

©Borgis

*Małgorzata Gietka-Czernel¹, Jarosław Kozakowski¹, Ewa Szczepańska²

Zespół mnogich nowotworów gruczołów dokrewnych typu 1 (MEN1)

Multiple endocrine neoplasia type 1

¹Klinika Endokrynologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Wojciech Zgliczyński

² Oddział Chorób Wewnętrznych, Szpital Bielański, Warszawa

Ordynator Oddziału: prof. dr hab. med. Wojciech Zgliczyński

Słowa kluczowe

mutacja genu *MEN1*, mnogie nowotwory endokryne

Keywords

gene *MEN1* mutation, multiple endocrine neoplasms

Streszczenie

Zespół mnogich nowotworów gruczołów dokrewnych typu 1 (MEN1) jest, obok zespołów MEN2, MEN3, MEN4, choroby von Hippel-Lindau, nerwiakowłókniakowości typu 1, kompleksu Carneya i choroby McCune'a-Albrighta, jednym z 8 współcześnie wyróżnianych wielonowotworowych zespołów endokrynych. Specyfiką zespołów MEN jest występowanie zmian nowotworowych o charakterze zarówno łagodnym, jak i złośliwym w wielu narządach, w tym przynajmniej w dwóch gruczołach wydzielania wewnętrznego, wieloogniskowość zmian w zajętych narządzie, wczesna obecność bezobjawowych przerzutów i młody wiek zachorowania. Zespół MEN1 jest chorobą uwarunkowaną genetycznie, dziedziczną w sposób autonomiczny dominujący, prowadzącą do utraty zdolności syntezy białka supresorowego – meniny. W przebiegu choroby może występować 20 typów nowotworów o charakterze endokrynym i pozaendokrynym. Klasyczne elementy zespołu, stanowiące podstawę rozpoznania klinicznego, to guzy: przytarczyc, wysp trzustki oraz przedniego płata przysadki. Najczęściej występującą formą kliniczną zespołu MEN1 jest pierwotna nadczynność przytarczyc oraz guzy typu *gastrinoma* i *prolactinoma*. Obok klasycznego umiejscowienia, zmiany nowotworowe mogą rozwijać się także w nadnerczach, żołądku, oskrzelach i grasicy. Nieleczeni chorzy żyją około 50 lat, a najczęstszą przyczyną zgonu jest nowotwór złośliwy trzustki lub grasicy. Opieka nad chorymi z zespołem MEN1 stanowi wyzwanie: wymagają oni całonocnego nadzoru pod kątem rozwoju nowych zmian nowotworowych, a ich krewni I stopnia – badań genetycznych w kierunku mutacji genu *MEN1*. Leczenie guzów nowotworowych w większości przypadków jest operacyjne, ale wyniki postępowania chirurgicznego są gorsze niż w przypadkach sporadycznych. Istotnym aspektem postępowania jest więc także leczenie objawowe, np. stosowanie inhibitorów pompy protonowej, diazoksydu i analogów somatostatyny, oraz paliatywna terapia przeciwnowotworowa, np. analogi somatostatyny, interferon α , chemioterapia, inhibitory kinazy tyrozynowej i mTOR oraz celowana terapia radioizotopowa.

Summary

Multiple endocrine neoplasia syndrome type 1 (MEN1) belongs to the group of 8 similar entities: MEN2, MEN3, MEN4, von Hippel-Lindau disease, neurofibromatosis type 1, Carney complex and McCune-Albright disease. The common feature of these syndromes is the occurrence of multiple neoplasms of benign and malignant nature in at least 2 endocrine glands and other organs, early asymptomatic metastases and the young age of onset. MEN1 is an autosomal dominant disorder due to mutation in *MEN1* gene and the loss of tumor suppressor protein menin. Consequently about 20 different endocrine and non-endocrine neoplasms may develop, among which the most characteristic are the tumors of parathyroid glands, pancreatic islets and anterior pituitary. The most common clinical presentation of MEN1 is primary hyperparathyroidism, gastrinoma and prolactinoma. The less common neoplasms are adrenocortical tumors, and gastric, bronchial and thymic carcinoids. Untreated patients have a decreased life expectancy and usually die by the age of 50 yr and the cause of death is usually malignant neuroendocrine tumor of pancreas or thymus. Treatment of patients with MEN1 may be challenging. The whole-life surveillance with periodic biochemical and radiological screening is needed in patients and their first-degree relatives who are carriers of *MEN1* mutations. The treatment of tumors is usually surgical but the outcome is worse than in sporadic cases. Thus the role of medical treatment (proton-pump inhibitors, diazoxide, somatostatin analogs) and palliative oncologic therapy (somatostatin analogs, chemotherapeutic agents, interferon α , inhibitors of tyrosine kinase and mTOR, peptide receptor radionuclide therapy) is of great importance.

Konflikt interesów

Conflict of interest

Brak konfliktu interesów
None

Adres/address:

*Małgorzata Gietka-Czernel
Klinika Endokrynologii
Centrum Medyczne
Kształcenia Podyplomowego
Szpital Bielański
ul. Cegłowska 80, 01-809 Warszawa
tel. +48 (22) 834-31-31
klinendo@cmkp.edu.pl

WSTĘP

Zespoły mnogich nowotworów gruczołów dokrewnych (ang. *multiple endocrine neoplasia* – MEN) są rzadkimi chorobami uwarunkowanymi genetycznie, charakteryzującymi się występowaniem przynajmniej dwóch nowotworów gruczołów wydzielania wewnętrznego. W części przypadków nowotwory są czynne hormonalnie, co powoduje rozwój charakterystycznego zespołu klinicznego związanego z nadmiernym wydzielaniem jednego lub kilku hormonów. Często towarzyszą im nowotwory nieendokrynne, mogące istotnie wpływać na obraz kliniczny (np. nerwiakowłókniaki w nerwiakowłókniatowości t. 1) lub rokowanie (np. śluzaki serca w kompleksie Carneya).

Aktualny podział zespołów MEN przedstawia tabela 1.

Zespoły MEN mają kilka cech charakterystycznych, które odróżniają je od występujących sporadycznie nowotworów układu endokrynnego. Do najistotniejszych należy wieloogniskowość zmian nowotworowych w zajęтым narządzie: *gastrinoma* dwunastnicy występują w postaci mnogich ognisk położonych podśluzówkowo, mnogie są także nowotwory trzustki oraz gruczolaki przytarczyc. Rak rdzeniasty z reguły rozwija się w obu płatach tarczycy, obustronnie występuje zazwyczaj guz chromochłonny (*pheochromocytoma*). Inną charakterystyczną cechą zespołów MEN jest występowanie hiperplazji poprzedzającej rozwój nowotworu, najczęściej wieloogniskowej, która później współistnieje zwykle z nowotworem. Guzy nowotworowe związane z zespołami MEN częściej niż sporadycz-

ne powodują bezobjawowe przerzuty, np. w zespole MEN1 *insulinoma* trzustki w 50% przebiega z utajonymi przerzutami, podczas gdy w postaci sporadycznej podobne zjawisko dotyczy < 10% chorych (1). Według wielu doniesień gruczolaki przysadki w zespole MEN1 mają większe rozmiary i są bardziej odporne na leczenie farmakologiczne niż guzy występujące sporadycznie. Powyższe zjawiska są przyczyną gorszych wyników leczenia: braku radykalności postępowania chirurgicznego i większego ryzyka wznowy.

Zespoły MEN ujawniają się zwykle u chorych w młodym wieku, a niektóre z nich mogą występować jednakowo często u obydwu płci, co odróżnia je od nowotworów endokrynnych o charakterze sporadycznym. Rozpoznanie raka rdzeniastego tarczycy, pierwotnej nadczynności przytarczyc czy *gastrinoma* u osoby poniżej 30. r.ż. powinno nasuwać podejrzenie zespołu MEN. Kolejną charakterystyczną cechą zespołów MEN stanowi uwarunkowanie genetyczne. Mutacje mają charakter zarodkowy i są przekazywane jako cecha autosomalna dominująca, co oznacza, że ryzyko odziedziczenia mutacji przez potomstwo wynosi 50%. Wyjątek stanowi zespół McCune'a-Albrighta, w przypadku którego mutacja zachodzi na postzygotycznym etapie życia zarodkowego i ma charakter somatyczny, w związku z czym nie jest dziedziczona.

Celem niniejszego opracowania jest szczegółowe omówienie najczęściej występującego zespołu MEN – zespołu MEN1.

Tab. 1. Charakterystyka zespołów MEN

Zespół MEN	Guzy endokryne	Guzy nieendokryne i charakterystyczne zmiany narządowe
MEN1 Mutacja genu <i>MEN1</i> Chromosom 11q13	Gruczolaki przytarczyc Guzy trzustki i dwunastnicy Gruczolaki przysadki Gruczolaki kory nadnerczy Guzy neuroendokryne żołądka, grasicy, oskrzeli	Naczyniakowłókniaki Kolagenoma Tłuszczaki Mięśniaki gładkokomórkowe Oponiaki
MEN2 Mutacja genu <i>RET</i> Chromosom 10q11.2	Rak rdzeniasty tarczycy Guz chromochłonny Gruczolaki przytarczyc	Liszaj amyloidowy Choroba Hirschsprunga
MEN3 Mutacja genu <i>RET</i> Chromosom 10q11.2	Rak rdzeniasty tarczycy Guz chromochłonny	Nerwiakozwojaki przewodu pokarmowego Marfanoidalna budowa ciała Pogrubienie nerwów rogówki
MEN4 Mutacja genu <i>CDKN1B</i> Chromosom 12p13	Gruczolaki przysadki Gruczolaki przytarczyc Guzy nadnerczy	Nowotwory narządów rozrodczych: rak jądra, rak szyjki macicy, guzy nerek
Choroba von Hippel-Lindau Mutacja genu <i>VHL</i> Chromosom 3p25-26	Guz chromochłonny Guzy trzustki	Rak jasnokomórkowy nerki Torbiele trzustki, nerek, najądrzy Naczyniaki zarodkowe CUN
Nerwiakowłókniakowość t. 1 (NF1) Mutacja genu <i>NF1</i> Chromosom 17q11.2	Guz chromochłonny Guzy dwunastnicy Gruczolaki przytarczyc Rak rdzeniasty tarczycy Rakowiak oskrzeli	Nerwiakowłókniaki Zmiany typu café au lait Hamartoma siatkówki Glejak nerwu wzrokowego
Kompleks Carneya Mutacja genu <i>PRKR1A</i> Chromosom 17q22-q23	Mikroguzkowy przerost nadnerczy Gruczolaki przysadki Guzy z komórek Sertolego	Śluzaki serca Schwannoma
Zespół McCune'a-Albrighta Mutacja postzygotyczna genu <i>GNAS1</i>	Gruczolaki przysadki Gruczolaki kory nadnerczy Guzy tarczycy Guzy jajników	Dysplazja włóknista kości Zmiany typu café au lait

ZESPÓŁ MEN1

Charakterystyka

Zespół MEN1 jest uwarunkowanym genetycznie zespołem wielonowotworowym, którego najbardziej charakterystycznymi elementami są guzy przytarczyc, wysp trzustki oraz przedniego płata przysadki. W zespole MEN1 może występować ogółem 20 nowotworów wywodzących się z gruczołów wydzielania wewnętrznego i pozaendokrynnych (tab. 2).

Tab. 2. Częstość występowania nowotworów w zespole MEN1

Nowotwory endokrynnne
<p>Gruczolak przytarczyc – 90%</p> <p>Guz trzustki i dwunastnicy – 30-70%:</p> <ul style="list-style-type: none"> – <i>gastrinoma</i> – 40% – <i>insulinoma</i> – 10% – nieczynny hormonalnie, włącznie z PP-oma – 20-55% – inne: glukagonoma < 1%, VIP-oma < 1% <p>Gruczolaki przysadki – 30-40%:</p> <ul style="list-style-type: none"> – <i>prolactinoma</i> – 20% – <i>somatotropinoma</i> – 10% – adrenokortykotropinoma < 5% – nieczynne hormonalnie < 5% <p>Guzy kory nadnerczy – 40%:</p> <ul style="list-style-type: none"> – nieczynne hormonalnie – 30% – czynne hormonalnie < 10% – pierwotny hiperaldosteronizm, ACTH-niezależny z. Cushinga, rak – 1% <p>Guz chromochłonny < 1%</p> <p>Guzy neuroendokrynnne wywodzące się z początkowego odcinka prajelity (<i>foregut</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> – żołądka – 10% – oskrzeli – 2% – grasicy – 2%
Nowotwory nieendokrynnne
<p>Naczyniakówłókniki – 85%</p> <p>Kolagenoma – 70%</p> <p>Tłuszczaki – 30%</p> <p>Mięśniaki gładkokomórkowe – 5%</p> <p>Oponiaki – 8%</p>

Pierwszy opis zespołu MEN1 pochodzi z 1903 roku od Erdheima, który w badaniu autopsyjnym stwierdził obecność gruczolaków przytarczyc u chorego z akromegalią. W 1954 roku Wermer opisał zespół MEN1 jako oddzielną jednostkę chorobową i udokumentował genetyczne uwarunkowanie tego zespołu.

Epidemiologia

Częstość występowania zespołu MEN1 określana na podstawie badań autopsyjnych wynosi 0,25%. Ustalono, że dotyczy 1-18% chorych z pierwotną nadczynnością przytarczyc, 16-38% z *gastrinoma* i < 3% z guzami przysadki (2).

Etiopatogeneza

Zespół MEN1 jest chorobą genetyczną dziedziczną w sposób autosomalny dominujący, spowodowaną mutacją genu *MEN1*, zlokalizowanego na chromosomie 11 (11q13), którego produktem jest menina. Menina zbudowana jest z 610 aminokwasów, ma charakter białka supresorowego i bierze udział w regulacji procesów transkrypcji, podziałów komórkowych, proliferacji oraz wpływa na stabilność genomu. Przyczyną rozwoju

nowotworów w zespole MEN1 jest utrata zdolności do syntezy meniny przez komórki gruczołów dokrewnych. Proces ten zgodnie z teorią dwóch „uderzeń” Knudsona zachodzi dwuetapowo (3). Pierwszym etapem jest mutacja jednego z alleli genu meniny w komórkach rozrodczych (tzw. mutacja linii zarodkowej), co nie wpływa na zdolność do syntezy tego białka, ale sprzyja powstawaniu mutacji somatycznych w obrębie gruczołów wydzielania wewnętrznego. W drugim etapie w komórkach gruczołów dokrewnych nosiciela mutacji zarodkowej dochodzi do kolejnej, tym razem somatycznej mutacji jedynej prawidłowej kopii genu (utrata heterozygotyczności) i w konsekwencji do utraty zdolności syntezy meniny. Taka sama mutacja somatyczna przyczynia się do rozwoju nowotworów nieendokrynnych charakterystycznych dla zespołu MEN1.

Opisano 1133 mutacje zarodkowe i 203 somatyczne towarzyszące zespołowi MEN1 (4). Mutacje mogą występować w całym genie, również w obrębie promotora i regionów nietranslacyjnych, opisywano także częściowe i całkowite delecje genu meniny. Czynniki te sprawiają, że diagnostyka genetyczna w zespole MEN1 jest trudna i pracochłonna, w odróżnieniu od zespołów MEN2 i MEN3, w których mutacje występują w tzw. gorących miejscach (ang. *hot spots*). Kolejną cechą różniącą jest brak występowania w zespole MEN1 zależności pomiędzy genotypem a fenotypem. Rekomenduje się jednak diagnostykę genetyczną w kierunku mutacji zarodkowej *MEN1* w poniżej przedstawionych sytuacjach klinicznych:

- u chorego, dla potwierdzenia klinicznego rozpoznania zespołu MEN1,
- u jego krewnych I^o, wśród których jest 50% chorych wymagających całościowej diagnostyki i leczenia oraz 50% zdrowych, niewymagających nadzoru medycznego.

Inne wskazania do badania genetycznego są następujące: guz przytarczyc u osoby < 30. r.ż. lub mnogie gruczolaki przytarczyc, *gastrinoma* lub mnogie wyspiaki niezależnie od wieku chorego. Kolejnym wskazaniem jest konieczność ustalenia rozpoznania w nietypowych przypadkach, kiedy nie występują klasyczne komponenty zespołu MEN1, np.: guz neuroendokrynnny trzustki i guz kory nadnerczy.

Przebieg kliniczny

Na najczęściej występujący obraz kliniczny zespołu MEN1 składają się: pierwotna nadczynność przytarczyc, zespół Zollingera-Ellisona związany z hipersekrecją gastryny oraz hipogonadyzm (zespół amenorrhea-galactorrhea u kobiet oraz zahamowanie libido i niepłodność u mężczyzn) zależny od guza prolaktynowego przysadki. Zmiany patologiczne ujawniają się zwykle kolejno co kilka-kilkanaście lat i pełny kliniczny i biochemiczny obraz zespołu manifestuje się u 95% chorych przed 40. r.ż., najczęściej w 2. i 3. dekadzie. Odnotowany wiek pacjentów w momencie rozpoznania zespołu wynosił od 5 do 81 lat. Guzy rozwijające się w przebiegu zespołu MEN1 mogą produkować

i wydelać jednocześnie wiele hormonów, a także wykazywać ektopową czynność endokrynną (np. guzy trzustki i oskrzeli mogą wydelać hormon adrenokortykotropowy [ang. *adrenocorticotropic hormone* – ACTH] i powodować zespół Cushinga lub wydelać czynnik uwalniający hormon wzrostu [ang. *growth hormone-releasing factor* – GRF] i być przyczyną akromegalii).

Nieleczeni chorzy z zespołem MEN1 żyją średnio 50 lat, a przyczyną zgonu jest najczęściej nowotwór złośliwy trzustki lub grasicy.

Rozpoznanie

Rozpoznanie zespołu MEN1 może nastąpić w oparciu o trzy kryteria:

1. Stwierdzenie u chorego przynajmniej 2 spośród 3 najbardziej charakterystycznych elementów zespołu: guza przytarczyc, wysp trzustki lub przysadki.
2. Wystąpienie 1 charakterystycznej dla zespołu MEN1 patologii u osoby, która jest krewną I° chorego z klinicznym rozpoznaniem zespołu MEN1.
3. Wykrycie mutacji zarodkowej genu *MEN1* u osoby bez objawów klinicznych, biochemicznych i radiologicznych choroby (5).

Leczenie

Leczenie nowotworów w zespole MEN1 nie różni się od postępowania w przypadkach guzów występujących sporadycznie. Podstawą leczenia jest zabieg operacyjny, który z powodu późnego rozpoznania i wieloogniskowego charakteru nowotworu rzadko może być radykalny. Istotnym aspektem postępowania jest więc także leczenie objawowe (np. stosowanie inhibitorów pompy protonowej zmniejszających wydzielanie kwasu solnego w *gastrinoma*, analogów somatostatyny hamujących czynność hormonalną nowotworów w przypadkach glukagonoma i ektopowego wydzielania ACTH, diazoksydu zmniejszającego wydzielanie insuliny w *insulinoma*) i paliatywna terapia przeciwnowotworowa (np. analogi somatostatyny, interferon α , chemioterapia, inhibitory kinazy tyrozynowej i mTOR [ang. *mammalian target of rapamycin* – ssaczy cel rapamycyny], celowana terapia radioizotopowa).

PIERWOTNA NADCZYNNOSĆ PRZYTARCZYC

Epidemiologia, obraz kliniczny i diagnostyka

Pierwotna nadczynność przytarczyc spowodowana mnogimi gruczolakami i hiperplazją przytarczyc jest najbardziej charakterystyczną cechą zespołu MEN1, występuje u 90-95% chorych i w większości przypadków jest pierwszą pojawiającą się patologią. Wstępnym stadium jest bezobjawowa hiperkalcemia, później ujawniają się typowe zmiany narządowe: kamica nerkowa i nefrokalcynoza, włóknisto-torbielowate zapalenie kości (ang. *osteitis fibrosa cystica*), wrzody trawienne oraz objawy ogólne związane z hiperkalcemią: polidypsja, poliuria, zaparcie. Występowanie prze-

łomu hiperkalcemicznego należy do rzadkości, podobnie jak raka przytarczyc, którego dotychczas opisano u 3 chorych (6, 7).

W odróżnieniu od przypadków sporadycznych, wiek chorych jest młodszy: 20-25 vs. 50-55 lat, częstość występowania u kobiet i mężczyzn jednakowa vs. 3:1, większe zaawansowanie zmian kostnych (5). Podstawą rozpoznania jest stwierdzenie jednoczesowo podwyższonego stężenia wapnia całkowitego bądź zjonizowanego oraz parathormonu (PTH) we krwi. Wykonywanie badań obrazowych, tj.: ultrasonografia szyi, scyntygrafia subtrakcyjna z użyciem MIBI, nie jest niezbędne z uwagi na konieczność śródoperacyjnej rewizji wszystkich czterech przytarczyc.

Leczenie

Podstawą leczenia jest zabieg operacyjny, do którego wskazania są kontrowersyjne. Z uwagi na duże ryzyko nawrotu pierwotnej nadczynności przytarczyc u chorych z zespołem MEN1, istnieją zalecenia, aby operację wykonywać jedynie w przypadkach objawowych. W związku z tym chorych z bezobjawową hiperkalcemią należy starannie monitorować pod kątem występowania dolegliwości i powikłań. Zakres zabiegu operacyjnego może być subtotalny (wycięcie 3,5 przytarczyc) albo totalny (wycięcie wszystkich 4 przytarczyc) z jednoczesowym wszczepieniem autograftu do przedramienia kończyny niedominującej. Zaleca się, aby jednocześnie z pierwszym zabiegiem paratyreoidektomii wykonywać z dostępu szyjnego prawie całkowite wycięcie grasicy z uwagi na ryzyko rozwoju wysoce złośliwego raka neuroendokrynnego tego narządu. W przypadku zabiegu subtotalnego częstość pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc wynosi 10-30%. Autoprzeszczepienie tkanki przytarczyc w przypadku całkowitej paratyreoidektomii ma na celu zabezpieczenie chorych przed hipokalcemią, ale skuteczność zabiegu bywa zawodna. Niezależnie od zakresu operacji istnieje wysokie ryzyko nawrotu pierwotnej nadczynności przytarczyc wynoszące 50%. Jest to cecha charakterystyczna dla zespołu MEN1, ponieważ nawroty pierwotnej nadczynności przytarczyc w postaci sporadycznej wynoszą 4-16%. W przypadkach nieskuteczności zabiegu operacyjnego lub przeciwwskazań do jego podejmowania można stosować kalcimimetyki (cinacalcet) – leki działające na receptor wapniowy znajdujący się w przytarczycach i zmniejszające wydzielanie PTH.

Skuteczność zabiegów profilaktycznej tymektomii w zapobieganiu rozwojowi rakowiaka grasicy nie została dotychczas wykazana.

GUZY WYSP TRZUSTKI

Nowotwory wysp trzustki (wyspiaki) często współistniejące z guzami endokrynnymi dwunastnicy występują w zespole MEN1 z częstością 30-80%, ale w badaniach autopsyjnych chorych po 40. r.ż. wykrywa się je w 80-100% przypadków (8, 9). Guzy te pod względem częstości występowania w zespole MEN1 znajdują się

na drugim miejscu po pierwotnej nadczynności przystarczyc. Występują w postaci mnogich ognisk w obrębie całej trzustki. W badaniach histopatologicznych stwierdza się przede wszystkim mnogie mikrogruczolaki (średnica < 0,5 cm) współistniejące z makrogruczolakami (średnica > 0,5 cm) i niekiedy z inwazyjnymi rakami. Ryzyko raka wzrasta z wiekiem: w badaniach autopsyjnych przeprowadzanych u ludzi po 40. r.ż. wykrywane są w 50% przypadków. W obrębie dwunastnicy guzy endokryenne występują w postaci licznych, niewielkich ognisk położonych podśluzówkowo. Guzy trzustki mogą wydzielać hormony powodujące charakterystyczny zespół kliniczny, np. stany hipoglikemiczne w przypadkach *insulinoma*, uporczywą chorobę wrzodową spowodowaną hipersekrecją gastryny, wodnistą biegunkę w przebiegu VIP-oma (ang. *vasoactive intestinal peptide* – VIP). W części przypadków wydzielane hormony i peptydy nie dają objawów klinicznych, ale stanowią doskonały marker guzów endokrynych trzustki, np.: chromogranina A (CgA), polipeptyd trzustkowy (ang. *pancreatic polypeptide* – PP), rzadziej podjednostki α i β ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (ang. *human chorionic gonadotropin* – hCG).

Gastrinoma

EPIDEMIOLOGIA, OBRAZ KLINICZNY I DIAGNOSTYKA

Guzy wydzielające gastrynę (*gastrinoma*) występują u 40-50% chorych z zespołem MEN1 i są najczęstszymi nowotworami układu pokarmowego w tym zespole. Ocenia się, że ok. 20% wszystkich przypadków *gastrinoma* jest skojarzonych z zespołem MEN1 (10, 11). *Gastrinoma* w przebiegu zespołu MEN1 rozpoznawane są średnio o 10 lat wcześniej niż w przypadkach sporadycznych (34 vs. 43 lata). Usytuowane są w 80% przypadków w dwunastnicy, w 20% w trzustce, a niekiedy w obu tych narządach jednocześnie. Występują w postaci mnogich ognisk: guzy znajdujące się w dwunastnicy są niewielkie, często o średnicy < 0,5 cm, natomiast zmiany zlokalizowane w trzustce mają większe rozmiary (94% ma średnicę > 1,0 cm, 74% ma średnicę > 3,0 cm). W przebiegu choroby dochodzi do hipersekrekcji kwasu solnego i w konsekwencji rozwija się charakterystyczny obraz kliniczny opisywany jako zespół Zollingera-Ellisona (ZES): nudności, bóle brzucha, biegunka, nawracające owrzodzenia żołądka i dwunastnicy, występujące także w nietypowych lokalizacjach, tj. w przełyku, jelicie cienkim oraz w zespole po resekcji żołądka. Duże nasilenie objawów prowadzące do krwawień z przewodu pokarmowego i perforacji, obserwowane dość często w przeszłości, obecnie występuje bardzo rzadko z uwagi na dużą skuteczność inhibitorów pompy protonowej. *Gastrinoma* związane z zespołem MEN1 często mają charakter złośliwy: w chwili rozpoznania u 50% chorych stwierdza się przerzuty, najczęściej do regionalnych węzłów chłonnych i wątroby. Podstawą rozpoznania *gastrinoma* jest jednocześnie stwierdzenie hipergastrynemii i nadkwaśności żołądka (pH < 2). U około 50% cho-

rych ustalenie rozpoznania w oparciu o podane kryteria jest niemożliwe i konieczne staje się przeprowadzenie testów dynamicznych z użyciem sekretyny (dożylnie: 2 U/kg m.c.) lub wapnia (dożylnie: 4 mg Ca²⁺/kg m.c. przez 3 godziny). W różnicowaniu należy uwzględnić hipergastrynemię związaną z niską kwasowością żołądka spowodowaną autoimmunologicznym zapaleniem żołądka lub stosowaniem inhibitorów pompy protonowej. W lokalizacji guza i ewentualnych przerzutów pomocne są następujące badania: ultrasonografia endoskopowa (EUS), TK lub MRI, scyntygrafia receptorów somatostatynowych (SRS, oktreoskan), a także selektywna dotętnicza stymulacja jonami wapnia połączona z cewnikowaniem żył wątrobowych (ang. *arterial stimulation venous sampling* – ASVS). Zalecana jest systematyczna gastrofiberoskopia dla oceny owrzodzeń oraz występowania rakowiaków żołądka.

LECZENIE

Leczenie operacyjne *gastrinoma* skojarzonego z zespołem MEN1 jest przedmiotem kontrowersji. Większość stanowią zwolennicy postępowania zachowawczego, którzy wskazują na:

- bardzo dużą skuteczność leczenia farmakologicznego inhibitorami pompy protonowej, powodujących niemal całkowite zahamowanie wydzielania kwasu solnego,
- długoletnie przeżycie chorych nieoperowanych (15 lat przeżywa 100% chorych z *gastrinoma* o śr. < 2,5 cm oraz 52% chorych z przerzutami),
- brak dowodów na dłuższe przeżycie chorych operowanych,
- niezadawalającą radykalność leczenia chirurgicznego.

W związku z coraz lepszymi wynikami leczenia operacyjnego (duodenektomia, pankreatoduodenektomia i całkowita pankreatektomia) wiele ośrodków rekomenduje zabieg chirurgiczny w przypadku *gastrinoma* trzustki o śr. > 2 cm (5).

W przypadku mnogich przerzutów znajduje zastosowanie chemioterapia (streptozotocyna, 5-fluorouracyl), interferon α , analogi somatostatyny (oktreotyd, lanretyd) oraz embolizacja tętnic wątrobowych. Rokowanie w *gastrinoma* związanym z zespołem MEN1 zależy od wielkości guza i obecności przerzutów w wątrobie.

Insulinoma

EPIDEMIOLOGIA, OBRAZ KLINICZNY I DIAGNOSTYKA

Insulinoma występuje u 10% chorych z zespołem MEN1, u 10% może być pierwszą manifestacją zespołu i jest drugim co do częstości nowotworem układu pokarmowego po *gastrinoma*. Większość przypadków *insulinoma* skojarzonego z zespołem MEN1 ujawnia się przed 40. r.ż., często nawet przed 20. r.ż., w odróżnieniu od *insulinoma* występującego sporadycznie: w tych przypadkach choroba rozwija się z reguły po 40. r.ż. Ocenia się, że 4% wszystkich przypadków *insulinoma* jest skojarzonych z zespołem MEN1 (8, 12).

Insulinoma występuje wyłącznie w trzustce, najczęściej jako pojedyncza zmiana o śr. > 5 mm. W obrazie klinicznym opisywana jest tzw. triada Whipple'a, na którą składają się: objawy niedocukrzenia związane z nieprzyjmowaniem posiłków lub wysiłkiem fizycznym, hipoglikemia oraz ustąpienie objawów po spożyciu glukozy. W 50% przypadków *insulinoma* mają charakter złośliwy i powodują przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych i wątroby.

Podstawą rozpoznania jest wykazanie w warunkach podstawowych na czczo lub w trakcie 72-godzinnej próby głodowej hipoglikemii ≤ 40 mg/dl i nieadekwatnej hiperinsulinemii (≥ 6 μ j./ml w badaniu metodą RIA, ≥ 3 μ j./ml w badaniu metodą ICMA). Pomocne jest również stwierdzenie w trakcie hipoglikemii stężenia proinsuliny ≥ 5 pmol/l i peptydu C ≥ 200 pmol/l. W rozpoznaniu różnicowym należy uwzględnić hipoglikemię po zastosowaniu egzogennej insuliny lub doustnych leków hipoglikemizujących oraz hipoglikemię autoimmunologiczną spowodowaną obecnością przeciwciał przeciwinsulinowych lub przeciwireceptorowych.

Przydatnymi badaniami lokalizacyjnymi są: EUS, MRI, TK, selektywna dotętnicza stymulacja jonami wapnia połączona z cewnikowaniem żył wątrobowych oraz ultrasonografia śródoperacyjna.

LECZENIE

Leczeniem z wyboru jest operacja polegająca na:

- wyłuszczeniu pojedynczego guza lub mnogich zmian,
- przeprowadzeniu pankreatektomii częściowej lub dystalnej.

W związku z tym, że pojedyncze ognisko *insulinoma* może współistnieć z mnogimi wyspiakami o charakterze niewydzielającym, w niektórych ośrodkach monitoruje się śródoperacyjnie wskaźnik insulina/glukoza dla zwiększenia skuteczności zabiegu (13).

W okresie przedoperacyjnym oraz w przypadkach braku skuteczności zabiegu chirurgicznego i u chorych z przeciwwskazaniami do operacji stosowany jest diazoksyd. W przypadku przerzutów złośliwego *insulinoma* podejmowana jest chemioterapia (streptozotocyna, 5-fluorouracyl, doksorubicyna) oraz embolizacja tętnic wątrobowych.

Glukagonoma

EPIDEMIOLOGIA, OBRAZ KLINICZNY I DIAGNOSTYKA

Zespół kliniczny związany z glukagonoma występuje zaledwie u ok. 1-2% chorych, chociaż blisko 30% guzów trzustki w zespole MEN1 wykazuje w badaniu histopatologicznym dodatnią reakcję na obecność glukagonu. Na charakterystyczny obraz kliniczny składają się następujące objawy: utrata masy ciała, cukrzyca, zapalenie dziąseł, biegunka oraz rzadziej – zakrzepica żylna i wędrujący rumień nekrolityczny. U części chorych nie występują wymienione objawy i do rozpoznania dochodzi przypadkowo, w trakcie diagnostyki cukrzycy lub badań obrazowych jamy brzusznej (5).

Guz zlokalizowany jest najczęściej w ogonie trzustki, w momencie rozpoznania ma zwykle duże rozmiary i w 50-80% przypadków powoduje przerzuty do wątroby.

LECZENIE

Postępowaniem z wyboru jest zabieg operacyjny, który w większości przypadków nie może być radykalny z powodu zaawansowania procesu nowotworowego. Leczenie chirurgiczne ma wówczas charakter paliatywny i ułatwia opanowanie objawów klinicznych. Zaleca się obwodową resekcję trzustki połączoną z wyłuszczeniem guzów w obrębie głowy trzustki. Postępowanie zachowawcze polega na stosowaniu analogów somatostatyny (oktreotyd, lanreotyd), które u 80% chorych skutecznie znoszą dokuczliwe objawy, zwłaszcza skórne, chemioterapii (streptozotocyna, 5-fluorouracyl, dimetylo-triazeno-imidazolo-karboksyamid) oraz embolizacji tętnic wątrobowych.

VIP-oma

VIP-oma, czyli guz wydzielający wazoaktywny peptyd jelitowy, bardzo rzadko towarzyszy zespołowi MEN1. Jest przyczyną zespołu klinicznego określanego jako WDHA (ang. *watery diarrhea, hypokalemia, achlorhydria*) – wodnista biegunka, hipokaliemia, achlorhydria. VIP-oma jest zwykle guzem dużych rozmiarów, złośliwym, usytuowanym w ogonie trzustki i w momencie ujawnienia dającym przerzuty do wątroby. Rozpoznanie ustala się na podstawie oddawania dużej objętości stolca > 0,5-1,0 litra/d w trakcie głodówki oraz wysokiego stężenia VIP we krwi. Postępowanie jest podobne jak w przypadku glukagonoma. W opanowaniu klinicznych objawów bardzo skuteczne są analogi somatostatyny.

Guzy trzustki nieczynne hormonalnie

EPIDEMIOLOGIA, OBRAZ KLINICZNY I DIAGNOSTYKA

Starsze doniesienia oceniały, że częstość występowania nieczynnych hormonalnie guzów trzustki w zespole MEN1 wynosi 20%. Nowsze publikacje oparte na czulszych technikach obrazowania (EUS) odnotowują obecność nowotworu u 55% chorych, również poniżej 15. r.ż., co sprawia, że jest on prawdopodobnie najczęściej występującą patologią układu pokarmowego w zespole MEN1 (14, 15). Określenie „guz endokrynnie nieczynny hormonalnie” oznacza, że przebiega on bez klinicznych objawów czynności hormonalnej. W rzeczywistości jest to heterogenna grupa guzów, która:

- nie wykazuje obecności hormonów peptydowych w badaniach immunohistochemicznych,
- produkuje, ale nie wydziela hormonów (najczęściej PP i glukagon),
- wydziela nadmierne ilości PP, α hCG lub β hCG, co nie powoduje objawów klinicznych.

Guz trzustki nieczynny hormonalnie jest obciążony dużym ryzykiem złośliwości, większym niż nowotwory czynne hormonalnie, i stanowi najczęstszą przyczynę zgonu u chorych z zespołem MEN1. Podstawowe

znaczenie w jego rozpoznawaniu mają badania obrazowe: EUS, MRI, TK, których wykonywanie zaleca się raz w roku począwszy od 10. r.ż. Oktreoscan natomiast jest najczulszą metodą wykrywania przerzutów. Istnieje wyraźna zależność pomiędzy ryzykiem przerzutów a wielkością guza: obecność przerzutów obserwowano w 43% przypadków, jeśli średnica guza wynosiła > 3 cm, w 18% jeśli średnica ogniska mierzyła 2,1-3,0 cm i w 4% przy średnicy guza < 1 cm (16).

LECZENIE

Wskazania do leczenia operacyjnego nieczynnych hormonalnie guzów trzustki nie zostały jednoznacznie określone. Z jednej strony ryzyko raka jest duże, z drugiej – część wyspiaków ma charakter łagodny, nowe zmiany powstają przez całe życie chorego, a następstwa i powikłania operacji mogą być poważne, np.: cukrzyca, biegunka tłuszczowa, zespół poposiłkowy, przetoka trzustkowa, przetoka żółciowa, ostre zapalenie trzustki. Najnowsze rekomendacje zalecają rozważenie zabiegu operacyjnego, jeśli średnica guza wynosi > 1 cm lub jeśli zmiana jest mniejsza, ale wykazuje znaczący wzrost podczas 6-12-miesięcznej obserwacji (5). W przypadkach zaawansowanej choroby nowotworowej znajdują zastosowanie inhibitory kinazy tyrozynowej (sunitinib) oraz inhibitory mTOR (ewerolimus), a także celowana terapia izotopowa (ang. *peptide receptor radionuclide therapy* – PRRT). Skuteczność trzech ostatnich form leczenia została dotychczas wykazana jedynie w przypadku sporadycznie występujących nowotworów neuroendokrynych, brakuje badań z udziałem dużych grup pacjentów z zespołem MEN1.

GRUCZOLAKI PRZYSADKI

Epidemiologia, obraz kliniczny i diagnostyka

Gruczolaki przysadki występują u 30-40% chorych z zespołem MEN1, częściej u kobiet niż mężczyzn, a u 15% *prolactinoma* jest pierwszą manifestacją zespołu. Średni wiek ujawnienia guza przysadki wynosi 38 lat, ale najmłodszy opisany chory liczył 5 lat (17, 18). Z kolei guzy somatotropowe najczęściej występują po 40. roku życia. Charakterystyczną cechą zespołu MEN1 jest obecność guzów mieszanych, zwłaszcza wydzielających jednocześnie PRL i GH (*somatoprolactinoma*). Objawy guzów przysadki czynnych i nieczynnych hormonalnie są takie same jak w przypadkach guzów występujących sporadycznie. Według niektórych retrospektywnych obserwacji guzy przysadki związane z zespołem MEN1 mają bardziej agresywny przebieg niż występujące sporadycznie – częściej są makrogruczolakami (85 vs. 42%), wykazują cechy naciekania sąsiadujących tkanek i oporność na leczenie farmakologiczne (5). Z kolei badanie autorów holenderskich prowadzone prospektywnie u chorych z zespołem MEN1 dostarcza przeciwnych wniosków: większość guzów przysadki to powoli rosnące mikrogruczolaki nieczynne hormonalnie, a *prolactinoma* od-

powiadają dobrze na leczenie farmakologiczne (19). Zasady rozpoznawania gruczolaków przysadki nie odbiegają od ogólnie przyjętych. Podczas monitorowania nosicieli mutacji MEN1 zaleca się oznaczanie stężenia prolaktyny (PRL) i insulinopodobnego czynnika wzrostowego 1 (IGF-1) w surowicy raz w roku oraz wykonywanie MRI przysadki co 3 lata.

Leczenie

Postępowanie lecznicze nie różni się od zalecanego w przypadku guzów występujących sporadycznie. Chorych z guzami typu *prolactinoma* leczy się zachowawczo agonistami dopaminy (bromokryptyna, kabergolina). Guzy produkujące GH lub ACTH oraz nieczynne hormonalnie makrogruczolaki wycina się z dostępu przez zatokę klinową (adenomektomia przezklinowa). Chorych z mikrogruczolakami nieczynnymi hormonalnie można poddać jedynie obserwacji.

GUZY NADNERCZY

Epidemiologia, obraz kliniczny i diagnostyka

Guzy nadnerczy rozwijają się u 20-40% chorych z zespołem MEN1. Zwykle są obustronne, nieczynne hormonalnie i łagodne. Histopatologicznie stwierdza się obecność gruczolaków, hiperplazji miąższowej i guzkowej, torbieli oraz w rzadkich przypadkach – raka. Około 10% guzów nadnerczy ma charakter hormonalnie czynny: wydziela autonomicznie aldosteron (hiperaldosteronizm pierwotny), kortyzol (ACTH-niezależny zespół Cushinga), rzadko androgeny (guz wirylizujący) i katecholaminy (guz chromochłonny). Ryzyko raka nadnerczy jest większe w guzach wydzielających hormony androgenowe oraz w guzach o średnicy > 1 cm: 13% vs. częstość ogólna 1% (20).

Leczenie

Rekomenduje się leczenie operacyjne wszystkich guzów czynnych hormonalnie oraz tych guzów nieczynnych hormonalnie, które wykazują:

- średnicę > 4 cm,
- podejrzane cechy radiologiczne przy średnicy 1-4 cm,
- wzrost w trakcie 6-miesięcznej obserwacji.

GUZY ENDOKRYNNE POCHODZĄCE Z PRZEDNIEJ CZĘŚCI PRAJELITA (TYPU FOREGUT)

Epidemiologia, obraz kliniczny i diagnostyka

U 5-15% chorych z zespołem MEN1 około 45. roku życia rozwijają się nowotwory w narządach wywodzących się z przedniej części prajelita: żołądka, grasicy i oskrzelach.

Najczęściej występuje rakowiak żołądka rozwijający się z komórek enterochromafinopodobnych (ang. *enterochromaffin-like* – ECL). Nowotwór ten powstaje niemal wyłącznie u chorych z ZES; w tej grupie odnotowywany jest z częstością 70%, co wskazuje na istotny udział gastryny w jego etiopatogenezie. Rakowiaki żołądka są najczęściej mnogie, niewielkie (średnica do 1,5 cm), nieczynne hormonalnie i niezłośliwe (postaci złośliwe należą do rzadkości). W nielicznych przypad-

kach wydzielają histaminę, która powoduje atypowy zespół rakowiaka. Rozpoznaje się je zazwyczaj przypadkowo w trakcie gastroskopii wykonywanej kontrolnie u chorych z ZES.

Rakowiaki oskrzeli występują czterokrotnie częściej u kobiet niż u mężczyzn i w 20% przypadków wykazują złośliwy charakter. Zazwyczaj są nieczynne hormonalnie, w bardzo rzadkich przypadkach wydzielają ACTH (ektopowy zespół Cushinga), GRF (akromegalia), kalcytoninę lub histaminę (atypowy zespół rakowiaka).

Rakowiaki grasicy rozwijają się głównie u mężczyzn (stosunek mężczyzn do kobiet wynosi 20:1), przebiegają skąpoobjawowo i w 70% przypadków wykazują bardzo złośliwy charakter. Stwierdzano je także u chorych po przebytej profilaktycznej częściowej tymektomii. Są częstą przyczyną zgonu chorych z zespołem MEN1.

Diagnostyka biochemiczna rakowiaków żołądka, oskrzeli i grasicy z wykorzystaniem oznaczenia CgA we krwi i wydalania kwasu 5-hydroksyindolooctowego w moczu nie jest pomocna (5). W przypadku stwierdzenia w gastroskopii rakowiaka żołądka zaleca się EUS i MRI w celu oceny naciekania błony mięśniowej żołądka i wykrycia ewentualnych przerzutów w okolicznych węzłach chłonnych.

W diagnostyce guzów endokrynych oskrzeli i grasicy rekomenduje się badania obrazowe: przede wszystkim TK lub MRI, rzadziej SRS (21).

Leczenie

W przypadku rakowiaków żołądka można polecić algorytm postępowania stosowany w guzach sporadycznych:

- jeżeli średnica rakowiaka < 1 cm, zaleca się coroczne badania kontrolne,
- w razie stwierdzenia nie więcej niż 6 polipów o średnicy ≤ 1 cm wskazana jest resekcja endoskopowa,
- jeżeli występuje > 6 polipów o średnicy > 1 cm bądź stwierdzono naciekanie błony mięśniowej albo też zmiany mają charakter nawrotowy, należy dokonać wycięcia fragmentu żołądka (ewent-

tualnie z antrektomią, co dodatkowo zmniejszy stymulację gastryną),

- w razie nawrotu po resekcji lub stwierdzenia postaci złośliwej wskazane jest częściowe lub całkowite wycięcie żołądka połączone z limfadenektomią.

Niewielkie rakowiaki żołądka mogą ulec regresji pod wpływem leczenia analogami somatostatyny (oktreotyd, lanreotyd).

Postępowaniem z wyboru w rakowiaku oskrzeli i grasicy jest zabieg chirurgiczny. W przypadkach nieoperacyjnych zaleca się radioterapię lub chemioterapię (cisplatyna, etopozyd). Stosowanie analogów somatostatyny może hamować czynność endokrynną, a u niektórych chorych także postęp nowotworu.

MONITOROWANIE NOSICIELI MUTACJI MEN1

Członkowie rodzin chorych z zespołem MEN1, u których wykryto mutację genu *MEN1*, wymagają okresowego wykonywania badań biochemicznych i obrazowych, których program zamieszczono w tabeli 3 (22).

PODSUMOWANIE

Cechy charakterystyczne zespołu MEN1:

- przyczyną jest mutacja genu meniny,
- podstawowe patologie to guzy: przytarczyc, trzustki i przysadki,
- najczęściej występujący zespół kliniczny to: pierwotna nadczynność przytarczyc, *gastrinoma* i *prolactinoma*,
- wiek ujawnienia: 2.-3. dekada życia,
- markerami biochemicznymi zespołu są: Ca^{2+} , parathormon (PTH), gastryna, insulina, glukoza, glukagon, polipeptyd trzustkowy (PP), chromogranina A (CgA), prolaktyna (PRL), insulino-podobny czynnik wzrostowy 1 (IGF1),
- wyniki leczenia chirurgicznego są gorsze niż w postaciach sporadycznych poszczególnych nowotworów,
- rokowanie zależy od występowania raka trzustki i grasicy.

Tab. 3. Program obserwacji krewnych chorych z zespołem mnogich nowotworów gruczołów dokrewnych typu 1, nosiciele mutacji genu *MEN1*

Guz	Wiek rozpoczęcia badań (lata)	Badania biochemiczne corocznie	Badania obrazowe
Gruczolak przytarczyc	8	Wapń, PTH	(-)
Guz przysadki	5	PRL, IGF-1	MRI co 3 lata
<i>Gastrinoma</i>	20	Gastryna (pH żołądka)	(-)
<i>Insulinoma</i>	5	Glukoza, insulina na czczo	(-)
Inne wyspiaki	< 10	CgA, PP, glukagon, VIP	MRI, TK lub EUS corocznie
Guz nadnerczy	< 10	Tylko u chorych objawowych lub gdy guz śr. > 1 cm	MRI, TK łącznie z oceną trzustki corocznie
Rakowiak grasicy, oskrzeli	15	(-)	TK lub MRI co 1-2 lata

PTH – parathormon; PRL – prolaktyna; IGF-1 – insulino-podobny czynnik wzrostowy 1; CgA – chromogranina A; PP – polipeptyd trzustkowy; VIP – wa-zoaktywny peptyd jelitowy; TK – tomografia komputerowa; MRI – rezonans magnetyczny; EUS – ultrasonografia endoskopowa

PIŚMIENNICTWO

1. Akerström G, Hellman P: Surgery on neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007; 21: 87-109.
2. Thakker RV: Multiple endocrine neoplasia type 1. [In:] De Groot L, Jameson JL (eds.): *Endocrinology* 2010. 6th ed. Elsevier, Philadelphia 2719-2741.
3. Knudson AG Jr, Strong LC, Anderson DE: Heredity and cancer in man. *Prog Med Genet* 1973; 9: 113-158.
4. Lemos MC, Thakker RV: Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): analysis of 1336 mutations reported in the first decade following identification of the gene. *Hum Mutat* 2008; 29: 22-32.
5. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV et al.: Clinical Practice Guidelines for Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 2990-3011.
6. Shih RY, Fackler S, Maturo S et al.: Parathyroid carcinoma in multiple endocrine neoplasia type 1 with a classic germline mutation. *Endocr Pract* 2009; 15: 567-572.
7. del Pozo C, García-Pascual L, Balsells M et al.: Parathyroid carcinoma in multiple endocrine neoplasia type 1. Case report and review of the literature. *Hormones (Athens)* 2011; 10: 326-331.
8. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A et al.: Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 86: 5658-5671.
9. Kann PH, Balakina E, Ivan D et al.: Natural course of small, asymptomatic neuroendocrine pancreatic tumours in multiple endocrine neoplasia type 1: an endoscopic ultrasound imaging study. *Endocr Relat Cancer* 2009; 13: 1195-1202.
10. Norton JA, Jensen RT: Role of surgery in Zollinger-Ellison syndrome. *J Am Coll Surg* 2007; 205: S34-S37.
11. Gibril F, Schumann M, Pace A, Jensen RT: Multiple endocrine neoplasia type 1 and Zollinger-Ellison syndrome: a prospective study of 107 cases and comparison with 1009 cases from the literature. *Medicine* 2004; 83: 43-83.
12. Machens A, Schaaf L, Karges W et al.: Age-related penetrance of endocrine tumours in multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): a multicentre study of 258 gene carriers. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 67: 613-622.
13. Giudici F, Nesi G, Brandi ML, Tonelli F: Surgical management of insulinomas in multiple endocrine neoplasia type 1. *Pancreas* 2012; 41: 547-553.
14. Newey PJ, Jeyabalan J, Walls GV et al.: Asymptomatic children with multiple endocrine neoplasia type 1 mutations may harbor nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 3640-3646.
15. Scarsbrook AF, Thakker RV, Wass JA et al.: Multiple endocrine neoplasia: spectrum of radiologic appearances and discussion of a multitechnique imaging approach. *Radiographics* 2006; 26: 433-451.
16. Triponez F, Dosseh D, Goudet P et al.: Epidemiology data on 108 MEN 1 patients from the GTE with isolated nonfunctioning tumors of the pancreas. *Ann Surg* 2006; 243: 265-272.
17. Stratakis CA, Schussheim DH, Freedman SM et al.: Pituitary macroadenoma in a 5-year-old an early expression of multiple endocrine neoplasia type 1. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4776-4780.
18. Verge's B, Boureille F, Goudet P et al.: Pituitary disease in MEN type 1 (MEN1): data from the France-Belgium MEN1 multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 457-465.
19. De Laat JM, Dekkers OM, Pieterman CRC et al.: Long-term natural course of pituitary tumors in patients with MEN1: results from DutchMEN1 Study Group (DMSG). *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 3288-3296.
20. Gatta-Cherifi B, Chabre O, Murat A et al.: Adrenal involvement in MEN1. Analysis of 715 cases from the Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines database. *Eur J Endocrinol* 2012; 166: 269-279.
21. Scarsbrook AF, Ganeshan A, Statham J et al.: Anatomic and functional imaging of metastatic carcinoid tumors. *Radiographics* 2007; 27: 455-477.
22. Thakker RV: Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) and type 4 (MEN4). *Mol Cell Endocrinol* 2014; 386: 2-15.

otrzymano/received: 10.11.2017
zaakceptowano/accepted: 30.11.2017