

45. BÖLÜM

MULTİPLE ENDOKRİN NEOPLAZİ TİP 4

Murat KESER¹

GİRİŞ

Multiple endokrin neoplazi (MEN), bir hastada en az 2 endokrin organda görülen tümörlerden oluşmaktadır. Spesifik organlarda bulunan tümörlere göre MEN Tip 1-4 olarak sınıflandırılmaktadır (1,2). Bu grup hastalıklar otozomal dominant kalımla birlikte aile hikayesi olmadan, sporadik olarak da gelişebilmektedir (3). En sık görüleni MEN Tip 1 olup, diğer adı Wermer sendromudur. Bu sendromda paratiroid bez tümörleri (%90), pankreas adacık hücre tümörleri, ön hipofiz tümörleri birlikte görülebilmektedir. Bunun yanında adrenokortikal tümörler, karsinoidler, fasiyal anjiyofibromlar, kollajenomalar, lipomatöz tümörler, menenjiyomalar eşlik edebilmektedir. MEN Tip 2, diğer adı ile Sipple sendromu, önceleri MEN Tip 2A olarak tanımlanmaktaydı. Bu grupta medüller tiroid karsinomları, feokromasitoma ve paratiroid bez tümörleri olabilmektedir. MEN Tip 3, önceleri MEN Tip 2B olarak bilinirdi. Medüller tiroid karsinomu, feokromasitoma ve yanında marfanoid görünüm, mukozal nöromalar, intestinal otonomik gangliyon disfonksiyonu eşlik edebilmektedir. Az oranda paratiroid bez tümörleri de görülebilir (2,3).

MEN1 hastalığı otozomal dominant kalımla olup, bir tümör süpresör gen olan MEN1 mutasyonu sonucu gelişir. MEN Tip 2-3'te otozomal dominant olarak kalıtılıp, RET proto-onkogen mutasyonu görülmektedir. Ratlarda saptanan MEN X hastalığında, hayvanların MEN 1-2 sendromlarının fenotiplerini gösterdiği sap-

¹ Uzm. Dr., SBÜ İzmir Tepecik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği, drmkrs35@gmail.com

Nöroendokrin tümörler (NET) diğer MEN sendromlarına göre daha düşük oranda MEN4 vakalarında görülebilmektedir. Bu vakalar genellikle gastrik-duodenal ve pankreatik NET olup, fonksiyonel ya da non fonksiyonel olabilmektedir. Gastrinoma ve buna bağlı oluşan klinik sendrom Zollinger Ellison Sendromu 2 hastada tespit edilmiştir. VIPoma, glukagonoma gibi nöroendokrin tümörler raporlanmamıştır. MEN4 vakalarında rastlanan nöroendokrin tümörlerin MEN1 vakalarına göre çok daha düşük penetranslı olduğu bilinmektedir (20).

Testis kanseri, nöroendokrin servikal karsinomlar, lipoma, anjiyofibroma, kolajenoma MEN1 hastalığı ile görülmesine karşın MEN4 vakalarında raporlanmamıştır.

SONUÇ

Son yıllarda MEN sendromlarının tümör patogenezinin genetik ve moleküler mekanizmalarında ciddi bir ilerleme sağlanmıştır. Bu bölümde MEN ailesinin en yeni üyesi MEN4 sendromunun klinik ve genetik özelliklerinden bahsettik. MEN4 diğer MEN sendromlarının özelliklerini taşıyabilen, nadir görülen bir sendromdur. MEN4 oluşumuna neden olan CDKN1B mutasyonu keşfi ile birlikte tanısal anlamda önemli bir yol alınmıştır. MEN1 benzeri özelliklere ve negatif MEN1 testine sahip vakalara, MEN4 için genetik danışmanlık ve test sunulmalıdır. Germ-line CDKN1B mutasyonunun tanımlanması, MEN4 için periyodik klinik, biyokimyasal ve radyolojik taramayı gerektirmektedir. CDKN1B somatik mutasyonları NET'lerde ve diğer endokrin olmayan neoplazilerde siktir ve bu bilginin bu lezyonlar için moleküler hedefli tedavilerde potansiyel kullanımına işaret etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, Bilezikian J, Dralle H, Ebeling PR, Melmed S, Sakurai A, Tonelli F, Brandi ML; Endocrine Society. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(9):2990–3011. [PubMed] [Google Scholar]
2. Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia--syndromes of the twentieth century. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(8):2617–2620. [PubMed] [Google Scholar]
3. Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) and type 4 (MEN4). *Mol Cell Endocrinol.* 2014;386(1-2):2–15. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
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(1):22–32. [PubMed] [Google Scholar]

5. Pellegata NS, Quintanilla-Martinez L, Siggelkow H, Samson E, Bink K, Höfler H, Fend F, Graw J, Atkinson MJ. Germ-line mutations in p27Kip1 cause a multiple endocrine neoplasia syndrome in rats and humans [published correction appears in *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103(50):19213]. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103(42):15558–15563.
6. Agarwal SK, Mateo CM, Marx SJ. Rare germline mutations in cyclin-dependent kinase inhibitor genes in multiple endocrine neoplasia type 1 and related states. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(5):1826–1834.
7. Occhi G, Regazzo D, Trivellin G, Boaretto F, Ciato D, Bobisse S, Ferasin S, Cetani F, Pardi E, Korbonits M, Pellegata NS, Sidarovich V, Quattrone A, Opocher G, Mantero F, Scaroni C. A novel mutation in the upstream open reading frame of the CDKN1B gene causes a MEN4 phenotype. *PLoS Genet*. 2013;9(3):e1003350.
8. Fritz A, Walch A, Piotrowska K, Rosemann M, Schaffer E, Weber K, Timper A, Wildner G, Graw J, Hofler H, et al. 2002 Recessive transmission of a multiple endocrine neoplasia syndrome in the rat. *Cancer Research* 62 3048–3051. Hezel AF, Bardeesy N: LKB1; linking cell structure and tumor suppression. *Oncogene* 2008, 27(55):6908–6919. PMID: 19029933. DOI: 10.1038/onc.2008.342.
9. Piotrowska K, Pellegata NS, Rosemann M, Fritz A, Graw J & Atkinson MJ 2004 Mapping of a novel MEN-like syndrome locus to rat chromosome 4. *Mammalian Genome* 15 135–141. (doi:10.1007/s00335-003-3027-8)
10. Alberts A, Johnson A, Lewis J and et al. *Molecular Biology of The Cell*. Garland Science, New York, USA, 2002. p: 983-1027.
11. Tsihlias J, Kapusta L, Singerland J. The Prognostic Significance of Altered Cyclin-Dependent Kinase Inhibitors in Human Cancer. *Annual Review of Medicine* 1999; 50:401-23.
12. Sherr CJ. *Cancer Cell Cycles*. *Science* 1996; 274: 19672
13. Georgitsi M, Raitila A, Karhu A, van der Luijt RB, Aalfs CM, Sane T, et al. Germline *cdkn1b/p27kip1* mutation in multiple endocrine neoplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(8):3321–5, <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2006-2843>.
14. Molatore S, Marinoni I, Lee M, Pulz E, Ambrosio MR, Uberti EC, et al. A novel germline *cdkn1b* mutation causing multiple endocrine tumors: Clinical, genetic and functional characterization. *Hum Mutat*. 2010; 31(11):E1825–35, <http://dx.doi.org/10.1002/humu.21354>.
15. Costa-Guda J, Marinoni I, Molatore S, Pellegata NS, Arnold A. Germline and Somatic Mutations of CDKN1B in Sporadic Parathyroid Adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(4):E701–6, <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2010-1338>.
16. Mihara M, et al. p53 has a direct apoptogenic role at the mitochondria. *Mol Cell*. 2003; 11:577– 590. [PubMed: 12667443]
17. Lee M & Pellegata NS 2013 Multiple endocrine neoplasia type 4. *Frontiers of Hormone Research* 41 63–78.
18. Molatore S, Marinoni I, Lee M, Pulz E, Ambrosio MR, degli Uberti EC, Zatelli MC & Pellegata NS 2010 A novel germline CDKN1B mutation causing multiple endocrine tumors: clinical, genetic and functional characterization. *Human Mutation* 31 E1825–E1835. (doi:10.1002/

19. Gatta-Cherifi B, Chabre O, Murat A, Niccoli P, Cardot-Bauters C, Rohmer V, Young J, Delemer B, Du Boullay H, Verger MF, et al. 2012 Adrenal involvement in MEN1. Analysis of 715 cases from the Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines database. *European Journal of Endocrinology* 166 269–279. (doi:10.1530/EJE-11-0679) *Neoplasma*. 2015;62:592–601.
20. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, Bilezikian J, Dralle H, Ebeling PR, Melmed S, Sakurai A, Tonelli F, Brandi ML, et al. 2012 Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 97 2990–3011. (doi:10.1210/jc.2012-1230)