

PRIMARNI HIPERPARATIROIDIZAM I SINDROM TUMORA VILICE (HPT-JAW TUMOR SYNDROME), MEN 1 I MEN 2

Mirjana Doknić

S a ž e t a k: Primarni hiperparatiroidizam (pHPT) je relativno često endokrino obolenje. U više od 80% slučajeva uzrokovan je adenomom paratiroidne žlezde, 15-20% paratiroidnom hiperplazijom ili multiplim adenomom i veoma retko paratiroidnim karcinomom (1%). Primarni hiperparatiroidizam se javlja uglavnom u sporadičnoj formi koja podrazumeva izolovan adenom paratiroidne (oko 90%), a u oko 10% slučajeva kao genetska forma u okviru hereditarnih sindroma bilo kao glavna, pridružena ili jedina karakteristika. Bazirano na kliničkoj i molekularnoj osnovi, genetski hiperparatiroidizam se javlja u sledećih 5 poremećaja:

1. hiperparatiroidizam-jaw tumor sindrom (**HPT-JT**),
2. **MEN 1**,
3. **MEN 2**,
4. familijarni izolovani hiperparatiroidizam (**FIHP**),
5. familijarna hipokalcirična hiperkalcemija (**FHH**) i teški neonatalni hiperparatiroidizam.

Osim genetskih i neki **faktori sredine** utiču na razvoj primarnog hiperparatiroidizma:

- prethodna radijaciona terapija regije vrata,
- hronična primena litijuma u lečenju psihijatrijskih poremećaja,
- deficit kalcijuma i vitamina D,
- ženski pol (2-3 : 1 je odnos ženski/muški pol),
- menopauza.

Veoma je važno istaći koji pacijenti sa primarnim hiperparatiroidizmom zahtevaju dalje ispitivanje u smislu genetskih sindroma. Na hereditarni hiperparatiroidizam treba sumnjati kod:

- pacijenata ispod 40 godina,
- sa multiplim adenomima paratiroidne ili hiperplazijom nakon operativnog zahvata (MEN 1, FHH),

- sa atipičnim paratiroidnim adenomom ili karcinomom (HPT-JT),
- kod onih u čijoj je porodici ustanovljen neki od ovih sindroma.

Ako je moguće, potrebno je uraditi **genetski screening** kod pacijenata sa sumnjom na neki od hereditarnih sindroma sa pHPT, a posebno kod HPT-JT (HRPT2 gen) zbog mogućeg karcinoma paratiroidne.

Ključne reči: hiperparatiroidizam, jaw tumor, MEN 1, MEN 2, FIHP.

Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma
Klinički Centar Srbije
Dr Subotića 13, Beograd
tel: 011/3616317
e-mail: sunce@beotel.yu

Abstract: Primary hyperthyroidism (pHPT) is common endocrine disorder. In more than 80% of the patients with pHPT, a single parathyroid adenoma can be found, in 15-20% of the cases parathyroid hyperplasia or multiple adenoma and very rare parathyroid carcinoma (1%). Primary hyperparathyroidism occurs mainly as a sporadic disorder (90%), however 10% of the patients present a hereditary form of disease in which pHPT is either the main or associated feature. Based on both clinical and molecular characterisation, hereditary pHPT can be divided into several subgroups:

1. hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome (**HPT-JT**)
2. **MEN 1**
3. **MEN 2**
4. familial isolated hyperparathyroidism - (**FIHP**)
5. familial hypocalcaemic hypercalcaemia (**FHH**) and neonatal severe primary hyperparathyroidism (**NSHPT**)

The environmental risk factors that predispose to or promote parathyroid neoplasia are:

- previous neck irradiation
- chronic application of lithium
- calcium and vitamin D deficiency
- female gender are more affected (ratio female/male = 2-3 :1)
- menopause

It is very important to note that patients with pHPT deserve further investigation to some hereditary syndrome if:

- patients younger than 40 years
- patients have multiple parathyroid adenomas or parathyroid hyperplasia (MEN 1, FHH)
- patients have atypical parathyroid adenoma or carcinoma (HPT-JT)
- family history for some hereditary pHPT syndrome

Key words: primary hyperparathyroidism, jaw tumor, MEN 1, MEN 2, FIHP.

Prikaz slučaja

Prikazan je slučaj bolesnice sa primarnim hiperparatiroidizmom i obostranim tumorom donje vilice. U prilog primarnog hiperparatiroidizma ide klinička slika renalne kalkuloze, hiperkalcemije, hipofosfatemije, povećane alkalne fosfataze i vrednosti PTH, kao i ultrazvučnog nalaza tumora paratiroidne 46mm. Učinjena je operacija i PH nalaz je potvrdio adenom paratiroidne, a mesec dana nakon toga učinjena i ekstirpacija tumora donje vilice čiji je PH bio gigantocelularni granulom. Na drugim kostima skeleta nije bilo promena osim osteoporoze. Čerka je operisana od juvenilnog melanoma.

- 53 godine, ženski pol, menopauza,
- bilateralna kalkuloza bubrega,
- Ca-3,5mmol/l, P- 0,6mmol/l, AF-180U/l, PTH-845ng/l, kalciureza-15mmol/dan,
- EHO vrata- tumor leve paratiroidne žlezde promera 46mm -PH: adenom paratiroidne,
- bilateralni tumori donje vilice promera oko 2 cm- PH : gigantocelularni granulom.

Diskusija

Primarni hiperparatiroidizam (pHPT) je relativno često endokrino oboljenje. U više od 80% slučajeva uzrokovan je adenomom paratiroidne žlezde, 15-20% paratiroidnom hiperplazijom i veoma retko paratiroidnim karcinomom (1%). Primarni hiperparatiroidizam se javlja uglavnom u sporadičnoj formi koja podrazumeva izolovan adenom paratiroidne (oko 90%), a u oko 10% slučajeva kao genetska forma u okviru hereditarnih sindroma bilo kao glavna, pridružena ili jedina karakteristika (1). Uopšteno posmatrano nastanak primarnog hiperparatiroidizma je posledica interakcija gena i faktora spoljašnje sredine.

Ia. Sporadični hiperparatiroidizam uzrokovan prevashodno genetskim faktorima

Pojava pHPT u hereditarnim oboljenjima govori za bitnu ulogu genetskih faktora u njegovoj osnovi. Smatra se da neoplazme paratiroidne imaju monoklonalno poreklo tj. da se mutacija dešava na jednoj ćeliji što potom vodi aktivaciji protoonkogena ili inaktivaciji tumor supresor gena, a kasnije ćelijskoj proliferaciji. Kao i u mnogim drugim neoplazijama i u tumorima paratiroidne identifikovana su dva fundamentalna genetska defekta: 1) prekomerna aktivnost onkogena i 2) gubitak funkcije tumor supresor gena. Prvi poremećaj dovodi do nekontrolisanog rasta i funkcije ćelije aktivacijom jednog alela odgovarajućeg gena, dok u drugom poremećaju postoji gubitak funkcije oba alela. Kod nekih sporadičnih adenoma paratiroidne (oko 18%) nedavno je identifikovana aktivacija onkogena *PRAD 1* (parathyroid adenoma 1). *PRAD 1* onkogen pokazuje veliku sekvencijalnu sličnost sa ciklinom D1 koji ima ključnu ulogu u normalnoj ćelijskoj deobi (2). Produkt *PRAD 1*/ciklin D1 onkogena je ciklin D1 protein (35kDa) sa poluživotom od 20 minuta, sa maksimumom dejstva tokom G1 ćelijske faze. Prekomerna ekspresija ciklin D1 proteina u paratiroidnoj žlezdi dovodi do razvoja primarnog hiperparatiroidizma. Novije genetske studije proučavaju i ulogu *polimorfizma receptora vitamina D* u patogenezi tumora paratiroidne, pošto ovaj vitamin igra ključnu ulogu u regulaciji sekrecije PTH. *Rb gen* koji predstavlja tumor supresor lociran na 13q14 ranije je bio smatran da ima povezanost samo sa retinoblastomom ali novija istraživanja govore za njegovu ulogu u paratiroidnom karcinomu (3). Kao mogući onkogen u patogenezi paratiroidnih tumora pominje se i *gen na hromozomu 1q* kod 40% sporadičnih formi i *gen na hromozomu Xp11* kod pacijenata sa sekundarnim hiperparatiroidizmom i bubrežnom insuficijencijom koji progrediraju u tercijarni hiperparatiroidizam (monoklonalni rast iz prethodne hiperplazije paratiroidnih žlezda).

Ib. Sporadični hiperparatiroidizam kao posledica dejstva spoljnih faktora

Osim genetskih i neki **faktori sredine** utiču na razvoj primarnog hiperparatiroidizma (4). Smatra se da bitnu ulogu u tom smislu imaju:

- prethodna radijaciona terapija regije vrata,
- hronična primena litijuma u lečenju psihijatrijskih poremećaja,
- deficit kalcijuma i vitamina D,
- ženski pol (2-3 : 1 je odnos ženski/muški pol),
- menopauza.

II. Primarni hiperparatiroidizam u hereditarnim sindromima

Bazirano na kliničkoj i molekularnoj osnovi, hereditarni hiperparatiroidizam se javlja u okviru sledećih 5 poremećaja (Tabela 1):

1. hiperparatiroidizam-jaw tumor sindrom (**HPT-JT**),
2. **MEN 1**,
3. **MEN 2**,
4. familijarni izolovani hiperparatiroidizam (**FIHP**),
5. familijarna hipokalcemična hiperkalcemija (**FHH**) i teški, neonatalni hiperparatiroidizam.

HPT-JT sindrom je autozomno dominantno oboljenje. Prvi put je opisan 1958. godine (Jackson i sar.) kao povezanost tri tumora: paratiroidne, donje vilice i bubrega. Nedavno je otkriven mogući gen **HRPT2**, čija mutacija dovodi do ovog sindroma. **HRPT2** gen je mapiran na 1q21-q32 i studije pokazuju da se radi o tumor supresor genu. On kodira protein od 531 aminokiseline koji je nazvan parafibromin (5). Ovaj sindrom se karakteriše paratiroidnim adenomom ili karcinomom, fibrokoštanom lezijom mandibule ili maksile i pridruženim tumorima (bubreg, pankreas, tiroidea, uterus). Pošto je relativno skoro opisan kao entitet incidenca i prevalenca **HPT-JT** je nepoznata. Oko 80% pacijenata se prezentuje hiperparatiroidizmom u kasnoj adolescenciji ili odrasloj dobi. Ženski pol je slabije zahvaćen. Ovi pacijenti imaju povećan rizik od karcinoma (10-15% slučajeva). Poredeći sa hiperparatiroidizmom u **MEN 1**, **HPT-JT** ima agresivniji tok, jer pacijenti imaju izrazitiju hiperkalcemiju povremeno praćenu hiperkalcemičnim krizama.

Primarni hiperparatiroidizam u **HPT-JT** sindromu obično zahvata jednu ili dve paratiroidne žlezde (adenom ili dupli adenoma), što je suprotno od **MEN 1** gde su sve paratiroidne žlezde često zahvaćene. Druga važna patološka karakteristika da je zahvaćena paratiroidna obično cistična, tako da je kombinacija adenoma i cistične promene je veoma česta. Takođe je relativno velika učestalost karcinoma paratiroidne u okviru **HPT-JT** (6).

Termin „jaw tumor“ nije potpuno tačan jer je poznato da pacijenti sa ovim sindromom osim tumora mandibule (jaw) mogu da razviju i tumor na maksili. Klasična koštana lezija u hiperparatiroidizmu- (osteitis fibrosa cystica) podrazumeva vaskularizovanu fibrozu stromu sa neravnomerno raspoređenim giganstkim osteoklastima. Kod

HPT-JT sindroma stroma je avaskularnu, sa nešto pravilnijim rasporedom trabekula koje mestimično podsećaju na cementne kuglice. Postoji dilema da li se ove lezije klasifikuju kao fibrozna displazija ili osifikovani fibrom. Za razliku od koštanih lezija u okviru klasičnog primarnog hiperparatiroidizma koje nakon njegovog lečenja povlače, kod HPT-JT koštana lezija ne regredira nakon tretmana hiperparatiroidizma. Radio-loški snimak tumora vilice u HPT-JT se prikazuje kao jasno demarkiran tumor koji se lako otklanja hirurškim zahvatom za razliku od dobro diferentovane fibrozne displazije. Koštana lezija zahvata molarni i premolarni region vilice. Opisane su multifokalne lezije na mandibuli i maksili u okviru HPT-JT.

Drugi tumori koji mogu biti udruženi sa HPT-JT su: renalne ciste, policistični bubrezi, Wilmosov tumor, Hurthle cell adenom štitnjače, adenokarcinom pankreasa, polip endometrijuma, papilarni tiroidni karcinom, lejomijom uterusa, neurofibrom, karcinom pljuvačne žlezde, karcinom mandibule.

MEN 1 je multipla endokrina neoplazija tip 1 je obolenje koje se nasleđuje autozomno dominantno i podrazumeva udruženost tumora hipofize, paratiroidee i endokrinog pankreasa. Paratiroidna hiperplazija i multipli adenom paratiroidee se sreće u oko 90% slučajeva u MEN 1. Nekada pacijenti sa MEN 1 kao jedinu kliničku manifestaciju imaju pHPT. Uzrokovan je mutacijom na MEN 1 genu za koji se smatra da je tumor supresor gen, a lociran je na 11q13 hromozomu. Mutacija jednog alela se nasleđuje a drugi biva pogođen somatskom mutacijom, što vodi monoklonalnoj ekspanziji i razvoju tumora u tkivu kao što je paratiroidea. Produkt MEN 1 gena je menin, koji funkcioniše kao tumorski supresor. Tačan mehanizam kojim inaktivacija menina inicira tumorigenezu u endokrinim ćelijama nije poznat. Ovaj genetski poremećaj je detektovan u 50% paratiroidnih adenoma u okviru MEN 1 i u oko 20% sporadičnih adenoma paratiroidee (7).

MEN 2 je multipla endokrina neoplazija tipa 2 koja podrazumeva medularni karcinom tiroidee, primarni hiperparatiroidizam i feohromocitom. U okviru ovog sindroma pHPT je prisutan u oko 30% slučajeva. Nasleđuje se autozomno dominantno, uzrokovano mutacijom na RET- protoonkogenu na hromozomu 10q11. RET kodira tirozin kinazni tip receptora, a mutacija dovodi do konstitutivne aktivacije receptora čime se objašnjava i relativno rani nastanak neoplazije. Za razliku od MEN 1 u MEN 2 postoji dobra korelacija između genotipa i fenotipa u oko 95% slučajeva.

FIHP-familijarni izolovani hiperparatiroidizam karakteriše postojanje primarnog hiperparatiroidizma u više članova jedne porodice bez postojanja drugih neoplazija. Do sada je opisano oko 100 takvih porodica. Nasleđivanje je autozomno dominantno. Smatra se da je mutacija na genu HRPT1 koji još uvek nije identifikovan, odgovorna za postojanje FIHP. Studije su pokazale da u okviru FIHP postoje mutacije na MEN 1 genu i na HRPT2 genu tj. da se FIHP u nekim slučajevima može shvatiti kao varijanta MEN 1 i HPT-JT sindroma.

FHH i teški neonatalni pHPT su uzrokovani heterozigotnom ili homozigotnom mutacijom na receptoru za kalcijum (CaR). FHH se karakteriše hiperkalcemijom, hipokalcijurijom (defekt CaR u bubrežnim tubulima zbog čega je i pri hiperkalcemiji smanjeno izlučivanje Ca), hipermaгнеземijom i neadekvatnom supresijom PTH.

Gen za Ca R je mapiran na 3q21-24 hromozomu. Pacijenti sa teškim neonatalnim pHPT (NSHPT) zahtevaju hitnu paratiroidektomiju, dok oni sa FHH su obično asimptomatski i operacija je obično kontraindikovana.

Zaključak

U zaključku je veoma važno istaći koji pacijenata sa primarnim hiperparatiroidizmom zahtevaju dalje ispitivanje u smislu genetskih sindroma.

Na hereditarni hiperparatiroidizam treba sumnjati kod:

- pacijenata ispod 40 godina,
- sa multiplim adenomima paratiroideje ili hiperplazijom nakon operativnog zahvata (MEN 1, FHH),
- sa atipičnim paratiroidnim adenomom ili karcinomom (HPT-JT),
- kod onih u čijoj je porodici ustanovljen neki od ovih sindroma.

Ako je moguće potrebno je uraditi **genetski screening** kod pacijenata sa sumnjom na neki od hereditarnih sindroma sa pHPT, a posebno kod HPT-JT (HRPT2 gen) zbog mogućeg karcinoma paratiroidee.

Tabela 1.

<u>Poremećaj</u>	<u>Nasleđivanje</u>	<u>Gen</u>	<u>Funkcija</u>	<u>Produkt</u>	<u>Hromoz.lokac.</u>
<i>MEN 1</i>	AD	MEN 1	TSG	menin	11q13
<i>MEN 2</i>	AD	RET	Tirozin kinaza onkogen	- RET	10q21
<i>HPT-JT</i>	AD	HRPT2	TSG	parafibromin	1q21-q23
<i>FIHP</i>		<i>HRPT1</i>			
-var. MEN1	AD	MEN 1	TSG	menin	11q13
-var. HPT-JT	AD	n.i.	TSG	parafibromin	1q21-q23
<i>FHH</i>	AD	n.i.	CaR	CaR	3q13-q21
<i>NSHPT</i>	AR	n.i.	CaR	CaR	3q13-q21

Objašnjenje skraćenica u tabeli:

- MEN 1- multipla endokrina neoplazija tip 1
- MEN 2- multipla endokrina neoplazija tip 2
- HPT-JT- hiperparatiroidizam –jav tumor sindrom
- FIHP- familijarni izolovani hiperparatiroidizam
- FHH- familijarna hiperkalcemična hipokalcijuriya
- NSHPT- neonatalni teški hiperparatiroidizam
- HRPT 1 i HRPT 2- nazivi gena (pogledati tekst)
- TSG- tumor supresor gen
- CaR- receptor za kalcijum

Literatura:

1. Chen J, Morrison C, Zhang C et al. Hyperparathyroidism –jaw tumour syndrome. *Journal of Internal Medicine*, 2003; 253: 634-642.
2. Midelich S, Khron K and Paschke. Update on genetic and clinical aspects of primary hyperparathyroidism. *Clin Endo* 2003; 59: 539-554.
3. Carling T. Molecular pathology of parathyroid tumours. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 2001; 12: 53-58.
4. Villiblanca A, Farnebo F, Teh B. et al. Genetic and clinical characterization of sporadic cystic parathyroid tumours. *Clin Endo* 2002; 56: 261-268.
5. Naven C, Wong F, Eveline M et al. A genotypic and histopathological study of a large dutch kindred with hyperparathyroidism –jaw tumor syndrome. *JCEM* 2000; 1449-1454.
6. Wassif W, farnebo F, Teh B. Genetic study of family with hereditary hyperparathyroidism –jaw tumour syndrome. *Clin Endo* 1999; 50: 181-196.
7. Tsukada T, Yamaguchi K, Kamey T. The MEN 1 gene and associated diseases: an update. *Endocrine Pathology*. 2001; 259-273.