



## Guzki skórne u pacjentów z zespołem mnogich nowotworów gruczołów dokrewnych typu 1 ( MEN 1) i gastrinoma: prospektywne badania częstotliwości zmian skórnych i stworzenie kryteriów wysokiej czułością i swoistości w MEN 1

**Cutaneous Tumors in Patients with Multiple Endocrine Neoplasm Type 1 ( MEN 1) and Gastrinomas: Prospective Study of Frequency and Development of Criteria with High Sensitivity and Specificity for MEN1**

**Behnam Asgharian, Maria L. Turner, Fathia Gibril, Laurence K. Entsuah, Jose Serrano, Robert T. Jensen**  
National Institute of Health, Bethesda

*The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2004; 89(11): 5328-5336*

Zespół MEN 1 jest genetycznie uwarunkowanym, dziedzicznym w sposób autosomalny dominujący ( gen zlokalizowano na chromosomie 11q13), zespołem zaburzeń endokrynnych charakteryzującym się współistnieniem patologii: przytarczyc, przysadki i trzustki. Najczęściej stwierdzaną patologią jest przerost przytarczyc (83-97%). Guzy przysadki i trzustki rozpoznawane są znacznie rzadziej i występują odpowiednio w 18-65% i 38-84% pacjentów. Wśród guzów trzustki najczęściej stwierdzaną zmianą jest gastrinoma ( 18-48%) w dalszej kolejności występują: insulinoma (1-10%), glukagonoma (1-20%), inne (6-45%).

W ostatnich latach coraz częściej stwierdza się współistnienie innych schorzeń zarówno układu wewnątrzwydzielniczego tj. rakowiak płuc, grasicy, żołądka, guzy nadnerczy, jak i nieendokrynnych: mięśniaki, guzy OUN, zmiany skórne.

Zespół MEN 1 rozpoznajemy w przypadku współistnienia dwóch patologii typowych dla zespołu MEN1 i innego schorzenia układu dokrewnego lub jednej patologii typowej dla MEN 1 u osób z rodzinnym wywiadem w kierunku MEN 1. Ostatnio do diagnostyki coraz częściej wprowadzane są również badania genetyczne. Wyodrębnienia pacjentów z zespołem mnogich nowotworów gruczołów dokrewnych daje możliwość objęcia ich diagnostyką w kierunku pozostałych endokrynopatii, wdrożenie odpowiedniego sposobu leczenia (często tj. w przypadku gastrinoma różniącego się w przypadkach sporadycznych i związanych z zespołem MEN 1) oraz objęcie rodziny badaniami skryningowymi.

Postawienie odpowiedniej diagnozy jest trudne z uwagi na różną częstość i wiek pojawiania się patologii, łagodny, często bezobjawowy lub skapoobjawowy przebieg ( tj. w HPT), brak wywiadów rodzinnych (u 23-58%), możliwość fałszywie ujemnych badań genetycznych (10-20%). Poszukiwane są więc czułe i swoiste markery zespołu MEN 1.

Celem pracy jest ocena częstości występowania zmian skórnych różnego typu u osób ze stwierdzanym guzem trzustki o charakterze gastrinoma: sporadycznym i skojarzonym z zespołem MEN 1. W badaniu autorzy, poszukując najbardziej czułych i swoistych kryteriów uwzględniają nie tylko rodzaj patologii skórnej, ale także ich liczbę i współwystępowanie różnych rodzajów zmian skórnych.

Przedstawiana praca to prospektywne badanie, do którego włączono pacjentów ze stwierdzonym zespołem Zollinger-Ellisona ( ZES)- 42 w przebiegu zespołu MEN 1 oraz 62 przypadki sporadycznego gastrinoma. U pacjentów obserwowano następujące zmiany skórne: angiofibroma, kolagenoma, lipoma, café-au-lait, przerost dziaśel, rak kolczysto- i płaskonabłonkowy, melanoma, brodawki skórne.

W badaniu udowodniono, znacznie częstsze występowanie angiofibroma i kolagenoma (odpowiednio 64% i 62% u osób z zespołem MEN 1 vs 8% i 5% z gastrinoma sporadycznym). U osób z zespołem MEN 1 zmiany te częściej miały mnogi charakter ( 77% i 81%). Wyodrębniono również kryterium NIH – współistnienie co najmniej 3 zmian o charakterze angiofibroma oraz co najmniej jednej zmiany o charakterze kolagenoma, które charakteryzowała największa czułość - 75% i swoistość - 95% dla zespołu MEN 1.

Z uwagi na częstość i swoistość porównywalną do patologii przytarczyc oraz przewyższającą guzy przysadki i trzustki autorzy uważają, że kryterium NIH może być klinicznie użyteczne w diagnostyce zespołu MEN 1.

### Komentarz

Genetyczne podłoże występowania zespołu MEN 1, pomimo szeroko wykonywanych badań nie jest jeszcze dokładnie znane. Udowodniono, że za współwystępowanie patologii wchodzących w skład zespołu MEN 1 odpowiedzialne są mutacje w obrębie chromosomu 11q13. Mutacje w obrębie tego lokusa powodują zaburzenia syntezy białka menin ( produktu genu MEN). Ostatnio coraz większą rolę przypisuje się roli tego białka jako inhibitora wzrostu guzów.

Dokładne zaburzenia powodujące utratę funkcji białka menin nie są znane, proponowane są jednak hipotezy zakładające dwuetapowe powstawanie zaburzeń genetycznych doprowadzających do rozwoju zespołu MEN 1.

Według hipotezy zaproponowanej przez Knudsona, pierwszy etap to dziedziczna w okresie zarodkowym punktowa mutacja w zakresie jednego z alleli chromosomu 11q13. Doprowadza to do powstania heterozygoty z zachowanym tylko jednym prawidłowym allelem białka menin.

W drugim etapie dochodzi do mutacji genu MEN 1 w obrębie określonego narządu. Charakter tej mutacji może być różny – duplikacja, rekombinacja, mutacja punktowa. Wydaje się, że nie sam rodzaj mutacji odgrywa decydującą rolę, ale „utrata heterozygotyczności” a tym samym brak zdolności syntezy prawidłowego białka menin i pozbawienie komórek jego funkcji hamującej rozwój guzów. Do „utraty heterozygotyczności” szczególnie predysponowane są komórki układu endokrynnego, chociaż może to dotyczyć właściwie wszystkich tkanek. Dlatego w zespole MEN 1, oprócz schorzeń wskaźnikowych tj. schorzenia przytarczyc, guzy przysadki i trzustki, spotykanych jest wiele innych patologii, w tym zmiany skórne.

W dotychczasowych badaniach częstość występowania zmian o charakterze angiofibroma waha się pomiędzy 5-88%.

Zróznicowanie częstości występowania angiofibroma może wynikać z wieku pacjentów (udowodniono częstsze występowanie zmian w starszym wieku), rasy (częściej występują u rasy Kaukaskiej). Współzależności tych nie wykazano w badaniu *B.Asgarian et al.* Istotny wpływ może mieć także sposób kwalifikacji zmian skórnych. W cytowanym badaniu opierano się na ocenie dermatologicznej, bez weryfikacji histopatologicznej

We wcześniejszych badaniach wykazano także zróżnicowaną częstość występowania zmian: kolagenoma 63-72%, lipoma 3-34%, café-au-lait 38%. Zmiany skórne tj. przerost dziąseł, rak kolczysto- i płaskonabłonkowy, melanoma występowały sporadycznie.

W poprzednich badaniach stwierdzono również częstsze występowanie zmian mnogich u pacjentów z zespołem MEN1: angiofibroma 33-77%, kolagenoma 83-91%.

Kryterium NIH – współistnienie conajmniej 3 zmian o charakterze angiofibroma oraz co najmniej jednej zmiany o charakterze kolagenoma – z uwagi nie tylko na wysoką czułość i swoistość ale również łatwość i brak konieczności nakładów finansowych wydaje się być przydatne w diagnostyce zespołu MEN 1.

**Lekarka Elżbieta Karpińska**

*I Oddział Chorób Wewnętrznych Klinika Endokrynologii  
CMKP, Szpital Bielański*



## Hiperkalcemia związana z rakiem

### Hypercalcemia Associated with Cancer

**A.F. Stewart**

*The New England Journal of Medicine 2005; 352: 373 - 379*

„47-letnia kobieta, po amputacji piersi z powodu raka, została przyjęta odwodniona, z zaburzeniami świadomości. Stwierdzono stężenie wapnia w surowicy 18,0 mg/dl, fosforanów 5,0 mg/dl, mocznika 160 mg/dl i kreatyniny 2,0 mg/dl. W scyntygrafii kości nie wykryto zmian przerzutowych.”

Na kanwie tego typowego przypadku, Autor omawia rozpoznawanie i leczenie hiperkalcemii w przebiegu raka. W 80% przypadków powodowana jest produkcją przez nowotwór (guzy lite, zwłaszcza nabłonkowe) peptydu podobnego do PTH (PTHrP) – „humoralna hiperkalcemia of malignancy”, HHM. W pozostałych 20% przyczyną hiperkalcemii jest rozległa osteoliza, przy czym Autor obejmuje tym pojęciem zarówno mnogie przerzuty do kości, jak i nowotwory wywodzące się z układu hemopoetycznego (szpiczak mnogi). W pojedynczych przypadkach za hiperkalcemię odpowiada produkcja calcitriolu przez chłoniaki lub ekotopowa sekrecja PTH. W większości przypadków rozpoznanie podłoża hiperkalcemii, wobec obecności choroby nowotworowej, jest oczywiste i nie ma konieczności oznaczania PTHrP. Wobec rozpowszechnienia pierwotnej nadczynności przytarczyc współistnienie dwóch patologii jest jednak możliwe. Podstawą różnicowania jest oznaczenie PTH-intact w surowicy. W różnicowaniu z sarkoidozą przydatne może być oznaczenie stężenia  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ . Badania radiologiczne (szpiczak) lub scyntygrafia układu kostnego stanowią cenne uzupełnienie badań biochemicznych. Nawodnienie dożylnie i stosowanie diuretyków pętlowych, które nasilają diurezę wapniową, rzadko wystarcza do opanowania średniej i ciężkiej hiperkalcemii. Lekami z wyboru są obecnie bisfosfoniany stosowane dożylnie: pamidronian i zoledronian (w Europie także kłodronian i ibandronian). Innymi lekami, obniżającymi doraźnie stężenie wapnia w surowicy są kalcytonina, mitramycyna i azotan galu. Hiperkalcemia jest poważnym zaburzeniem metabolicznym, które może stać się bezpośrednią przyczyną śmierci. Należy jednak pamiętać, że leczenie hiperkalcemii stanowi jedynie uzupełnienie do właściwego postępowania przeciwnowotworowego.

### Komentarz

Rozpowszechnienie zautomatyzowanych metod oznaczania stężenia wapnia w surowicy ujawniło wysoką częstość występowania hiperkalcemii u chorych na różne nowotwory. Początkowo wiązano ją z rozległym niszczeniem kości przez przerzuty. Szybko okazało się jednak, że znacznie częściej dotyczy chorych bez uogólnienia choroby, ustępuje po resekcji guza i nawraca wraz ze wznową nowotworu. Zidentyfikowane także szereg substancji produkowanych przez tkanki nowotworowe, m.in. hormonów, cytokin i czynników wzrostowych, które w mechanizmie endo- lub parakrynnym nasilają niszczenie kości, wchłanianie jelitowe wapnia lub reabsorpcję cewkową wapnia w nerkach. Stosowanie leków hamujących resorpcję kości, głównie bisfosfonianów, stanowi obecnie rutynowe postępowanie wspomagające w leczeniu rozrostów przebiegających z niszczeniem kości, jak szpiczak mnogi. Omawiając problem hiperkalcemii nowotworowej, Autor, wybitny znawca zagadnień metabolizmu wapniowego, zwraca szczególną uwagę na dwie sprawy:

- Hiperkalcemia stanowi poważne i dość częste powikłanie metaboliczne chorób nowotworowych, niezależne od stopnia zaawansowania raka. Należy brać pod uwagę możliwość hiperkalcemii u każdego pacjenta, u którego nagle występują objawy pogorszenia stanu somatycznego, a zwłaszcza psychicznego.
- Zbliżona, wysoka częstość populacyjna chorób nowotworowych i pierwotnej nadczynności przytarczyc powoduje możliwość współwystępowania tych dwóch patologii łącznie. Stąd konieczność różnicowania przyczyn hiperkalcemii, pomimo oczywistego, wydawałoby się, jej związku z zaawansowanym nowotworem. Jest to szczególnie ważne również dlatego, że zmiany osteolityczne w przebiegu nadczynności przytarczyc łatwo mogą być błędnie zinterpretowane jako rozsiew nowotworu do kości.

Nowoczesne leczenie hiperkalcemii jest doraźnie skuteczne, nie wpływa jednak na przebieg choroby podstawowej i stanowi jedynie uzupełnienie właściwej terapii przeciwnowotworowej.

**Dr med. Waldemar Misiorowski**  
*Klinika Endokrynologii CMKP*