

Naša iskustva u dugovremenom praćenju i liječenju članova porodice s MEN 2A (2) sindromom

**Juraj Smoje, Nedeljko Topuzović,
Aleksandar Rusić, Jasna Gardašanić,
Branislav Krstonošić i Ivan Karner**

Stručni rad
UDK 616.44-006.6-056.7
Prispjelo: srpanj 1997.

Klinička bolnica Osijek

U 15-godišnjoj studiji članova jedne porodice s MEN 2A (2) sindromom ispitivali smo učinke ranog liječenja bolesti. U tom razdoblju praćeno je 20 članova porodice, u 9 članova je učinjena totalna tireoidektomija, u jednog obostrana adrenalektomija zbog feokromocitoma. Prosječna dob operiranih je 25,1 god. (16-41 god.). U 6 bolesnika dokazan je medularni karcinom štitnjače, u 3 bolesnika C-stanična hiperplazija.

Samo u jedne bolesnice perzistira viša razina kalcitonina bez dokaza metastaza. Kalcitonin je mjereno nakon stimulacije pentagastrinom i alkoholom (votka). Smatramo da je stimulacija kalcitonina alkoholom još uvijek praktična i zadovoljavajuća metoda. Niti u jednog od 20 srodnika nije dokazana paratireoidna bolest.

Ključne riječi: multipla endokrina neoplazija 2A, (MEN 2A)

Hazard i suradnici 1959. prvi opisuju medularni karcinom štitnjače (MTC) i njegove histološke karakteristike (13). Sipple 1961. izvješćuje o značajnosti udruženosti karcinoma štitnjače i feokromocitoma u šestoro svojih bolesnika (25). Schimke 1965. ustanovljava da se MTC i bilateralni feokromocitom nasljeđuju autosomalno dominantno (23). Steiner 1968. izvješćuje o hiperparatireoidizmu udruženom s MTC i feokromocitomom i označuje ga kao MEN (multipla endokrina neoplazija) 2A sindrom, dok Williams 1966. i Sizemore 1974. izdvajaju MTC i feokromocitom bez paratireoidne hiperplazije, a udružen s marfanoidnim habitusom i neuronima sluznice probavnog trakta i označuju ga MEN 2B sindromom (3). Posljednjih godina stječu se nova saznanja o bolestima udruženim u sindrom multiple endokrine neoplazije te se uočava i obiteljski MTC koji nije udružen s ostalim endokrinopatijama i označava kao FMTC (9). Isto tako, s vremenom se prepoznaju i podvarijante MEN 2A sindroma (18):

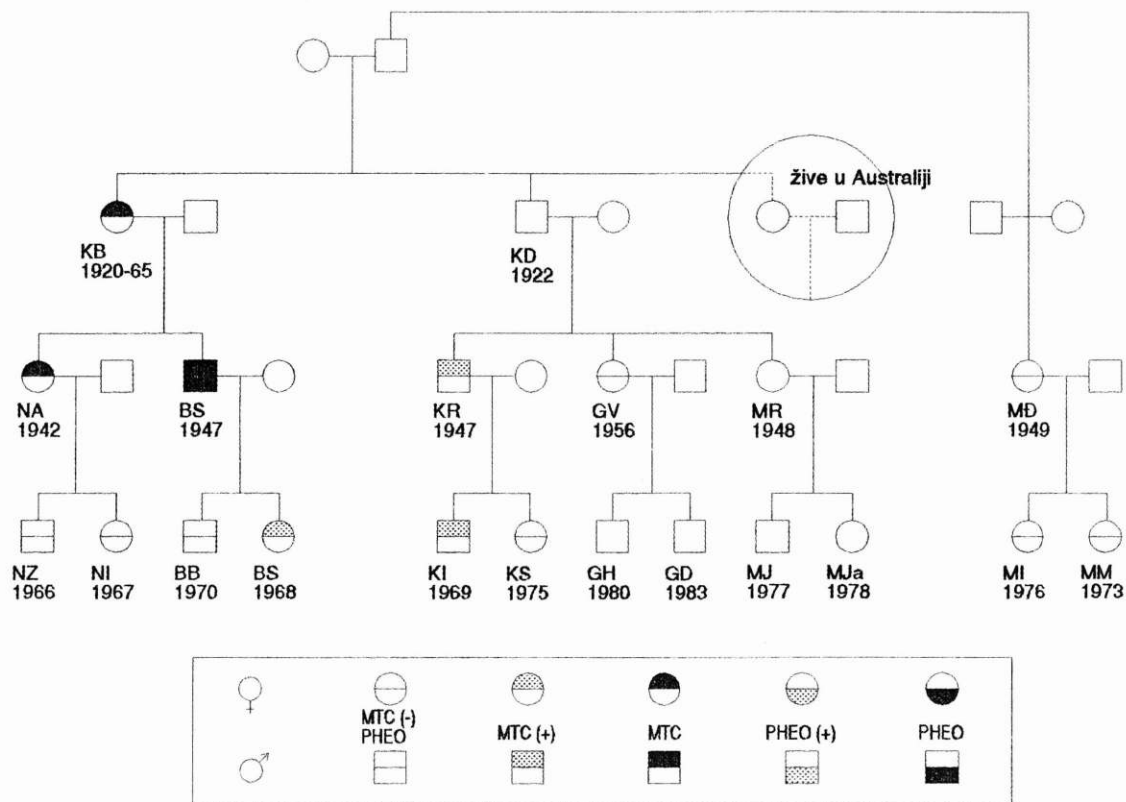
- a) MEN 2A (1): MTC, feokromocitom, bolest paratiroidne žlijezde,
- b) MEN 2A (2): MTC i feokromocitom bez paratireoidne bolesti,
- c) MEN 2A (3): MTC i paratireoidna bolest bez udruženog feokromocitoma.

Medularni karcinom štitnjače treći je po učestalosti među karcinomima štitnjače, a javlja se u 5 - 10% svih karcinoma štitnjače (3). Neuroektodermalnog je podrijetla,

odnosno potječe iz C stanica štitnjače koje pripadaju APUD sustavu. C stanice karakterizira pluripotentna sposobnost sekrecije različitih bioloških supstancija, kao što su prije svega kalcitonin, ali i ektopična produkcija ACTH, CRF, MSH, VIP, CEA, NSE, serotonin, prostaglandina, somatostatina i dr. (19). U 80-90% slučajeva MTC se javlja sporadično, a u 10-20% kao obiteljski oblik, kada je udružen s drugim endokrinopatijama (12). Sporadični MTC se javlja u štitnjači najčešće kao solitarni čvor u jednom od režnjeva, dok se obiteljski oblici MTC javljaju multicentrično u oba režnja. Sporadični MTC je bolest zrelije dobi i sporije napreduje, no 10-godišnje preživljavanje je ipak ispod 50%. MTC u MEN 2A sindromu manifestira se već u ranim tridesetim, a u MEN 2B sindromu u ranim dvadesetim godinama (2). MTC u oba sindroma, a naročito u MEN 2B sindromu je značajno prodorniji od sporadičnog MTC i rano metastazira. Kliničke manifestacije bolesti ovise o tipu moguće ektopične produkcije pojedinih hormona ili supstancija, te o udruženim endokrinopatijama. Određeni broj bolesnika prate uporni proljevi zbog kalcitoninske, prostaglandinske i serotonininske aktivnosti. Učestalost hiperplazije - adenoma paratiroidne žlijezde u MEN 2 sindromu je 20-40%, bilateralnog feokromocitoma 50-60%, s time što je učestalost pojave feokromocitoma u MEN 2B sindromu veća (2).

U ovom izvješću iznosimo rezultate praćenja, ranog otkrivanja bolesti i liječenja članova jedne porodice s MEN 2A sindromom. Po našem saznanju radi se o do sada jedinjoj

ČLANOVI PORODICE S MEN 2A (2), 1982.



· ČLANOVI PORODICE S MEN 2A (2), 1982. / MEMBERS OF THE FAMILY WITH MEN 2A (2), 1982
· žive u Australiji / living in Australia

SLIKA 1.

Rezultati početnog ispitivanja članova porodice: troje članova imaju povišene vrijednosti kalcitonina nakon stimulacije alkoholom

FIGURE 1.

The results of the initial examination of family members: 3 members have elevated calcitonin levels after stimulation with alcohol

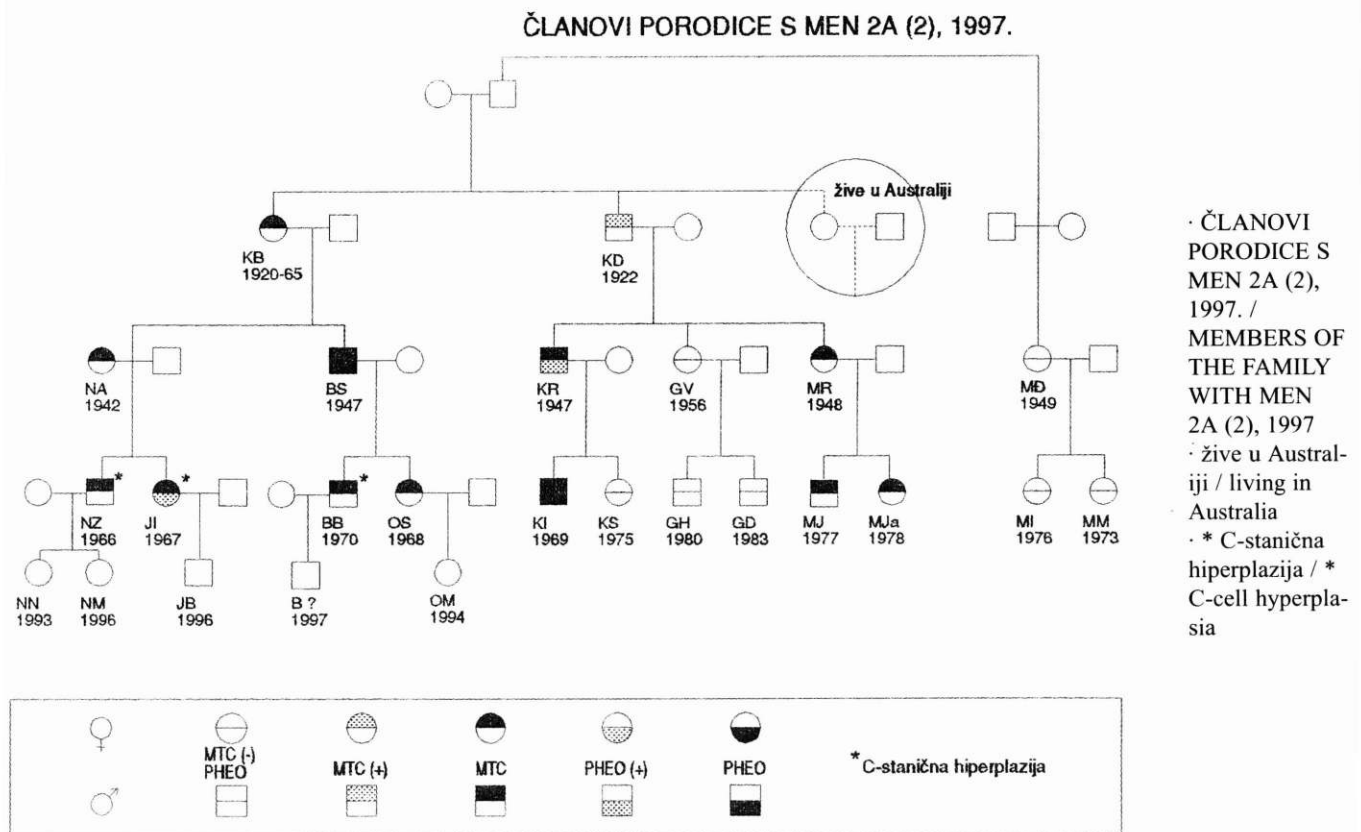
porodici s MEN 2 sindromom u Hrvatskoj koja je detaljnije praćena i liječena i o kojoj je izvješćivano u našoj literaturi.

ISPITANICI I METODE

U razdoblju od kraja 1982. do kraja 1997. godine ispitivano je, praćeno i liječeno 20 srodnika u 4 generacije porodice koju čine 8 obitelji, a koje žive u Osijeku i bližoj okolici. U jednom navratu u genetsko ispitivanje bilo je uključeno i sedmero supružnika spomenutih srodnika. Uz standardne radiološke i biokemijske metode ciljano su u više navrata, najčešće svakih 6 mjeseci, rađene sljedeće pretrage: a) za dokaz zrelog MTC, ili MTC na stupnju prekursora, odnosno C-stanične hiperplazije, kao i za dokaz eventualno prisutnog MTC nakon učinjene operacije: mjerenje kalcitonina nakon stimulacije s pentagastrinom 0.5 µg/kg i. v., krv za kalcitonin se vadi u 0., 2., 5. i 10. minuti. Mjeren-

je kalcitonina nakon pijenja 20-50 ml 40% alkohola (votke), krv za kalcitonin se vadi u 5., 10. i 15. minuti. Kalcitonin je najčešće mjereno priborom tvrtke Malincrodt, a povremeno priborima tvrtki Nichols, CIS, DPC. Uz scintigrafsku i ultrazvučnu obradu rađena je i citološka punkcija "na slijepo", ili uz kontrolu UZ. Scintigrafija cijelog tijela pri traženju eventualno prisutnih metastaza s Tc-99m-DMS (V) rađena je u 3 navrata. b) U svih srodnika nije standardnim metodama kao i mjerenjem PTH, te histološki nakon op. zahvata, dokazana bolest paratireoideja. c) U svih srodnika starijih od 10 godina u nekoliko navrata mjereni su kateholamini u 24-satnom urinu (VMA, epinefrin, norepinefrin). U petoro srodnika rađena je ultrazvučna i CT obrada, te scintigrafija nadbubrežnih žlijezda s I-131-MIBG.

Tijekom 1989. sakupljena je krv svih srodnika porodice, kao i njihovih supružnika i ispitana na genetski defekt vezan uz MEN 2 sindrom u Institute of Cancer Research, Sutton, Surrey, UK. Slično ispitivanje srodnika počelo se sprovodi-



SLIKA 2.

U 15-godišnjem razdoblju u 9 članova porodice učinjena totalna tireoidektomija, u jednog obostrana adrenaektomija
FIGURE 2.

In the 15-years period 9 members of the family underwent total thyroidectomy and one underwntet bilateral adrenaectomy

ti zadnje 3 godine u suradnji sa Zavodom za molekularnu medicinu, Institut Ruđer Bošković, Zagreb.

REZULTATI

Bolesnica N.A. operirana je zbog MTC, tada označenog kao solidni karcinom, 1971. godine u dobi od 29 god, a njezin brat B.S. 1977. u dobi od 33 god. U B.S. učinjena je i obostrana adrenaektomija zbog feokromocitoma 1971. i 1981. god. Majka navedenih bolesnika umire 1965. nakon operacije histološki nedefiniranog karcinoma u dobi od 45 god. Na temelju spoznaje o obiteljskom opterećenju s MTC, krajem 1982. započinjemo istraživanje članova porodice, te je tada ispitano 12 srodnika i o tome izviješteno u literaturi (26, 27). U troje srodnika nalazimo povišenu razinu kalcitonina, niti u jednog ne nalazimo zadebljanu štitnjaču. Rezultati prvih ispitivanja prikazani su na slici 1.

Tijekom 15-godišnjeg praćenja članova porodice, u 9 članova učinjena je totalna tireoidektomija, jedan od srodnika izvrnut je obostranoj adrenaektomiji zbog feokromocitoma. Dvoje članova se prate i ispituju zbog blažeg suspektog feokromocitoma (slika 2).

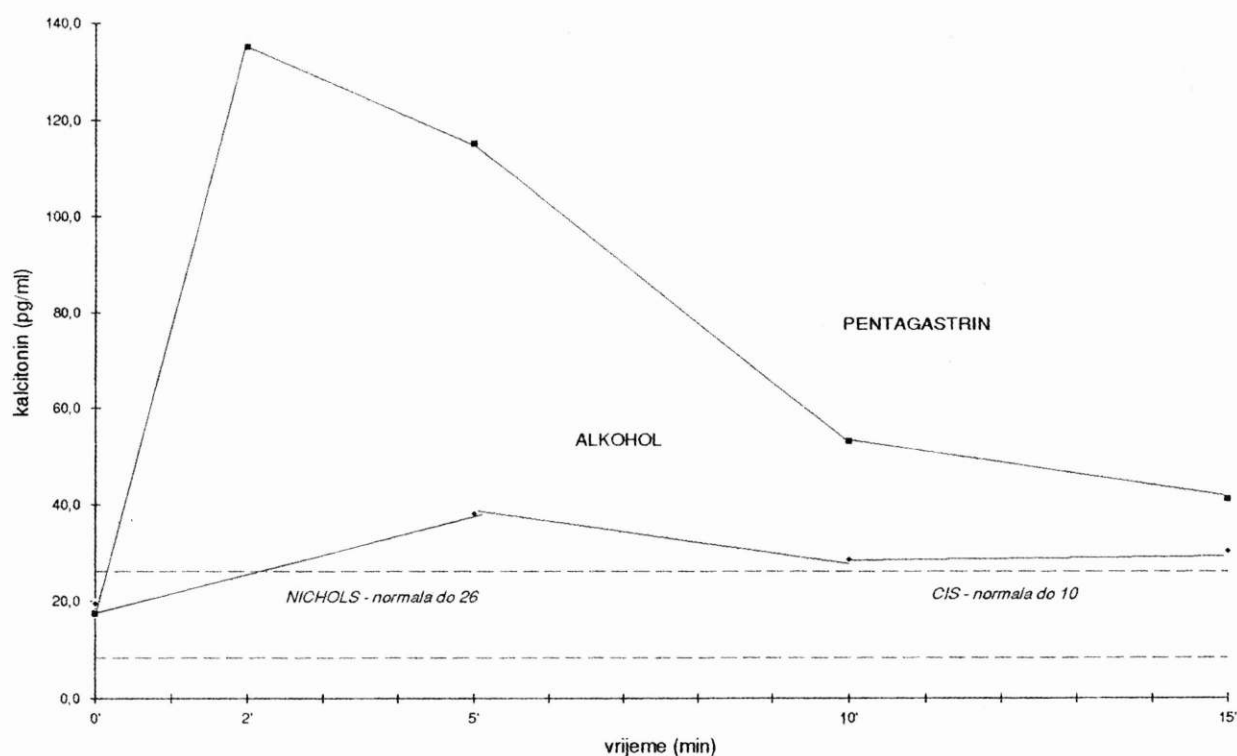
Totalna tireoidektomija zbog MTC, ili u troje bolesnika

zbog histološki dokazane C-stanične hiperplazije, učinjena je sljedećim redom: 1985. god. B.S. u dobi od 17 godina, 1988. K.R. u dobi od 41, M.R. u dobi o 40 i K.I. u dobi od 19 godina. 1993. N.Z. u dobi od 27, N.I. u dobi od 26, B.B. u dobi od 23, M.J. u dobi od 17 i M.Ja. u dobi od 16 godina. Srednja dob operiranih iznosi 25.1 god (16-41 god.). Na slikama 3, 4, 5, 6 i 7 prikazujemo vrijednosti kalcitonina nakon stimulacije pentagastrinom i alkoholom u petoro bolesnika pred operaciju 1993. god.

Tijekom 1989. u Institute of Cancer Research, Sutton, Surrey, UK, rađena su genetska ispitivanja iz poslane krvi svih srodnika i supružnika. Na originalnoj tablici dr. Pondera zacrnjeni stupići predstavljaju srodnike genetski opterećene s MTC (slika 8).

RASPRAVA

Nakon razvitka komercijalnih pribora za mjerenje kalcitonina (3, 15), tog temeljnog tumorskog markera za MTC, u literaturi se počinju javljati brojna izvješća o kliničkoj primjeni mjerenja kalcitonina, posebno u stimulacijskim testovima. Rasprava o potentnosti i vrijednosti stimulatora kalcitonina već je dugo završena. Opće je prihvaćeno da je pentagastrin, primijenjen venski ili subkutano, u odnosu na



· kalcitonin (pg/ml) / calcitonin (pg/ml) · vrijeme (min) / time (min) · NICHOLS - normala do 26 / normal values up to 26
 · ALKOHOL / ALCOHOL · PENTAGASTRIN / PENTAGASTRINE · CIS - normala do 10 / normal values up to 10

SLIKA 3.

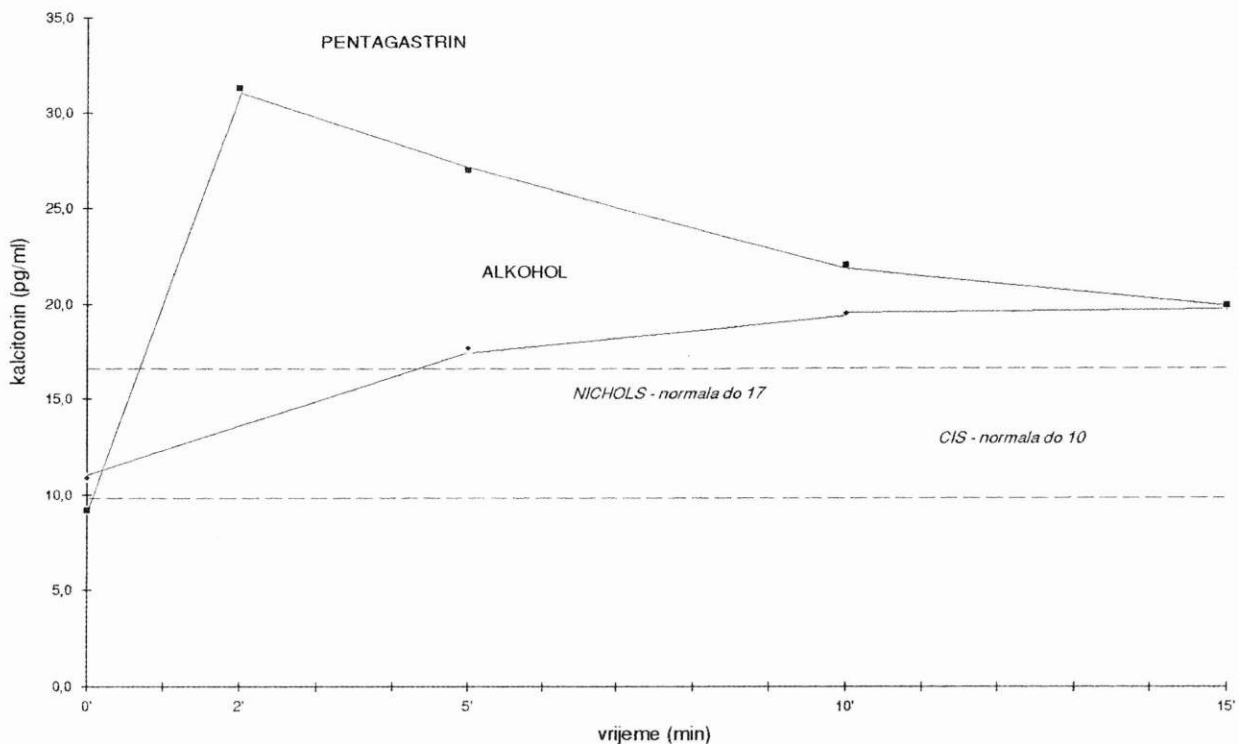
Vrijednosti kalcitonina u stimulacijskim testovima (alkohol, pentagastrin) pred operaciju, N.Z. 27 god., PHD: C-stanična hiperplazija

FIGURE 3.

Calcitonin values in stimulation tests (alcohol, pentagastrine) before surgery, N.Z., age 27, PHD: C-cell hyperplasia

kalcijsku infuziju i alkohol dan peroralno, najbolji stimulator (22, 14). Međutim, u našoj ustanovi još uvijek uz pentagastrinsku stimulaciju, rabimo i stimulaciju kalcitonina s 20-50 ml 40% alkohola (votke) peroralno apliciranog (5, 8). Mada je alkohol slabiji stimulator kalcitonina, u dugovremenom praćenju bolesnika, te zbog manje popratnih pojava, alkoholni stimulacijski test smatramo i dalje vrlo praktičnim. U naših bolesnika, u kojih je MTC bio na razini C-stanične hiperplazije, već su se mogle izmjeriti veće koncentracije kalcitonina nakon stimulacije alkoholom. Nakon aplikacije pentagastrina javljaju se dosta često neugodne popratne pojave, kao što su mučnina, tremor, osjećaj vrućine i nesvjestica (1, 7). Mjerenje kalcitonina u stimulacijskim testovima je od presudnog značaja za rano otkrivanje MTC. Poznato je da se MTC u sklopu MEN sindroma javlja u mlađoj dobi. Bolesnici iz porodice koju pratimo operirani su u prosječnoj dobi od oko 25 god. što se slaže s podacima iz literature (2). U svih se poslije operacije mjere niske vrijednosti kalcitonina, jedino u bolesnice M.R. koja je operirana u dobi od 40 god, mjerimo već 9 godina srednje povišene vrijednosti i bazalnog i provociranog kalcitonina. Nismo uspjeli dokazati eventualne metastaze, među

ostalim pretragama rađena scintigrafija cijelog tijela s Tc-99m-DMS (V) u dva navrata bila je negativna (20). U tri naša bolesnika MTC je histološki označen kao C-stanična hiperplazija. U mnogim izvješćima inzistira se na ranoj dijagnostici i operaciji štitnjače kada je MTC još na razini prekursora, odnosno C-stanične hiperplazije (6, 16, 21). Po Melvinu, prosječna dob u kojoj se umire od MEN 2 sindroma je 44 god, za razliku od sporadičnog, gdje se umire sa 66 godina (16). Chong izlaže tireoidektomiji dvogodišnje dijete i histološki dokazuje C-staničnu hiperplaziju (3). Gagel izlaže tireoidektomiji 23 bolesnika iz porodice s MEN 2A sindromom, a samo na temelju povišenih vrijednosti stimuliranog kalcitonina. Prosječne su dobi 11.8 godina, u 13 bolesnika nalazi C-staničnu hiperplaziju, kombiniranu C-staničnu hiperplaziju i mikroskopski intratireoidni MTC u 9 bolesnika, a jedan nema histoloških abnormalnosti (10). U našeg bolesnika K.D., rođenog 1922. god, prije 15 godina smo izmjerili povišenu koncentraciju kalcitonina, opire se poslije svim kontrolama i ispitivanjima, po navodu njegovih rođaka ima neka zadebljanja na vratu, ali je još uvijek živ. Niti kod jednog našeg bolesnika nismo dokazali ni prijeoperativno, niti poslije bolest paratireoideja. Dugo



· calcitonin (pg/ml) / calcitonin · vrijeme (min) / time (min) · PENTAGASTRIN /pentagastrine · ALKOHOL / alcohol
· NICHOLS - normala do 17 / normal values up to 17 · CIS - normala do 10 / normal values up to 10

SLIKA 4.

Vrijednosti kalcitonina u stimulacijskim testovima (alkohol, pentagastrin) pred operaciju, N.I. 26 god., PHD: C-stanična hiperplazija

FIGURE 4.

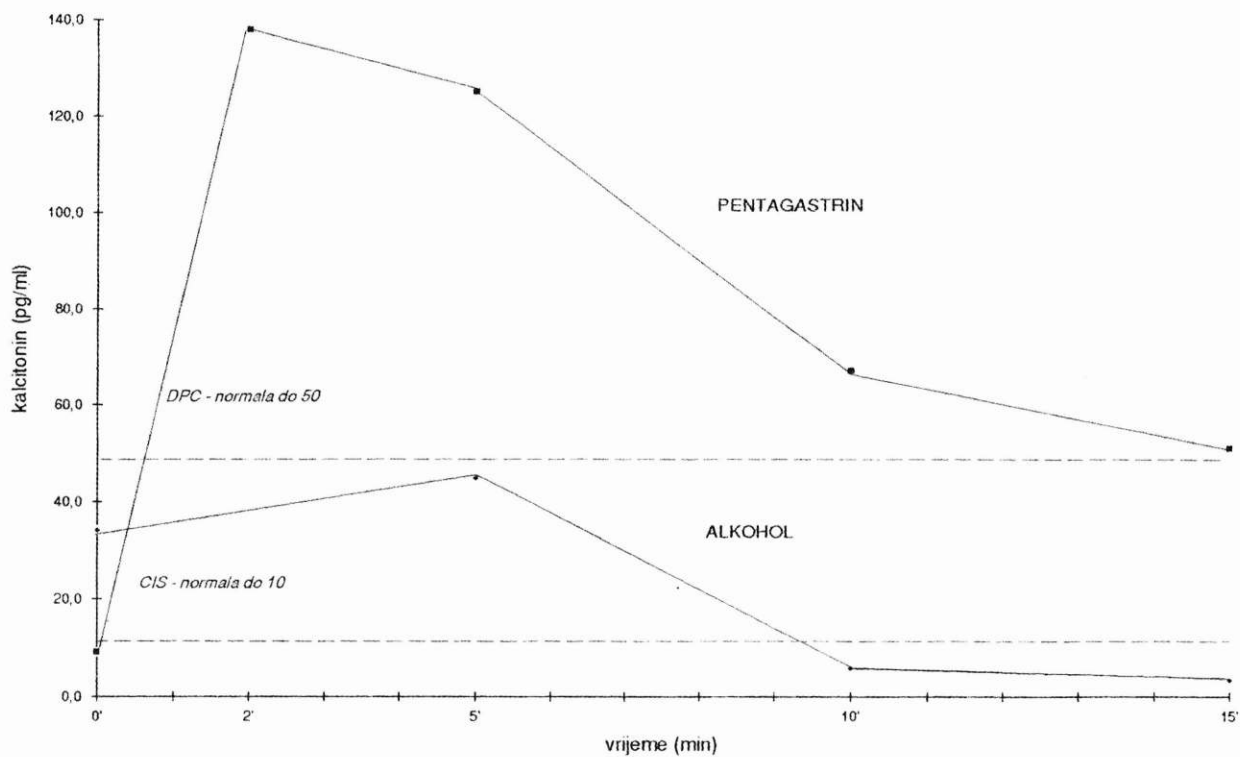
Calcitonin values in stimulation tests (alcohol, pentagastrine) before surgery, N.I., age 26, PHD: C-cell hyperplasia

smo bili u dvojbi o kojem se uopće MEN sindromu radi. Neki od srodnika imaju, po nama, tipični marfanoidni habitus, pa smo pretpostavljali da se možda radi i o MEN 2B sindromu, iako nismo dokazali neurinome sluznica. Tek nakon genetskog ispitivanja 1989. god, te nakon najnovijih izvješća, kao što je onaj Mulligana i sur., porodicu koju pratimo razvrstavamo u MEN 2A (2) kojeg karakterizira prisustvo MTC i feokromocitoma, ali bez bolesti paratireoideja (10, 18). Otkada pratimo članove porodice, svega jedan član je operiran zbog obostranog feokromocitoma (K.I.). Pred operaciju je imao izrazito visoke vrijednosti kateholamina u 24-satnom urinu, te obostrano pozitivni scintigram s I-131-MIBG. U tog bolesnika dijagnosticirana je i hemofilija A gr. III, ali nismo u literaturi našli eventualnu povezanost te bolesti s MEN 2 sindromom. Dvoje srodnika imaju blaže sumnjive znakove moguće prisutnog feokromocitoma, sva ponavljanja ispitivanja su negativna.

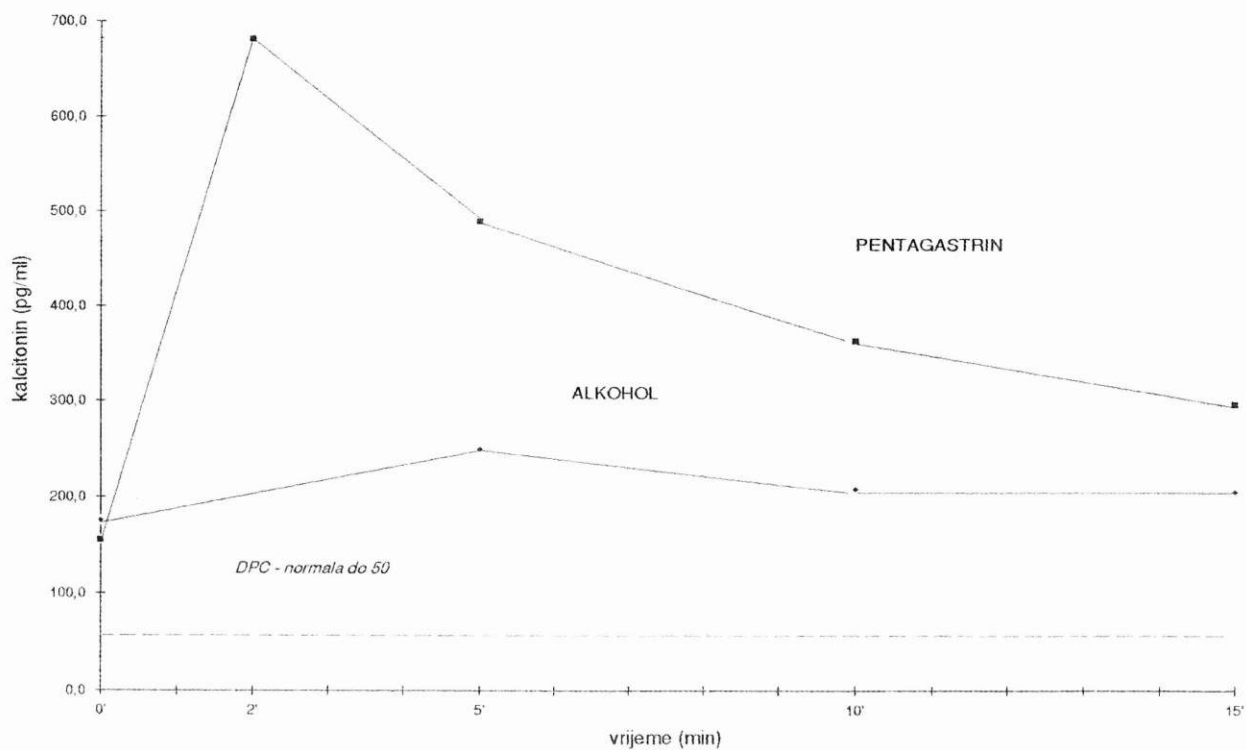
Krajem 80-tih godina javljaju se u literaturi prvi izvještaji o kromosomskim studijama koje lociraju genski defekt karakterističan za MEN 2 sindrom u pericentromeričnoj regiji 10. kromosoma (15, 21, 24). Kako smo prethodno naveli, ispitivanje članova porodice na genetsko opterećen-

je 1989. godine je pokazalo da je u svih označenih nositelja genetskog svojstva za razvitak MTC kasnije i dokazano prisustvo MTC. Danas se zna da je genski defekt vezan uz MEN 2 sindrom i FMTC mutacija u RET proto-onkogenu (11). Otkada je standardizirano precizno određivanje RET mutacije, prisustvo mogućeg MTC u članova obitelji s MEN 2 sindromom i FMTC je moguće prije detekcije povišene koncentracije kalcitonina u plazmi. Sugerira se da u ispitanika koji nemaju RET mutaciju nije potrebno dalje ispitivanje, odnosno s velikom vjerojatnošću se može isključiti MTC. U ispitanika u kojih je RET mutacija prisutna treba nastaviti sa svim procedurama zbog dokaza MTC i udruženih endokrinopatija (11). Zadnje 3 godine naši su bolesnici izvrnuti takvim ispitivanjima u Zavodu za molekularnu medicinu Instituta Ruđer Bošković u Zagrebu. Posebno će biti dragocjeni rezultati ispitivanja najmlađe generacije srodnika, koja se rađa zadnjih nekoliko godina.

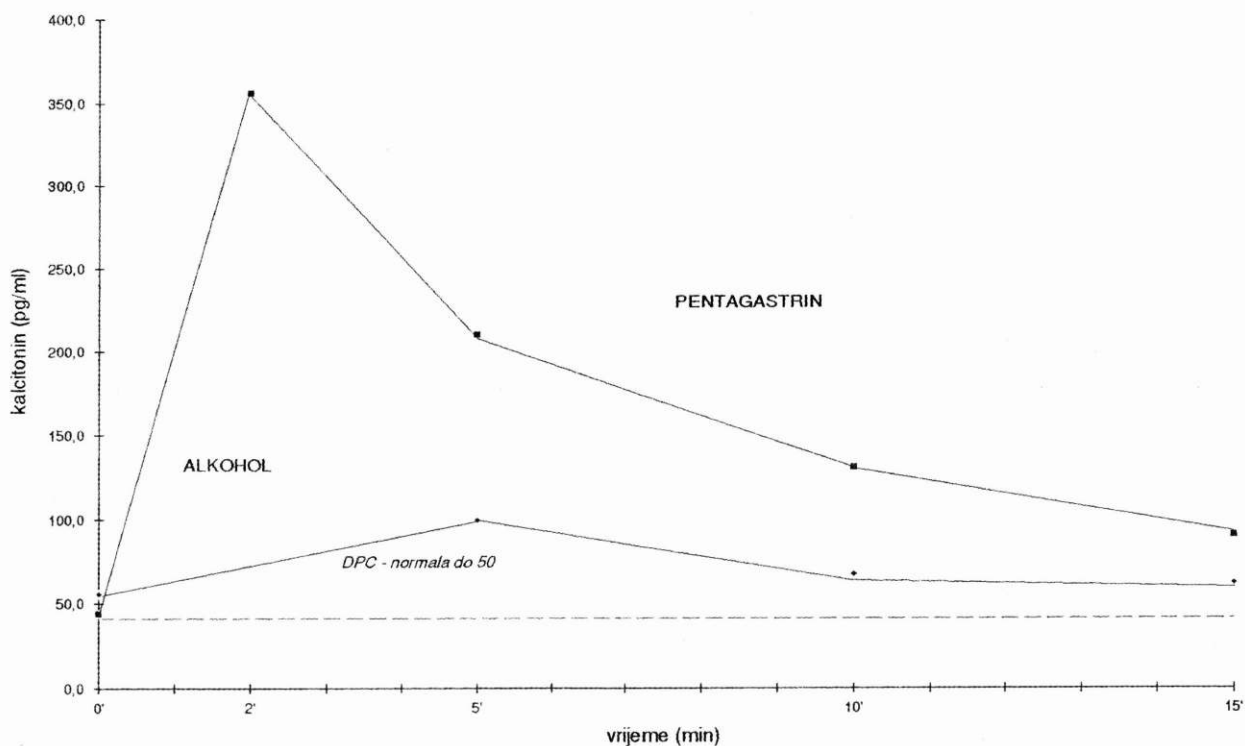
LITERATURA



SLIKA 5.
FIGURE 5.



SLIKA 6.
FIGURE 6.



SLIKA 7.
FIGURE 7.

SLIKA 5.

Vrijednosti kalcitonina u stimulacijskim testovima (alkohol, pentagastrin) pred operaciju, B.B. 23 god., PHD: C-stanična hiperplazija

FIGURE 5.

Calcitonin values in stimulation tests (alcohol, pentagastrine) before surgery, B.B., age 23, PHD: C-cell hyperplasia

Legenda slike 5. / Legend of picture 5.

- kalcitonin (pg/ml) / calcitonin (pg/ml) · vrijeme (min) / time (min) · CIS - normala do 10 / normal values up to 10
- DPC - normala do 50 / normal values up to 50 · ALKOHOL - alcohol · PENTAGASTRIN / pentagastrine

SLIKA 6.

Vrijednosti kalcitonina u stimulacijskim testovima (alkohol, pentagastrin) pred operaciju, M.J. 17 god., PHD: Ca medullare

FIGURE 6.

Calcitonin values in stimulation tests (alcohol, pentagastrine) before surgery, M.J., age 17, PHD: Ca medullare

Legenda slike 6. / Legend of picture 6.

- kalcitonin (pg/ml) / calcitonin (pg/ml) · vrijeme (min) / time (min) · DPC - normala do 50 / normal values up to 50
- ALKOHOL - alcohol · PENTAGASTRIN / pentagastrine

SLIKA 7.

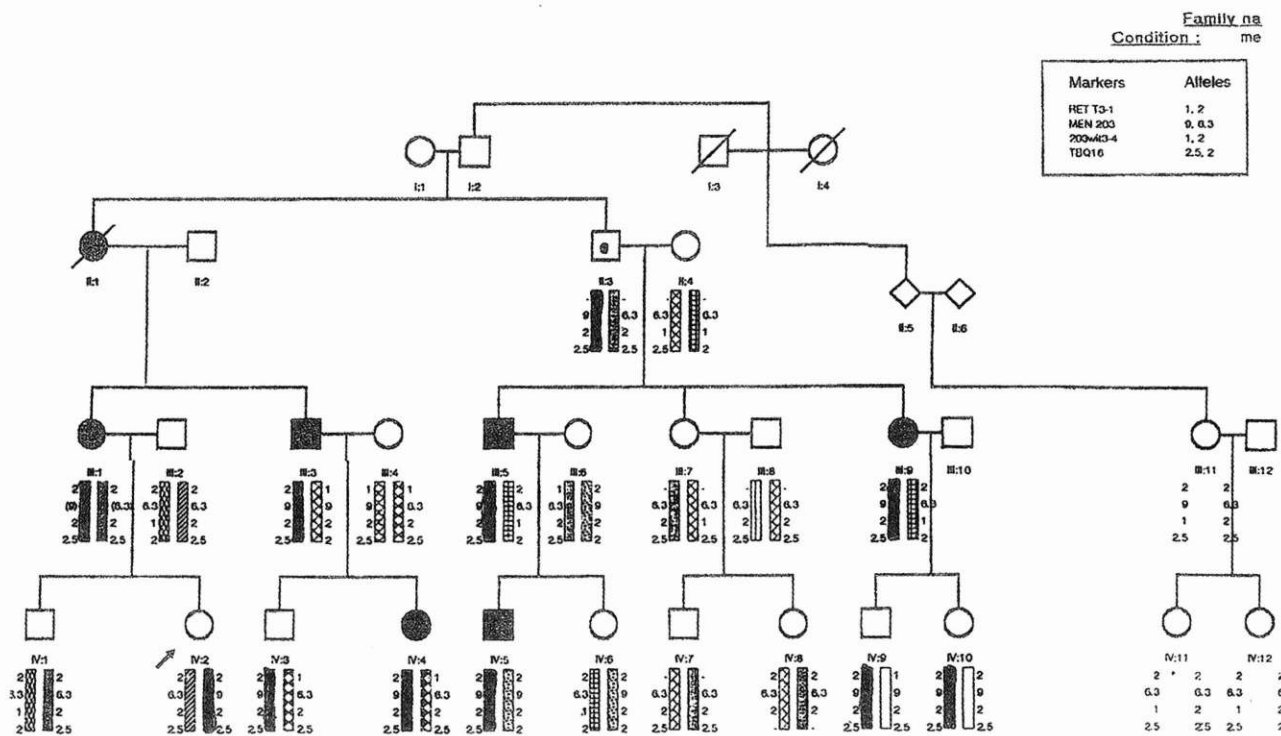
Vrijednosti kalcitonina u stimulacijskim testovima (alkohol, pentagastrin) pred operaciju, M.Ja. 16 god., PHD: Ca medullare

FIGURE 7.

Calcitonin values in stimulation tests (alcohol, pentagastrine) before surgery, M.Ja., age 16, PHD: Ca medullare

Legenda slike 6. / Legend of picture 6.

- kalcitonin (pg/ml) / calcitonin (pg/ml) · vrijeme (min) / time (min) · ALKOHOL - alcohol
- DPC - normala do 50 / normal values up to 50 · PENTAGASTRIN / pentagastrine



SLIKA 8.

Originalna tablica B.A.J. Pondera iz 1980. godine: zacrtnjeni stupići predstavljaju genetski opterećene članove porodice

FIGURE 8.

Original scheme by B.A.J. Ponder from 1989: the filled columns represent genetically burdened family members

- Brunner H, Grabner G. Subjective tolerance of pentagastrin test. *Leber Magen Darm* 1978; 8: 165-9.
- Cance WG, Wells SA Jr. Multiple endocrine neoplasia type II a. *Curr Probl Surg* 1985; 22: 1-56.
- Chong GC, Behars OH, Sizemore GW, et al. Medullary carcinoma of the thyroid gland. *Cancer* 1975; 35: 695-704.
- Clarc MB, Boyd GW, Byfield PH, Forster GV. A radioimmunoassay for human calcitonin. *Lancet* 1969; 2: 74-7.
- Cohen SL, Grahame-Smith D, McIntyre J, Wahler JG. Alcohol-stimulated calcitonin release in medullary carcinoma of the thyroid. *Lancet* 1973; 11: 1172-3.
- Colson YL, Carty SE. Medullary thyroid carcinoma. *Am J Otolaryngol* 1993; 14: 73-81.
- Drucker D. Atrial fibrillation after administration of calcium and pentagastrin. *N Engl J Med* 1981; 304: 1427-8.
- Dymling JF, Ljunberg O, Hillyard CJ, et al. Whisky: a new provocative test for calcitonin secretion. *Acta Endocrinol* 1976; 82: 500-59.
- Farndon JR, Leight GS, Dilley WG, et al. Familial medullary thyroid carcinoma without associated endocrinopathies: a distinct clinical entity. *Br J Surg* 1986; 73: 278-81.
- Gagel RF, Tashjian AH, Cummings T, et al. The clinical outcome of prospective screening for multiple endocrine neoplasia type 2a. *N Engl J Med* 1988; 318: 478-84.
- Gagel RF. Unresolved issues in the genesis and management of multiple endocrine neoplasia type 2. *Hormon Metab Res* 1997; 29: 135-7.
- Gruessner R, Rothmund M. Die multiple endokrine Neoplasie Typ II. *Dtsch Med Wschr* 1987; 112: 934-7.
- Hazard JB, Hawk WA, Crile G. Medullary (solid) carcinoma of the thyroid: A clinicopathologic entity. *J Clin Endocrinol Metab* 1959; 15: 152-61.
- Kujat CH, Mueller-Leisse CH, Falk S, et al. Diagnostik des medullaren Schilddruessenkarzinoms. *Dtsch Med Wschr* 1990; 115: 1475-9.
- Lathrop M, Nakamura Y, Cartwright P, et al. A primary genetic map of markers for human chromosome 10. *Genomics* 1988; 2: 157-64.
- Melvin A, Block MD, Jackson CE, et al. Clinical characteristics distinguishing hereditary from sporadic medullary thyroid carcinoma. *Arch Surg* 1980; 115: 142-8.
- Melvin KE, Miller HH, Tashjian AH. Early diagnosis of medullary carcinoma of the thyroid gland by means of calcitonin assay. *N Engl J Med* 1971; 285: 115-20.
- Mulligan LM, Marsh DJ, Robinson BG, et al. Genotype-phenotype correlation in multiple endocrine neoplasia type 2: report of the International RET Mutation Consortium. *J Intern Med* 1995; 238: 343-6.
- Ohta H, Yamamoto K, Endo K. A new imaging agent for medullary carcinoma of thyroid. *J Nucl Med* 1984; 25: 323-7.
- Patel MC, Patel RB, Ramanatham P, et al. Clinical evaluation of Tc-99m(V)-DMSA for imaging medullary carcinoma of the thyroid and its metastasis. *Eur J Nucl Med* 1988; 13: 507-10.
- Ponder BAJ, Coffei R, Gagee RF, et al. Risk estimation and screening in families of patients with medullary thyroid carcinoma. *Lancet* 1988; 397-400.
- Rane F. Therapie des medullaren Schilddruessenkarzinoms. *Dtsch Med Wschr* 1985; 110: 1337-9.
- Schimke RN, Hartman WH. Familial amyloid-producing

- medullary thyroid carcinoma and pheochromocytoma. A distinct genetic entity. *Ann Intern Med* 1965; 63: 31.
24. Simpson NE, Kidd K, Goodfellow PJ, et al. Assignment of multiple endocrine neoplasia type 2A to chromosome 10 by linkage. *Nature* 1987; 328: 528-30.
 25. Sipple JH. The association of pheochromocytoma with carcinoma of the thyroid gland. *Amer J Med* 1961; 31: 163-6.
 26. Smoje J, Ugrai V, Kruhonja K, et al. Ispitivanje razine kalcitonina kod članova obitelji s MEN II sindromom. *Radiol Jugoslav* 1983; 17: 589-94.
 27. Ugrai V, Smoje J, Gall D, Margetić C. Određivanje kalcitonina kao tumorskog markera kod medularnog karcinoma štitnjače uz stimulaciju alkoholom. *Radiol Jugoslav* 1983; 17: 313-17.

ZAHVALA

Zahvaljujemo dr. B.A.J. Ponderu iz Cancer research campaign human cancer genetics research group, University of Cambridge, UK, dr. M. Koršiću iz Klinike za unutarnje bolesti, KBC "Rebro", Zagreb, dr. Z. Kusiću iz Klinike za nuklearnu medicinu KB "Sestre milosrdnice", Zagreb i dr. K. Gall-Trošelj iz Zavoda za molekularnu medicinu, Institut "R. Bošković", Zagreb.

Abstract

OUR EXPERIENCE IN THE LONG-TERM FOLLOW-UP AND TREATMENT OF A FAMILY WITH MEN 2A (2) SYNDROME

Juraj Smoje, Nedeljko Topuzović, Aleksandar Rusić, Jasna Gardašanić, Branislav Krstonošić and Ivan Karnier

Osijek Clinical Hospital

The effects of early treatment of the disease were studied in a 15-year study of the members of a family with MEN 2A syndrome. Twenty members of the family were followed-up during that period. Total thyroidectomy was performed in nine

members and bilateral adrenalectomy due to pheochromocytoma in one. The mean age of operated persons was 25.1 years (16-41 year). Medullary thyroid was established in six patients and C-cell hyperplasia in three patients. A higher calcitonine level, without any evidence of metastases, has persisted in one female patient only. Calcitonine levels were measured after stimulation with pentagastrine and alcohol (vodka). It is our opinion that calcitonine stimulation with alcohol is still an appropriate and satisfying method. Any parathyroid disease has been established in none of twenty relatives.

Key words: multiple endocrine neoplasia 2A (MEN 2A)