

MEN 1 syndrom je způsoben mutací tumor supresorového genu *MEN 1*, lokalizovaného na 11. chromozomu (11q13), kódujícího protein menin. Celosvětová prevalence syndromu se pohybuje v rozmezí 3–20 : 100 000 obyvatel s převahou familiárních forem onemocnění v 92 % nad sporadickými formami. Součástí MEN 1 je v 95 % primární hyperparatyreóza (PHPT) při adenomu nebo hyperplazii příštítných tělísek, nádory Langerhansových ostrůvků v 70–80 % a nádory adenohypofýzy ve 30–50 %. Z dalších nádorů se mohou u MEN 1 vyskytovat nádory nadledvin, štítné žlázy, karcinoidy nebo lipomy.<sup>(1)</sup>

PHPT se vyvíjí většinou ve 3. dekádě života (věk 20–25 let). Postižení u obou pohlaví se neliší. PHPT je nejčastější manifestací MEN 1 u dětí, v 75 % s vývojem po 10. roce života. PHPT bývá často, přes přítomnou hyperkalcemii, asymptomatická. Symptomatická hyperkalcemie se může projevit žaludeční nevolností, polyurií, polydipsií nebo renálními komplikacemi při nefrolitiáze.<sup>(1)</sup>

Z nádorů Langerhansových ostrůvků, s vývojem většinou po 40. roce života, převažuje gastrinom ve 40 %, inzulinom v 10 %, méně častý je vipom nebo glukagonom. Gastrinomy se 3× častěji vyskytují v duodenu než v pankreatu, secernují gastrin s rozvojem Zollingerova–Ellisonova syndromu se známkami žaludeční hypersekrece s peptickými komplikacemi a průjmy. U gastrinomu pankreatu je 50 % riziko vzniku jaterních metastáz. U dětí s MEN 1 jsou gastrinomy vzácné, ale pokud se vyskytnou, jsou vysoce agresivní. Naopak inzulinom, s typickými hypoglykemickými symptomy v době lačnění, je nejčastější první manifestací MEN 1 před 20. rokem života. Nejnížší popsany věk klinické manifestace inzulinomu v rámci MEN 1 je 5 let.<sup>(1)</sup>

Příčinou až 50 % mortality pacientů se syndromem MEN 1 jsou endokrinní nádory pankreatu (gastrinom, inzulinom).

Tab. 1: Doporučený věk zahájení screeningu nádorů u pacientů s MEN 1 syndromem

Nádor	Věk zahájení (roky)	Laboratorní a zobrazovací vyšetření
adenom příštítných tělísek	8	kalcemie, parathormon USG, MIBI, SPECT-CT, PET/CT
gastrinom	20	gastrin PET/CT
inzulinom	5	glykemie nalačno, inzulin PET/CT
adenom hypofýzy	5	prolaktin, IGF-I MR hypofýzy

Klíčové je proto časné zahájení pravidelného screeningu vývoje jednotlivých MEN 1 nádorů u pacientů s mutací *MEN 1* genu (tab. 1). Laboratorní screening je doporučováno provádět 1× ročně a MR hypofýzy k posouzení vývoje adenomu hypofýzy po 3 letech.<sup>(1,2)</sup>

## SYNDROMY MEN 2

MEN 2 syndromy jsou způsobeny mutací *RET* proto-onkogenu, lokalizovaného na 10. chromozomu (10q11.2). *RET* proto-onkogen se exprimuje v tkáních odvozených z neurální lišty a kóduje transmembránový tyrosinkinázový receptor, který se uplatňuje v růstu a diferenciaci buněk. Společným rysem MEN 2A a MEN 2B je MTC a feochromocytom. Součástí MEN 2A je současně PHPT a pro MEN 2B jsou typické neendokrinní projevy onemocnění. Symptomy tedy vyplývají z postižení buněk a tkání vycházejících z neurální lišty. Vedle parafolikulárních buněk štítné žlázy s vývojem MTC a buněk dřeně nadledvin s vývojem feochromocytomu to jsou buňky enterického systému s vývojem střevní ganglioneuromatózy, ale také vazivo, chrupavky, kosti obličejové a lebky, dermis obličejové, krku nebo odontoblasty odpovědné za typický fenotyp pacientů s MEN 2B. Na rozdíl od MEN 1 je u MEN 2 syndromů těsná korelace mezi genotypem a fenotypem.<sup>(1)</sup>

## SYNDROM MEN 2A (Sippleův syndrom)

Prevalence syndromu MEN 2A se pohybuje v rozmezí 1 : 36 000 až 1 : 200 000 živě narozených dětí. Součástí MEN 2A je MTC ve 100 %, feochromocytom v 50 % a PHPT při adenomu nebo hyperplazii příštítných tělísek v 25 %. Ve srovnání s MEN 1 není PHPT konstantní a vyskytuje se v pozdní fázi onemocnění. Součástí MEN 2A může být Hirschsprungova choroba nebo lichen amyloidosus, vzácné kožní onemocnění, které může předcházet klinické manifestaci MTC.<sup>(1)</sup>

Nádorovým markerem MTC, který může metastázovat do lymfatických uzlin, jater, plic, kostí a vzácně do mozku, je hormon kalcitonin. MTC je prvním příznakem MEN 2A s vývojem většinou ve 3. dekádě života. V dětském věku může k jeho vývoji dojít již před 6. rokem života s nejnižším popsáním věkem manifestace 2 roky.<sup>(1)</sup>

Tab. 2: Doporučený věk zahájení screeningu nádorů u pacientů s MEN 2A syndromem v závislosti na rizikové mutaci *RET* proto-onkogenu

Nádor	Věk zahájení (roky)	Laboratorní a zobrazovací vyšetření
MTC	3 (mutace s vysokým rizikem) 5 (mutace s mírným rizikem)	kalcitonin USG štítné žlázy
feochromocytom	11 (mutace s vysokým rizikem) 16 (mutace s mírným rizikem)	metanefriny normetanefriny CT, MR, PET/CT
adenom příštítných tělísek	11 (mutace s vysokým rizikem) 16 (mutace s mírným rizikem)	kalcemie, parathormon USG, MIBI, SPECT-CT, PET/CT

Feochromocytom u MEN 2A je lokalizován v nadledvinách bilaterálně a vzácně metastazuje. Mezi typické klinické symptomy patří záchvatovitě bolesti hlavy, pocení, palpitace, prchavé vyrážky kůže a hypertenze. K vývoji feochromocytomu dochází většinou ve 2.–3. dekádě života. V dětském věku byl jeho vývoj popsán již ve věku 8 let.<sup>(1)</sup>

Průměrný udávaný věk manifestace PHPT je 34 let s věkovým rozmezím 12–34 let, s nejnižším popsáním věkem manifestace 2 roky.<sup>(1)</sup>

Tabulka 2 uvádí doporučený věk zahájení pravidelného laboratorního screeningu vývoje jednotlivých MEN 2A nádorů u presymptomatických jedinců s potvrzenou mutací *RET* proto-onkogenu 1× ročně. Vzhledem ke známé korelaci genotyp–fenotyp u MEN 2A syndromu se liší doporučený věk zahájení screeningu podle typu mutace.<sup>(1,2)</sup> 85 % pacientů s MEN 2A jsou nositeli mutace s vysokým rizikem (ATA-H category) časněho vývoje MTC (kodon 634, exon 11 *RET* proto-onkogenu). U těchto jedinců ATA doporučuje provedení totální tyreoidektomie (TTE) do 5 let věku a zahájení screeningu od 3 let věku (hladina kalcitoninu, USG štítné žlázy). U mutací s mírným rizikem (ATA-MOD category; např. kodon 768, 790, 791, exon 13, 14 a 15 *RET* proto-onkogenu) je MTC méně agresivní s vývojem v pozdějším věku, proto ATA doporučuje provedení TTE později v dětství podle vývoje hladiny kalcitoninu a zahájení screeningu od 5 let věku. Prognóza MEN 2A tedy souvisí s genotypem, který určuje agresivitu MTC.<sup>(1,2)</sup>

## SYNDROM MEN 2B

Prevalence syndromu MEN 2B se pohybuje v rozmezí 1 : 600 000 až 1 : 4 000 000 obyvatel.<sup>(1)</sup> MEN 2B je charakterizován, na rozdíl od MEN 2A, časným vývojem vysoce agresivního MTC ve 100 %, feochromocytomu v 50 % a typickými neendokrinními projevy zahrnujícími marfanoidní habitus a další skeletální abnormality (skolióza, lordóza, kyfóza, pes cavus, pectus excavatum, gotické patro, epifyzeolýza hlavičky femuru, kloubní hypermobilita, svalová hypotonie), slizniční neurinomy postihující jazyk, rty, bukalní sliznici a spojivku, oční symptomy s ptózou a evertovanými horními

víčky, malpozici zubů s centrální diastemou, dále alacriem a střevní ganglioneuromatózu vedoucí ke gastrointestinálním potížím, typicky k zácpě a/nebo průjmu. Vzácně byl u dětí popsán malý vzrůst s růstem pod 3. percentilem. Marfanoidní habitus a slizniční neurinomy s typickými silnými malinovitými rty se v průběhu dětství postupně vyvíjejí (obr. 1 a 2), naopak alacrimie a střevní ganglioneuromatóza, vedoucí k zácpě a/nebo průjmu, patří mezi časně příznaky MEN 2B od novorozeneckého a kojeneckého věku.<sup>(1,3–7)</sup>

Více než 95 % pacientů jsou nositeli mutace s nejvyšším rizikem M918T v exonu 16 *RET* proto-onkogenu (ATA-HST category) s časným postnatálním vývojem agresivního MTC. 2–3 % pacientů jsou nositeli mutace A883F s vysokým rizikem časněho vývoje MTC (ATA-H category).<sup>(1,2)</sup>

Prognóza pacientů s MEN 2B závisí na časném zachytu MTC, kdy je nádor chirurgicky ještě plně kurabilní. ATA doporučuje u pacientů se známou prevalentní mutací M918T *RET* proto-onkogenu profylaktickou TTE již v prvních 6 měsících života. 90 % pacientů s MEN 2B je však nositelem *de novo* mutace *RET* proto-onkogenu, s pozdní diagnózou v průměru ve 14 letech věku, kdy je MTC již metastatický a není chirurgicky plně kurabilní. U mutace s vysokým rizikem se doporučuje, stejně jako u MEN 2A, provedení TTE do 5 let věku. Screening vývoje feochromocytomu by měl být zahájen ve věku 11 let.<sup>(1,2)</sup>

## SYNDROM MEN 4

Syndrom MEN 4 je způsoben mutací genu pro inhibitory cyklin-dependentních kináz (CDKI). Klinický obraz je podobný MEN 1 syndromu s rozvojem symptomů především ve 3. dekádě života.<sup>(1)</sup>

## DISKUSE

MEN syndromy jsou sice vzácná autozomálně dominantně dědičná onemocnění, ale důsledkem jejich pozdní diagnózy je vysoká morbidita a v některých případech také mortalita jedince. Podle literárních údajů může k vývoji MEN nádorů dojít již v časném dětském věku, u MEN 2B syndromu dokonce časně postnatálně.<sup>(1,3–7)</sup>

Příčinou morbidity a mortality pacientů se syndromem MEN 1 je jednak gastrinom s možnými závažnými peptickými komplikacemi a s rizikem jaterních metastáz, jednak inzulinom s rizikem život ohrožujících hypoglykemií a neurologického postižení při opakovaných hypoglykemiích. Prevencí těchto závažných komplikací je časně zahájení pravidelného screeningu vývoje jednotlivých nádorů u pacientů se známou mutací *MEN 1* genu (tab. 1).<sup>(1,2)</sup> Pacienti s inzulinomem, PHP nebo gastrinomem by měli podstoupit genetické vyšetření na přítomnost mutace *MEN 1* genu k vyloučení syndromu MEN 1 a pacienti s PHP současně na přítomnost mutace *RET* proto-onkogenu k vyloučení syndromu MEN 2A.

U MEN 2 syndromů je oproti MEN 1 známá korelace mezi genotypem a fenotypem. Prognosticky nejzávažnějším



Obr. 1: Pacientka s MEN 2B syndromem s postupným vývojem typického marfanoidního habitu v průběhu dětství s protáhlým, úzkým obličejem a malinovitými rty v 10 letech věku (C, D). Alacrimie, jako časný symptom MEN 2B, byla přítomna od novorozeneckého věku a obstrukce při střevní ganglioneuromatóze od kojeneckého věku. V době stanovení diagnózy ve 13 letech věku byl MTC již metastatický a nebyl plně chirurgicky kurabilní. A – kojenecký věk; B – 5 let; C – 10 let; D – 13 let (diagnóza MEN 2B); E – slizniční neurinomy na jazyku a na rtech. (Foto: archiv autorů)



Obr. 2: Pacient s MEN 2B syndromem s postupným vývojem typického marfanoidního habitu v průběhu dětství s protáhlým, úzkým obličejem a malinovitými rty v 11 letech věku (D). Alacrimie, jako časný symptom MEN 2B, byla přítomna od novorozeneckého věku. V době stanovení diagnózy v 11 letech věku nebyl MTC metastatický a byl plně chirurgicky kurabilní. A – kojenecký věk; B – 2 roky; C – 8 let; D – 11 let (diagnóza MEN 2B); E – slizniční neurinomy na jazyku a na rtech. (Foto: archiv autorů)

nádorem u MEN 2A a především u MEN 2B je MTC. Doporučený věk zahájení screeningu vývoje MTC, feochromocytomu, PHP a věk provedení TTE u MEN 2A syndromu souvisí s typem mutace *RET* proto-onkogenu (tab. 2).<sup>(1,2)</sup> Feochromocytom může být prvním projevem syndromu MEN 2A, proto by tito pacienti a pacienti s Hirschsprungovou chorobou měli podstoupit genetické vyšetření *RET* proto-onkogenu.<sup>(1)</sup>

U všech pacientů s diagnózou MTC by mělo být provedeno genetické vyšetření *RET* proto-onkogenu a při potvrzení mutace vyšetřeny osoby v riziku onemocnění.<sup>(1,2)</sup>

Z MEN syndromů má nejzávažnější prognózu MEN 2B, vzhledem k vysoce agresivnímu MTC a vysokému zastoupení *de novo* mutací *RET* proto-onkogenu. Převažující mutace M918T u těchto jedinců je odpovědná za časný postnatální vývoj MTC a v případě pozdní diagnózy je hlavní příčinou úmrtí.<sup>(1)</sup> Mezinárodní retrospektivní studie publikovaná v roce 2019 potvrdila signifikantní rozdíly v remisi onemocnění, pokud byla TTE provedena před 1. rokem (83 %), nebo po 1. roce života (15 %).<sup>(8)</sup> U pacientů se známou mutací *RET* proto-onkogenu se proto v současné době doporučuje

provedení profylaktické TTE již v prvních měsících života.<sup>(2)</sup> Většina pacientů je však nositelem *de novo* mutace s obvykle pozdní diagnózou MEN 2B v dětství nebo adolescenci, kdy je nádor již metastatický a není plně chirurgicky kurabilní. Pro prognózu onemocnění je proto zásadní časná diagnóza s možností radikální chirurgické léčby. Právě znalost typických neendokrinních projevů onemocnění může vést k časnému odhalení těchto dětí.

Fotodokumentace našich pacientů s pozdní diagnózou MEN 2B potvrzuje, ve shodě s literárními údaji, postupný vývoj typického marfanoidního habitu a slizničních neurinomů se silnými malinovitými rty v průběhu dětství (obr. 1 a 2). Alacrimie a obstrukce v důsledku střevní ganglioneuromatózy byly naopak časnými příznaky MEN 2B od novorozeneckého a kojeneckého věku. Diagnóza MEN 2B u obou pacientů byla pozdní, ve 2. dekádě života, kdy MTC u jednoho z pacientů byl již metastatický a nebyl plně chirurgicky kurabilní.

Upozorňujeme na možnost růstové retardace, deficitu růstového hormonu a ovariálního teratomu u pacientů s MEN 2B.<sup>(7)</sup>



Při klinickém podezření na MEN 2B by měla být stanovena hladina sérového kalcitoninu a při jeho zvýšené hladině genetické vyšetření na přítomnost mutace *RET* proto-onkogenu.

## ZÁVĚR

Časná genetická diagnostika MEN syndromu a vyhledávání rizikových jedinců v takto postižených rodinách jsou klíčové

pro screening vývoje a léčbu potenciálně život ohrožujících jednotlivých neoplazií. Z MEN syndromů má nejzávažnější prognózu MEN 2B vzhledem k vysoce agresivnímu MTC a vysokému zastoupení *de novo* mutací *RET* proto-onkogenu. Znalost neendokrinních projevů MEN 2B proto může vést k časně diagnóze před rozvojem pokročilého maligního onemocnění. V tomto směru je proto nutno zvyšovat povědomí nejen pediatriů, ale také dětských chirurgů, ortopedů, oftalmologů a stomatologů. |

## LITERATURA

1. Jacob M, Rowland D, Lekarev O, et al. Multiple endocrine neoplasia in childhood: an update on diagnosis, screening, management and treatment. *Endocrines* 2022; 3(1): 76–91.
2. Wells SA, Asa SL, Dralle H, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2015; 25(6): 567–610.
3. Brauckhoff M, Machens A, Hess S, et al. Premonitory symptoms preceding metastatic medullary thyroid cancer in MEN 2B: an exploratory analysis. *Surgery* 2008; 144: 1044–50.
4. Castinetti F, Moley J, Mulligan L, et al. A comprehensive review on MEN2B. *Endocr Relat Cancer* 2018; 25: T29–39.
5. Redlich A, Lessel L, Petrou A, et al. Multiple endocrine neoplasia type 2B: Frequency of physical stigmata-Results of the GPOH-MET registry. *Pediatr Blood Cancer* 2020; 67: e28056.
6. Cohen MS, Phay JE, Albinson C, et al. Gastrointestinal manifestations of multiple endocrine neoplasia type 2. *Ann Surg* 2002; 235(5): 648–654.
7. Pomahacova R, Paterova P, Nykodymova E, et al. Cystic ovarian teratoma as a novel tumor and growth hormone deficiency as a new condition presenting in multiple endocrine neoplasia type 2B: Case reports and review of the literature. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2022; 166(1): 105–111.
8. Castinetti F, Waguespack SG, Machens A, et al. Natural history, treatment, and long-term follow up of patients with multiple endocrine neoplasia type 2B: an international, multicentre, retrospective study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7(3): 213–220.