



Jesu li bubrežne malformacije jedno od obilježja sindroma MEN2B? – prikaz bolesnika i pregled literature

Are kidney malformations an additional feature of MEN2B syndrome? – Case report and literature review

Anita Špehar Uroić¹, Nataša Rojnić Putarek², Lucija Kolega Mrkić³, Sanja Kusačić-Kuna^{4,5}, Ana Merkle Šorgić⁶,
Jadranka Sertić^{6,7}, Sanja Perić^{8,9}, Nevena Krnić^{1,10}

¹ Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb

² Odjel pedijatrije, Sørlandet Hospital HF Arendal, Norveška

³ Odjel pedijatrije, Opća bolnica Zadar, Zadar

⁴ Klinički zavod za nuklearnu medicinu i zaštitu od zračenja, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb

⁵ Katedra za nuklearnu medicinu, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb

⁶ Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb

⁷ Zavod za kemiju i biokemiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb

⁸ Klinika za očne bolesti, Odjel za dječju oftalmologiju, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb

⁹ Katedra za oftalmologiju i optometriju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb

¹⁰ Katedra za pedijatriju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb

Deskriptori

MULTIPLA ENDOKRINA NEOPLAZIJA TIP 2B

– dijagnoza, genetika;

PROTOONKOGEN RET – genetika;

MUTACIJA; BUBREG – anomalije;

MOKRAĆNI SUSTAV – anomalije;

MEDULARNI KARCINOM – dijagnoza, kirurgija;

TUMORI ŠTITNJACE – dijagnoza, kirurgija;

ŠEĆERNA BOLEST, TIP 1 – dijagnoza;

SITUS INVERSUS; FENOTIP

Descriptors

MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASIA TYPE 2B

– diagnosis, genetics;

PROTO-ONCOGENE PROTEINS C-RET – genetics;

MUTATION; KIDNEY – abnormalities;

URINARY TRACT – abnormalities;

CARCINOMA, MEDULLARY – diagnosis, surgery;

THYROID NEOPLASMS – diagnosis, surgery;

DIABETES MELLITUS, TYPE 1 – diagnosis;

SITUS INVERSUS; PHENOTYPE

Multipla endokrina neoplazija tipa 2B (MEN2B, prema engl. *multiple endocrine neoplasia type 2B*) rijedak je genetski sindrom uzrokovan mutacijama protoonkogene *RET*. Do sada je opisano 39 mutacija toga gena¹, a najčešća varijanta Met918Thr povezana je s agresivnijim tijekom bolesti. Bolest je karakterizirana pojavom medularnog karcinoma štitnjače već od najranije dobi, pojavom feokromocitoma te ekstraendokrinim manifestacijama bolesti koje obilježavaju fenotip ovih bolesnika. Hiperparatiroidizam, koji je jedno

SAŽETAK.

Sindrom multiple endokrine neoplazije 2B (MEN2B) rijetka je autosomno dominantno nasljedna bolest uzrokovana mutacijama protoonkogene *RET*. Karakteriziran je pojavom medularnog karcinoma štitnjače već od rane, nerijetko dojenačke dobi, feokromocitoma koji je najčešće obostran, sluzničkim neurimima te drugim ekstraendokrinim manifestacijama i specifičnim fenotipskim značajkama koje mogu pomoći u prepoznavanju ovih bolesnika. Prikazujemo pacijenta sa sindromom MEN2B, dijabetesom melitusom tipa 1, inverznim položajem organa te prirođenim malformacijama bubrega i mokraćnog sustava. Pregledom literature uočeno je da se malformacije mokraćnog sustava opisuju i u drugih bolesnika sa sindromom MEN2B. Prepoznata uloga gena *RET* u razvoju anomalija mokraćnog sustava čini moguću etiološku poveznicu sa sindromom MEN2B. Predlažemo da se malformacije bubrega razmotre kao jedno od obilježja sindroma MEN2B. Budući da se osobine bolesnika sa sindromom MEN2B postupno razvijaju s dobi, prepoznavanje prirođene mane, uz prve znakove ostalih fenotipskih značajki, moglo bi pomoći ranom postavljanju dijagnoze i liječenju ovih bolesnika.

SUMMARY.

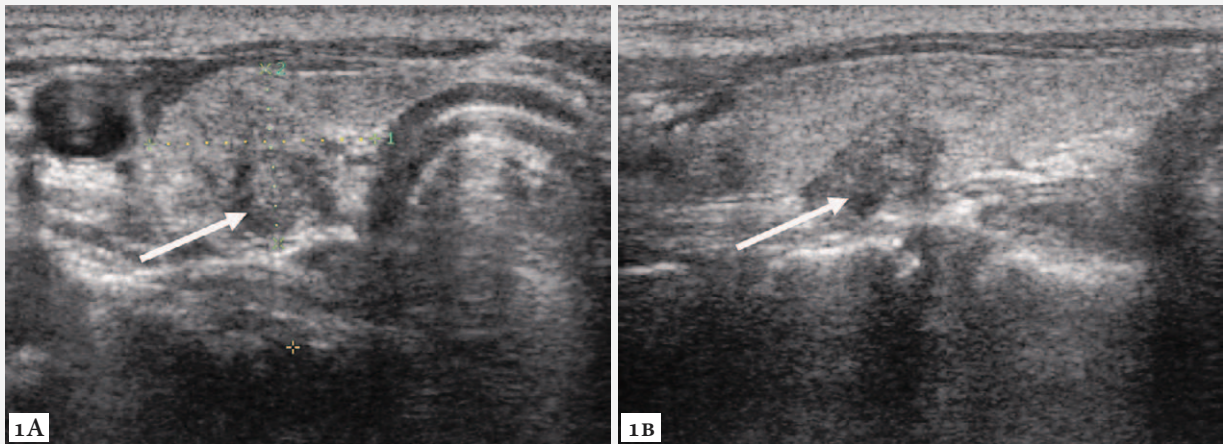
Multiple endocrine neoplasia type 2B (MEN2B) is a rare familial syndrome caused by autosomal dominant mutations in the *RET* proto-oncogene. The disease is characterized by aggressive, early-onset medullary thyroid carcinoma, pheochromocytoma, most often bilateral, and mucosal neuromas together with other distinctive extra-endocrine manifestations and phenotypic features that can help in recognizing the patients and diagnosing the disease. We present the patient with MEN2B syndrome, type 1 diabetes mellitus, situs inversus and congenital kidney and urinary tract malformation. Reviewing the literature revealed other reports on urinary tract malformations in patients suffering from MEN2B. The recognized role of *RET* gene in kidney development and urinary tract malformations suggests a possible etiological link with MEN2B syndrome. We suggest that urinary tract malformations might be a feature of MEN2B syndrome. As most of the phenotype characteristics of the syndrome develop with age, recognizing congenital malformation might help in early diagnosing and treating the patients.

od glavnih obilježja drugih oblika sindroma MEN, u ovom je obliku iznimno rijedak. Medularni karcinom štitnjače u bolesnika s MEN2B najčešće se razvija već u prvoj godini života, a obilježen je agresivnim meta-

Adresa za dopisivanje:

Prim. Anita Špehar Uroić, dr. med., <http://orcid.org/0000-0002-5663-8316>,
Klinika za pedijatriju, KBC Zagreb, Kišpatičeva 12, Zagreb;
e-pošta: anspehar@gmail.com

Primljeno 8. kolovoza 2022., prihvaćeno 3. ožujka 2023.



SLIKA 1A I 1B. ULTRAZVUČNI PRIKAZ MEDULARNOG KARCINOMA U DESNOM REŽNJU ŠTITNJAČE – HIPOEHOGENI ČVOR NERAVNIH KONTURA SA SITNIM KALCIFIKATIMA (POPREČNI I UZDUŽNI PRESJEK)
(AUTORICA: DOC. DR. SC. SANJA KUSAČIĆ KUNA)

FIGURE 1A AND 1B. ULTRASONOGRAPHIC APPEARANCE OF MEDULLARY THYROID CANCER – HYPOECHOIC, INHOMOGENEOUS, POORLY DEFINED NODE WITH CALCIFICATIONS (AUTHOR: ASSISTANT PROF. SANJA KUSACIC KUNA)

statskim tokom.² Kada rano prepoznavanje bolesti to dozvoli (dokazane mutacije unutar obitelji), tireoidektomiju je potrebno učiniti prije navršene prve godine života kako bi se spriječilo rano metastatsko širenje medularnog karcinoma.³

Nažalost, u većine bolesnika MEN2B nastaje *de novo* i dijagnoza se postavlja kasnije, obično nakon što se medularni karcinom štitnjače već proširi.⁴ Feokromocitom se javlja u oko polovice bolesnika u nešto kasnijoj životnoj dobi i uglavnom se radi o multiplim i bilateralnim tumorima.⁵ S obzirom na kasno prepoznavanje medularnog karcinoma te na relativno kasnu pojavu feokromocitoma, prepoznavanje upravo ekstraendokrinih obilježja bolesti može pružiti bolesnicima šansu za rano otkrivanje i liječenje.⁶

Od ekstraendokrinih značajki opisani su marfanoidni habitus, hipotonija, skolioza, kifoza, lordoza, miopatija, labavost zglobova, udubljeno stopalo (*pes cavus*), smanjeno suženje ili potpuni nedostatak suza, pune, zadebljane usnice, submukozni čvorići (neuromi) na unutarnjem rubu usana, višestruki neuromi sluznice, nepca ili ždrijela, neuromi kapaka i spojnice, zadebljani i antevertirani kapci, zadebljana živčana vlakna rožnice, glaukom otvorenog kuta, velike, zadebljane obrve, visoko svedeno nepce, ljevka prsa (*pectus excavatum*), gangliomatoza probavnog trakta, megakolon, divertikuloza debelog crijeva, zatvor i proljev.⁷

Prikazujemo bolesnika sa sindromom MEN2B, inverznim položajem organa, prirođenom hidronefrozom obaju bubrega, koji boluje i od dijabetesa melitusa tipa 1. Pregledom literature nastojali smo utvrditi povezanost tih entiteta. Prepoznavanje ekstraendokrinih manifestacija koje se mogu javiti u okviru sindroma

MEN2B ima važnu ulogu u ranom otkrivanju ovih bolesnika i pravovremenom liječenju.

Podatci o bolesniku su prikupljeni i rad je pripremljen u skladu s Helsinškom deklaracijom.

Prikaz bolesnika

Naš je bolesnik rođen iz trudnoće kontrolirane zbog majčinoga gestacijskog dijabetesa. Na redovitom ultrazvučnom pregledu fetusa otkriveno je obostrano proširenje mokraćovoda (megaureter), hidronefroza, dvostruki mokraćovodi i *situs inversus*. Porodaj je nastupio u terminu, porodna težina bila je 3530 g, porodna duljina 52 cm. Drugog dana života umetnute su bilateralne perkutane nefrostome. U dobi od dvije godine učinjena je gornja heminefrektomija desno zbog afunkcije i reimplantacija donjeg mokraćovoda. Redovito je praćen kod dječjeg kirurga i nefrologa. Funkcija bubrega bila je normalna, nije imao simptoma bubrežne bolesti i nije bilo potrebe za dodatnim liječenjem.

U dobi od sedam godina dijagnosticiran mu je dijabetes melitus tipa 1 koji se očitovao dijabetičkom ketoacidozom (GUK 33,7 mmol/L; pH 7,14; HCO₃ – 3,7 mmol/L, HbA1c 11,0%, ICA [antitijela na citoplazmatske antigene stanica otočica gušterače] 2,0 IIF [pozitivno], GAD [antitijela na dekarboksilazu glutaminske kiseline] negativno; IA-2 [antitijelo na tirozin-fosfatazu] 44,6 IU/ml [pozitivno]). Uvedena je terapija inzulinom. Tijekom redovnog kontrolnog pregleda, u dobi od 11,5 godina, ultrazvučnim pregledom štitnjače uočen je čvor u štitnjači, neoštro ograničen, hipoeogene heterogene strukture s vidljivim kalcifikatima, sumnjiv na malignom (slike 1a i 1b). Takav nalaz



SLIKA 2. IZGLJED PACIJENTA SA SINDROMOM MEN2B U DOBI OD 18 GODINA – EKSTRAENDOKRINE ZNAČAJKE: DEBELE, PUNE USNE SA SUBMUKOZNYM ČVORIČIMA, MARFANOIDAN HABITUS, HIPOTONIJA MUSKULATURE I HIPOTROFIJA (IZ OSOBNE ARHIVE BOLESNIKA, UZ PRISTANAK)

FIGURE 2. PATIENT WITH MEN2B SYNDROME, 18 YEARS OLD – EXTRA-ENDOCRINE FEATURES: THICK, PROMINENT LIPS WITH SUBMUCOSAL NODULES, MARFANOID HABITUS, MUSCLE WEAKNESS, AND HYPOTROPHY (FROM PATIENT'S PERSONAL COLLECTION, WITH PERMISSION)

skrenuo je pažnju na specifičan fenotip pacijenta: debele, istaknute usne sa submukoznim čvorovima, marfanoidni habitus, mišićna slabost i hipotrofija, visoko, lučno svedeno nepce (slika 2). Izgled bolesnika uz suspektan čvor u štitnjači sugerirao je postojanje medularnog karcinoma štitnjače u sklopu sindroma MEN2B.

Laboratorijska obrada (povišene koncentracije kalcitonina 117,9 pmol/l; ref. do 6 pmol/L i CEA 4,4 ng/l; ref. do 3,8 ng/L) te patohistološka analiza štitnjače i limfnih čvorova vrata nakon tiroidektomije i disekcije vrata potvrdili su metastatski medularni karcinom štitnjače. Molekularno-genetičkom analizom pronađena je patogena varijanta *RET*-protoonkogena: c.2753T> C (Met918Thr) kojom je u bolesnika potvrđen sindrom MEN2B. Nije bilo kliničkih, laboratorijskih ni radioloških znakova feokromocitoma. Dodatnom dijagnostičkom obradom u dječaka je utvrđena hiposekrecija suza (Schirmerov test 6/6 mm; norm. više od 10/10 mm), a oftalmološki pregled pokazao je promjene koje fenotipski odgovaraju ranije opisanim očnim promjenama u sklopu sindroma MEN2B (neuromi kapaka i spojnice, zadebljao antvertirani kapak, zadebljana živčana vlakna rožnice, povišen očni tlak).

Rasprava

MEN2B rijedak je sindrom multiplih neoplazmi karakteriziran ranim razvojem agresivnog karcinoma štitnjače sa sklonošću ranom razvoju metastaza koje su u većine bolesnika prisutne već prilikom prepoznavanja bolesti.²

Praćenjem serija bolesnika prepoznata je važnost rane tiroidektomije u bolesnika sa sindromom MEN2B, i to prije navršene prve godine života. Na taj način moguće je izliječiti 83% bolesnika s medularnim karcinomom štitnjače⁸, no to je moguće samo kada se bolest na temelju obiteljske anamneze i molekularno-genetske dijagnostike rano prepozna. U oko polovice bolesnika razvijaju se feokromocitomi obostrano, no obično u ranoj mladenačkoj dobi, do 28. godine života, te je dijagnoza sindroma MEN2B na temelju prepoznavanja feokromocitoma izrazito kasna i povezana s lošom prognozom. Opisivani bolesnici imali su najmanje jedno ekstraendokrino obilježje, a više od polovice njih imalo je marfanoidan tjelesni habitus, gastrointestinalne znakove i neurome sluznice.⁸

Smatramo da bi upravo ekstraendokrini klinički znakovi trebali upozoriti kliničare na potencijalnu dijagnozu ove bolesti te ih je stoga važno prepoznati i definirati. Dosadašnje spoznaje jasno pokazuju da klinička prezentacija sindroma započinje već pri rođenju i da bi poboljšana edukacija svih zdravstvenih radnika o ekstraendokrinim znakovima bolesti trebala dovesti do ranije dijagnoze i poboljšati ishode liječenja.⁴

Koliko nam je poznato, nema izvještaja o povezanosti sindroma MEN2B i dijabetesa tipa 1 ili obrnutog položaja visceralnih organa. Međutim, postoje izvješća o povezanosti gena *RET* s malformacijama bubrega, kao i opisi bubrežnih anomalija u bolesnika sa sindromom MEN2B.^{8–12} U životinjskim modelima opisano je da signalni kompleks *RET*-tirozin-kinaze ima važnu ulogu u razvoju bubrega, mokraćovoda, perifernog i gastrointestinalnog (splanhničnog) živčanog sustava. Miševi s mutacijom *RET*-signalnog sustava nisu razvijali bubrege te bi ugibali pri rođenju.⁹

U miševa poremećaji *RET*-signalnog kompleksa rezultiraju malformacijama mokraćnog sustava koje uključuju bubrežnu agenezu, hipoplaziju, displaziju, ektopične bubrege, ektopične uretere, megaureter, dvostruki kanalni sustav i vezikoureteralni refluks.¹⁰ Patološka ekspresija ili odsutnost *RET*-signalnog puta također rezultira neuspjehom spajanja distalnog uretera s mokraćnim mjehurom tijekom embrionalnog razvoja i uzrokuje oštećenja donjega mokraćnog sustava.¹¹ Kod mrtvorodenih fetusa ili novorođenčadi s agenezom bubrega opisana je mutacija *RET*-signalnog puta^{9,12,13}, što sugerira ulogu *RET*-signalnog puta u razvoju bubrega i u ljudi.

Chatterjee i suradnici su uočili da 5% od 120 nasumično odabranih nesrodnih bolesnika s anomalijama

mokraćnog sustava nose inače mutacija GDNF (prema engl. *glial cell line-derived neurotrophic factor*)/RET-signalnog kompleksa. Prisutnost sličnih mutacija u njihovim prethodnim izvješćima o rezultatima istraživanja GDNF/RET-signalnog kompleksa u miševa, uz ranije navedeno, daje snažan dokaz važnosti spomenutoga signalnog puta u razvoju anomalija mokraćnog sustava i kriptorhizma u ljudi.¹⁰

Povezanost mutacija *RET*-protoonkogeni i malformacija mokraćnog sustava opisana je i u bolesnika sa sindromom MEN2A. Wood i suradnici opisali su novorođenče majke koja boluje od sindroma MEN2A sa multicističnim displastičnim desnim bubregom i dvostrukim ureterom s lijeve strane. U spomenutog novorođenčeta je također utvrđena mutacija *RET* gena.¹³

Castinetti i suradnici⁸ opisali su kliničke značajke u 345 bolesnika sa sindromom MEN2B, od kojih je čak 13% imalo bubrežne anomalije (atrofija bubrega, cistična bolest bubrega, hidronefroza i inkontinencija).

Naš bolesnik ima anomaliju spojivu s ranije prepoznatom ulogom gena *RET* u razvoju bubrega. Stoga smatramo da bi mutacija protoonkogeni *RET* koja je utvrđena u našeg bolesnika mogla imati ulogu i u razvoju njegove bubrežne bolesti.

Uvažavajući prepoznatu ulogu protoonkogeni *RET* u razvoju bubrega te pojavu malformacija bubrega u bolesnika s dokazanim sindromom MEN2B, predlažemo da se malformacije bubrega uvažavaju kao jedna od manifestacija sindroma MEN2B. Kako se radi o prirođenoj bolesti, smatramo da bi prepoznavanje bubrežnih anomalija u djeteta s drugim ekstraendokrinim znakom moglo pomoći ranijoj dijagnozi sindroma MEN2B i pravodobnom liječenju.

INFORMACIJE O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

DOPRINOS AUTORA

KONCEPCIJA ILI NACRT RADA: AŠU, LKM

PRIKUPLJANJE, ANALIZA I INTERPRETACIJA PODATAKA: AŠU, NRP, SKK, AMŠ, SP, NK

PISANJE PRVE VERZIJE RADA: AŠU, LKM

KRITIČKA REVIZIJA: AŠU, NRP, SKK, AMŠ, JS, SP, NK

LITERATURA

- Figlioli G, Landi S, Romei C, Elisei R, Gemignani F. Medullary thyroid carcinoma (MTC) and RET proto-oncogene: mutation spectrum in the familial cases and a meta-analysis of studies on the sporadic form. *Mutat Res.* 2013;752:36–44.
- Waguespack SG, Rich TA, Perrier ND, Jimenez C, Cote GJ. Management of medullary thyroid carcinoma and MEN2 syndromes in childhood. *Nat Rev Endocrinol.* 2011;7:596–607.
- Brauckhoff M, Machens A, Hess S, Lorenz K, Gimm O, Brauckhoff K i sur. Premonitory symptoms preceding metastatic medullary thyroid cancer in MEN 2B: An exploratory analysis. *Surgery.* 2008;144:1044–50.
- Brauckhoff M, Machens A, Lorenz K, Bjørø T, Varhaug JE, Dralle H. Surgical curability of medullary thyroid cancer in multiple endocrine neoplasia 2B: a changing perspective. *Ann Surg.* 2014;259:800–6.
- Thosani S, Ayala-Ramirez M, Palmer L, Hu MI, Rich T, Gagel RF i sur. The characterization of pheochromocytoma and its impact on overall survival in multiple endocrine neoplasia type 2. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:E1813–9.
- Eng C, Clayton D, Schuffenecker I, Lenoir G, Cote G, Gagel RF i sur. The relationship between specific RET proto-oncogene mutations and disease phenotype in multiple endocrine neoplasia type 2. International RET mutation consortium analysis. *JAMA.* 1996;276:1575–9.
- O'Riordain DS, O'Brien T, Crotty TB, Gharib H, Grant CS, van Heerden JA. Multiple endocrine neoplasia type 2B: more than an endocrine disorder. *Surgery.* 1995;118:936–42.
- Castinetti F, Waguespack SG, Machens A, Uchino S, Hasse-Lazar K, Sanso G i sur. Natural history, treatment, and long-term follow up of patients with multiple endocrine neoplasia type 2B: an international, multicentre, retrospective study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7:213–220.
- Davis TK, Hoshi M, Jain S. To bud or not to bud: the RET perspective in CAKUT. *Pediatr Nephrol.* 2014;29:597–608.
- Chatterjee R, Ramos E, Hoffman M, VanWinkle J, Martin DR, Davis TK i sur. Traditional and targeted exome sequencing reveals common, rare and novel functional deleterious variants in RET-signaling complex in a cohort of living US patients with urinary tract malformations. *Hum Genet.* 2012;131:1725–38.
- Batourina E, Choi C, Paragas N, Bello N, Hensle T, Costantini FD i sur. Distal ureter morphogenesis depends on epithelial cell remodeling mediated by vitamin A and Ret. *Nat Genet.* 2002;32:109–15.
- Jeanpierre C, Macé G, Parisot M, Morinière V, Pawtowsky A, Benabou M i sur. RET and GDNF mutations are rare in fetuses with renal agenesis or other severe kidney development defects. *J Med Genet.* 2011;48:497–504.
- Wood OR, Else T, Sampson MG. Unique association of multiple endocrine neoplasia 2A and congenital anomalies of the kidney and urinary tract in a child with a RET mutation. *Brit Med J Case Rep.* 2019;12:e229904.