

Arvelige endokrine tumorsykdommer

Sammendrag

Bakgrunn. Artikkelen omhandler arvelige endokrine tumorsykdommer.

Materiale og metode. Den er basert på nyere internasjonal litteratur ved søk på Medline og på forfatterens egne erfaringer.

Resultater og fortolkning. Flere endokrine tumorsykdommer viser seg å være forårsaket av nedarvede genfeil. Dette omfatter multipel endokrin neoplasia (MEN), familiære ikke-MEN-neoplasier, von Hippel-Lindaus sykdom og en rekke tilfeller av tilsynelatende sporadisk, ikke-syndromalt medullært thyreoideakarsinom, feokromocytom og paragangliom. Sykdommene er sjeldne, men fordi arvegangen er dominant med høy penetrans, vil påvisning av nedarvet genfeil og kartlegging av familiene ofte føre til at flere familiemedlemmer med høy sykdomsrisiko kan identifiseres. Identifisering av mutasjonsbærere gjør det mulig å behandle komponenter av disse sykdommene på et tidlig og helbredelig stadium. Samtidig kan familiemedlemmer som ikke er bærere, ekskluderes fra systematiske kontroller. DNA-diagnostikk for disse sykdommene utføres i Norge.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

> Se også side 2916

Benigne og maligne tumorer oppstår ofte i hormonproduserende kjertler. I tillegg til lokale tumoreffekter kan hormonproduksjon i tumor forårsake kliniske symptomer. En rekke endokrine tumorer er familiære, og de siste 10–15 årene er sykdomsgenene for mange av disse sykdommene kartlagt (1). Det har også vist seg at en del pasienter med tilsynelatende sporadisk tumorsykdom har tilsvarende nedarvede genfeil. Dette har åpnet for forbedret diagnostikk og behandling av pasienter og bærere, og har også medført at familiemedlemmer som ikke har arvet genfeilene kan ekskluderes fra kontroller. Den nye diagnostikken kan skape etiske dilemmaer, og genetisk veiledning er en viktig del av oppfølgingen.

De endokrine tumorsykdommene kan deles inn i sporadiske og arvelige former. Typisk for de arvelige formene er at tumorene er multiple og at det skjer tumorutvikling i flere endokrine organer. I artikkelen presenteres de vanligste tumortypene og syndromene.

Feokromocytom

Feokromocytom er en neuroendokrin tumor som oppstår fra kromaffine celler (2). I den kliniske hverdagen kalles ofte katekolaminproduserende svulster for feokromocytomer, mens ikke-produserende tumorer benevnes paragangliomer. Feokromocytomene er oftest lokalisert i binyremargen, men kan være ekstraadrenale. Paragangliomer er oftest lokalisert på halsen eller i retroperitoneum. Det finnes relativt få rapporter om insidens og prevalens av feokromocytomer. Undersøkelser fra en rekke land tyder på at insidensen ligger på omkring to per 100 000 innbyggere, men det er store variasjoner (3). Forekomsten varierer trolig mellom ulike befolkningsgrupper, bl.a. avhengig av frekvensen av arvelige former for feokromocytom (4). I autopsimaterialer finner man feokromocytom langt hyppigere (5). Trolig dør en del personer av et ikke-erkjent feokromocytom, men dette er lite undersøkt.

Klinisk presentasjon og forløp

De typiske kliniske symptomer og funn ved feokromocytom er anfallsvis hodepine, svetting, hjertebank og angst. Andre symptomer og funn er hypertoni (intermitterende eller vedvarende), tremor, kvalme, dyspné, parestesier, bryst- og magesmerter, obstipasjon, og diabetes mellitus (2). Den kliniske presentasjon varierer mye fra pasient til pasient,

noe som reflekterer ulikheter i tumors størrelser og syntese av katekolaminer. Dette gjør at feokromocytom er en relativt vanlig differensialdiagnose. De arvelige formene er fordelt på følgende sykdommer: multipel endokrin neoplasia type 2 (MEN2), von Hippel-Lindaus sykdom (VHL), og nevrofibromatose type 1 von Recklinghausen (tab 1). I tillegg forekommer familier med tilsynelatende isolert familiært feokromocytom (4). Foruten positiv familieanamnese er tidlig debutalder, ekstraadrenal lokalisasjon og multiple tumorer tegn på arvelig sykdom. Dessuten vil andre manifestasjoner av MEN2, von Hippel-Lindaus sykdom og von Recklinghausens sykdom bidra til å sette en på sporet av riktig diagnose (4).

Ideelt sett stilles først feokromocytomdiagnosen biokjemisk, deretter utføres bildediagnostikk. Laboratoriediagnostikken hviler på påvisning av forhøyede nivåer av katekolaminer i urin eller plasma. Mest benyttet er måling av noradrenalin og adrenalin i døgnurin. Nivåer over tre ganger øvre referansegrense regnes som sikkert patologisk. Imidlertid viser det seg at måling av plasma-normetanefrin (metabolitt av noradrenalin) og plasma-metanefrin (metabolitt av adrenalin) er en mer sensitiv og spesifikk metode for å påvise feokromocytom (6). Analysen er også mer praktisk fordi man gjør måling i plasma og ikke i døgnurin. Svulster hos personer med mutasjoner i de ulike genene synes også å ha noe ulikt hormonmønster. Typisk har feokromocytom ved MEN2 en isolert forhøyet adrenalinsek-

Hovedbudskap

- Multipel endokrin neoplasia type 1 og 2, von Hippel-Lindaus sykdom og arvelig medullært thyreoideakarsinom, feokromocytom og paragangliom hører til de vanligste arvelige endokrine tumorsykdommene
- Sykdommene skyldes mutasjoner i protoonkogener (familiær medullær thyreoideacancer og MEN2) og tumorsuppressorgener (de øvrige), og arvegangen er dominat med høy penetrans
- Genene er identifisert og DNA-diagnostikk er tilgjengelig. Trolig vil oppsporing av genbærere forebygge morbiditet og mortalitet

Eystein S. Husebye

eystein.husebye@helse-bergen.no
Endokrinologisk seksjon
Medisinsk avdeling
Haukeland Universitetssjukehus
5021 Bergen

Jan Erik Varhaug

Endokrinkirurgisk seksjon
Kirurgisk avdeling
Haukeland Universitetssjukehus

Ketil Heimdal

Avdeling for medisinsk genetikk
Rikshospitalet-Radiumhospitalet

Tabell 1 Endokrine tumorsyndromer

Sykdom	Forkorting	Gen	Laboratorium ¹	Typiske kjennetegn
Familiært medullært thyreoideakarsinom	FMTC	RET	Haukeland Universitets-sjukehus, Aker universitetssykehus	Debut i ung alder
Multipel endokrin neoplasi type 2A	MEN2A	RET	Haukeland Universitets-sjukehus, Aker universitetssykehus	Medullær thyreoideacancer hos barn og ungdom (95 %). Bilaterale feokromocytomer (50 %) og primær hyperparatyreoidisme (30 %) hos unge, med affeksjon av flere kjertler
Multipel endokrin neoplasi type 2B	MEN2B	RET	Haukeland Universitets-sjukehus, Aker universitetssykehus	Som 2A, men mer aggressiv medullært thyreoideakarsinom (MTC). Aldri primær hyperparatyreoidisme (PHPT). Marfanoid habitus og nevrinomer i mucosa
Multipel endokrin neoplasi type 1	MEN1	MEN1	Haukeland Universitets-sjukehus, Aker universitetssykehus	Primær hyperparatyreoidisme (95 %) med affeksjon av mange kjertler i ung alder. Hypofysetumor hos 30–50 %, endokrin pancreastumor hos 40–80 % (gastrinom, insulinom, «non-functioning»)
Von Hippel-Lindaus sykdom	VHL	VHL	Haukeland Universitets-sjukehus, Rikshospitalet-Radiumhospitalet, St. Olavs Hospital	Hemangioblastomer i sentralnervesystemet, inkludert retina hos 40–70 %, cyste og karsinom i nyre hos 25–60 %, multiple feokromocytomer hos 10–20 %, pankreastumorer hos 35–70 %, epididymale cystadenomer hos 25–60 %
Arvelig feokromocytom/paragangliom		SDHB, SDHD, SDHC	Haukeland Universitets-sjukehus, Rikshospitalet-Radiumhospitalet, St. Olavs Hospital	Feokromocytom og paragangliom med tidlig debut. Maligne feokromocytomer ved SDHB
Nevrofibromatose von Recklinghausen		NF1	Utlandet	Café-au-lait-flekker

¹ Status per februar 2005

resjon initialt, mens tumorene ved ekstraadrenale feokromocytom typisk har isolert forhøyelse av noradrenalinproduksjonen (6). Prøvetakingen bør suppleres med måling av kromogranin A (CgA) i plasma, en neuroendokrin tumormarkør (7).

For å lokalisere tumor benyttes vanligvis CT, eventuelt MR der feokromocytom gir et forsterket signal i T2-vektede bilder. [¹³¹I]-meta-iodo-benzylguanidin (MIBG) scintigrafi benyttes av mange rutinemessig preoperativt for å se etter flere tumorer eller metastaser (2).

Arvelig feokromocytom og paragangliom

Nylig publiserte undersøkelser tyder på at arvelig feokromocytom er betydelig vanligere (ca. 25 % av tilfellene) enn tidligere antatt, selv om familieanamnesen er negativ (4). Den høye frekvensen som her ble rapportert, kan delvis bero på flere store familier med arvelig feokromocytom i det undersøkte området. Nylig fant man at arvelige paragangliomer var knyttet til mutasjoner i det mitokondrielle enzymet suksinatdehydrogenase (SDH), en komponent av respirasjonskjedens kompleks II. Mutasjoner i tre av enzymets fire subenheter (SDHB, SDHD og sjeldnere SDHC) er assosiert med arvelig feokromocytom og paragangliom (8–10). På basis av kliniske manifestasjoner og genetikk er paragangliomene delt i fire undergrupper (11). De fleste pasientene har mutasjoner i SDHB eller SDHD (4, 11). Debut i ung alder, multiple feokromocytomer eller

paragangliomer og ekstraadrenale lokalisasjoner er faktorer som peker mot SDH-mutasjoner (11). Ved SDHB-mutasjon har om lag 30 % malign tumor (11, 12), mens man hittil ikke har rapportert maligne svulster hos pasienter med SDHD-mutasjoner (11). Arvegangen i familier med SDHD-mutasjon er spesiell. SDHD-genet er gjenstand for «maternal imprinting» som innebærer at det bare er arv av mutert gen fra far som gir sykdom hos avkommet. Er mor mutasjonsbærer, får ikke barna sykdom, men kan selv bli bærere. Sønner, men ikke døtre, vil i neste omgang kunne gi sykdommen videre til sine barn. Kjennskap til type mutasjon vil således ha implikasjoner både for den kliniske håndteringen og oppfølgingen av pasienten og familien (tab 2).

Det er foreløpig uklart hvor høy andelen arvelig feokromocytom og paragangliom er i Norge og hvilken fordeling som forekommer mellom mutasjoner i de seks (foreløpig) aktuelle genene (tab 1). Dette er under kartlegging i en pågående studie ved St. Olavs Hospital og Haukeland Universitetssjukehus. DNA-diagnostikk blir i dag tilbudt feokromocytompasienter i tilfeller der det er positiv familieanamnese eller kliniske eller laboratoriemessige funn som gir mistanke om arvelige tumorsyndromer. Det er viktig å merke seg at normalt funn ved rutinemessig genanalyse ikke utelukker arvelig sykdom. Man bør derfor diskutere eventuell videre genanalyse med laboratoriet dersom det er kliniske eller genetiske holdepunkter for arvelig sykdom.

Multipel endokrin neoplasi

Ved multipel endokrin neoplasi (MEN) foreligger neuroendokrine svulster i flere organer, gjerne med multiple tumorer i hvert organ (13). Mange av svulstene er godartede, men hvert syndrom har en malign komponent som bestemmer morbiditet og mortalitet. Denne typen neoplasi diagnostiseres svært sjelden, og bare få familier er diagnostisert i Norge. MEN1, MEN2A og MEN2B er alle dominanter arvelige med nær hundre prosent penetrans (risiko for sykdom) hos familiemedlemmene som har arvet mutasjonen. Mutasjonene kan påvises ved DNA-analyse, og profylaktisk operasjon kan være aktuelt for å hindre utvikling av den maligne og livsforkortende komponenten.

MEN1 (OMIM +131100)

MEN1-diagnosen stilles ved forekomst av to av de følgende tre komponentene: primær hyperparatyreoidisme (PHPT), endokrin pancreastumor og hypofysetumor (13). Primær hyperparatyreoidisme er den vanligste komponenten, og den som ofte debuterer først. Mer enn 95 % av pasientene har denne tilstanden (hyperplasi eller multiple adenomer). Opptil 80 % har øycellepancreastumor (ofte multiple gastrinomer, men også insulinomer, glukagonomer og ikke-hormonproduserende tumorer). Hypofyseadenom ses hos 30–50 % av pasientene og prolaktinom er vanligst (14). En rekke andre manifestasjoner ses hos pasientene, blant annet hudmanifestasjoner som angiofibromer, lipomer og kollagenomer (13). Det er ofte stor

Tabell 2 Ulikheter mellom arvelige feokromocytomer med mutasjoner i suksinat dehydrogenase (SDH) subenhetene B og D (11, 12)

Karakteristika	Arvelig feokromocytom med SDHD-mutasjon	Arvelig feokromocytom med SDHB-mutasjon
Debutalder	30 år	30 år
Malignitetspotensial	Aldri malign	Ofte malign
Andre maligniteter	Nei	Ja
Lokalisasjon	Oftere multiple	Oftere ekstraadrenal
Maternal «imprinting»	Ja	Nei

variasjon i sykdomsbildet mellom de ulike affiserte familiemedlemmene i hver enkelt familie.

MEN1 skyldes mutasjoner i MEN1-genet. Dette er tumorsuppressorgen (1, 13) som koder for proteinet menin. Risiko for klinisk sykdom er høy (over 95 %) hos personer med en kimbanemutasjon. Det er påvist en rekke ulike mutasjoner i MEN1-genet som årsak til MEN1. Mistanke om MEN1 foreligger hos pasienter med primær hyperparatyroidisme med debut for 40 års alder. Likeledes bør man ha MEN1 i tankene ved hissige ulussykdom, hypoglykemi og ved hypofysetumorer. Anamnese inkludert familieanamnese er viktig. Pancreas- og duodenalsvulstene (oftest gastrinomer) medfører stor malignitetsrisiko med tidlig metastasering.

Mutasjonene i MEN1-genet er ved MEN1 spredt ut over hele genet. For hver nye familie må DNA-sekvensen i genets 19 kodende eksoner analyseres (1). Analyser av MEN1-genet gjøres derfor etter at en nøye klinisk kartlegging, inkludert familieanamnese, er utført. Når en mutasjon først er kjent, er diagnostikk av andre familiemedlemmer enkelt. Selv om debut av kliniske manifestasjoner ved MEN1 er beskrevet helt ned i barnealder (15), er dette sjeldent forekommende. De fleste vil derfor starte kontroll av mutasjonsbærere ved 16 års alder, med tidligere start i familier der sykdommen debuterer ekstremt tidlig. Familiene må informeres om at manifestasjoner kan opp- tre tidligere.

De enkelte komponentene i MEN1-syndromet diagnostiseres ved hjelp av biokjemiske markører supplert med bildediagnostikk. Primær hyperparatyroidisme diagnostiseres ved å påvise forhøyet s-kalsiumnivå kombinert med forhøyet PTH-nivå. Symptomgivende urolithiasis forekommer hos ca. en tredel av dem som har primær hyperparatyroidisme. Derfor bør unge personer med urolithiasis utredes med tanke på denne tilstanden. Andre familiære former er det sjeldne hyperparatyroidisme-kjeveturorsyndromet (HPT-JT) som skyldes mutasjoner i HRP2-genet (1), og familiær hyperkalsemi med hypokalsuri (FHH) som skyldes mutasjoner i kalsiumsensorgenet (1).

Utredningen av hypofysetumorer ved MEN1 følger de samme retningslinjer som for isolerte hypofysesvulster (14). De endokrine pancreastumorene, som er vanskeligst

å påvise og behandle, utredes ved å påvise forhøyede konsentrasjoner av neuroendokrine tumormarkører kombinert med bildediagnostikk (CT, MR, oktreotidscintigrafi eller endoskopisk ultralyd) (13).

Ved kirurgisk behandling av primær hyperparatyroidisme bør alle parathyreoideakjertlene eksplorerer. Kjertlene er ofte forstørret i ulik grad, og det er en fordel å vurdere radikaliteten med peroperative s-PTH-målinger. Det er rapportert overtallige og abberante parathyreoideakjertler hos ca. 20 % av MEN-pasienter med primær hyperparatyroidisme. Kirurgisk utføres subtotal paratyroidektomi (fjerning av ca. 3½ glandel), eller total paratyroidektomi med implantasjon av parathyreoideavev i underarmsmuskulatur. Residivrisikoen er høy og verdiene for kalsium og PTH følges årlig (16).

Hypofysetumorene behandles slik som isolerte hypofysetumorer. Som gruppe er hypofysetumorene ved MEN1 større og har et mer aggressivt vekstmønster enn de tilsvarende isolerte hypofysesvulstene (14).

Kirurgisk behandling av pancreassvulstene må overveies. Ved persisterende hormonoverproduksjon kan symptomene behandles effektivt medikamentelt (somatostatinanaloger, protonpumpehemmere). Insulinomer må ofte opereres for å behandle hypoglykemi. Residivrisikoen er høy.

MEN2 og familiær medullær thyreoideacancer

MEN2 (OMIM 171400) defineres klinisk som tilstedeværelsen av to av de tre hovedkomponentene medullær thyreoideacancer, feokromocytom og primær hyperparatyroidisme (13, 17). Ved MEN2A ses alle disse komponentene, mens den sjeldnere MEN2B mangler primær hyperparatyroidisme. Til gjengjeld har MEN2B-pasientene marfanoid habitus og mukosale nevrinomer som gjør fenotypen typisk. Ved familiær medullær thyreoideacancer (FMT) mangler de øvrige komponentene i MEN2-syndromet. Alle disse sykdommene skyldes mutasjoner i protoonkogenet RET, som koder for en tyrosinkinasereseptor, der aktiverende mutasjoner gir hyperplasi og neoplasmeutvikling (1). Inaktiverende mutasjoner i samme gen gir opphav til Hirschsprungs sykdom, og det er vist at RET er viktig for migrasjon av neuroendokrine celler (1).

MEN2A

Medullært thyreoideakarsinom (MTC), som forekommer hos nesten alle, er den manifestasjon som vanligvis debuterer først. Den er syndromets eneste maligne manifestasjon og avgjørende for personens levetidsutsikter (18, 19). Feokromocytomer forekommer hos knapt halvparten og er ofte multiple, men nesten alltid benigne. Cirka 25 % har primær hyperparatyroidisme (hyperplasier eller adenomer). I thyreoidea foreligger C-celle-hyperplasi og multiple medullære thyreoideakarsinomer (13). Dersom diagnosen stilles klinisk ved tumor på halsen, foreligger det gjerne lymfeknutemetastaser allerede. Nivået av s-kalsitonin basalt og etter stimulering med pentagastrin og kalsium intravenøst kan avsløre diagnosen på et tidlig stadium.

Feokromocytomene debuterer vanligvis senere enn medullært thyreoideakarsinom, men kan være den først erkjente komponenten (4). Feokromocytomene er ofte bilaterale og multiple og utvikler seg fra en diffus hyperplastisk binyremarg. I tidlige stadier av feokromocytomutviklingen finner man ofte en isolert forhøyelse av u-adrenalin eller p-metanefrin (6). Ved biokjemisk diagnose er det indisert å utføre CT/MR binyrer.

Det er relativt få mutasjoner i RET-genet som er vanlige ved MEN2, nesten alle er lokalisert i ekson 10 og 11. Familiær medullær thyreoideacancer har i hovedsak andre mutasjoner i RET enn dem man ser ved MEN2, men også disse er fordelt på få eksoner (1). Alle med medullært thyreoideakarsinom anbefales å få sekvensert de aktuelle eksone- ne av RET siden 25 % av alle slike karsinomer er familiære (20). Friske mutasjonsbærere er i Norge blitt anbefalt profylaktisk tyreoidektomi, de fleste i førskolealder. Kunnskap om de ulike mutasjonenes fenotyper med hensyn til debutalder, alvorlighetsgrad, gjør at man kan justere alder for profylaktisk tyreoidektomi etter hvilken mutasjon som foreligger (18). Genotypen kan også si noe om hvilke neoplasmer som kan forventes hos individer i en familie. For eksempel er den hyppigst forekommende mutasjonen ved MEN2A (kodon 634) assosiert med funn av alle de tre hovedkomponentene.

MEN2B

Dette er det sjeldneste av de tre MEN-syndromene som drøftes her. I type 2B inngår medullær thyreoideacancer som hovedproblem, dessuten feokromocytomer samt multiple nevrinomer i slimhinner og marfanoid kroppsbygning. MEN2B har ikke primær hyperparatyroidisme (1, 13). Medullært thyreoideakarsinom utvikler seg svært tidlig og har et mer aggressivt forløp enn ved MEN2A. Internasjonalt anbefales derfor profylaktisk tyreoidektomi så snart diagnosen er stilt (i første leveår). Nesten alle (95 %) med MEN2B har den samme mutasjonen (M918T) i RET-genet. Da fenotypen

er alvorlig og typisk og DNA-diagnostikken enkel, kan alle hvor det foreligger mistanke om MEN2B undersøkes med DNA-analyse. Påvist mutasjon vil gi utvikling av medullært thyreoideakarsinom hos nesten alle.

Behandling av MEN2

Behandling for klinisk medullært thyreoideakarsinom, ved både familiær medullært thyreoideacancer, MEN2A OG MEN2B er total tyreoidektomi og lymfeknutetoilette i sentrale halsfelt, oftest også i laterale halsfelt og øvre mediastinum. Omfanget av lymfeknutetoilette ved profylaktisk kirurgi vurderes ut fra alder og hvilken RET-mutasjon som foreligger (18). Parathyreoideakjertlene må vurderes spesielt nøye med tanke på lokalisasjon og patologi. Etter tyreoidektomi gis tyroksin i substitusjonsdose uten TSH-suppresjon. Kalsitonin, CEA og CgA brukes som markører for persisterende sykdom og residiv.

Feokromocytomene ved MEN2A og MEN2B er ofte bilaterale og multiple. «Binyrebarksparende» reseksjon av svulstene eller ensidig operasjon ved unilateral tumor kan hos noen være et (initialt) alternativ til total adrenalektomi (21). Oftest kan laparoskopisk teknikk benyttes. Utvikling av nye tumorer er vanlig etter binyresporende kirurgi. Oppfølgingen av MEN2-pasienter er livslang.

Primær hyperparatyroidisme ved MEN2A er vanligvis mild og prinsippene for kirurgisk behandling er som ved MEN1.

Von Hippel-Lindaus sykdom

Von Hippel-Lindaus sykdom (VHL, OMIM #193300) er en alvorlig, arvelig multiorgan-sykdom med hemangioblastomer i sentralnervesystemet, særlig retina, cerebellum og medulla spinalis, feokromocytom, multiple klarcellede karsinomer i nyrer, cyster og/eller endokrine svulster i pancreas, epididymale cystadenomer og svulster i de endolymfatiske sekkene i det indre øret (22). Sykdommen skyldes nedarvede mutasjoner i VHL-genet som er et tumorsuppressorgen. De cellulære effektene er ikke kjent i detalj, men man vet at defekter i VHL aktiverer hypoksiinduserbare faktorer (HIF) noe som igjen fører til angiogenese og utvikling av svært vaskulerte svulster. VHL deles i undergrupper på klinisk grunnlag (22), og inndelingen korrelerer med genotypen til en viss grad. Mutasjoner i VHL som gir et ikke-funksjonelt protein, gir ofte hemangioblastomer og nyrekarsinom, mens mindre genforandringer disponerer for feokromocytom. Renale cyster og tumorer, feokromocytomer og angiomer forekommer i om lag to tredeler av mutasjonsbærerne. Klinisk diagnose stilles ofte i 20-årene, mens øyeforandringene kan påvises hos symptomfrie mutasjonsbærere helt ned i førskolealder. Feokromocytomene er ofte multiple, kan sitte ekstraadrenalt og debuterer ofte i tenårene (4).

Angiomene i retina fører ubehandlet ofte til blindhet, men kan oftest laserbehandles med godt resultat. Behandlingen av feokromocytomer ved VHL er som for de andre arvelige formene. Manifestasjoner i sentralnervesystemet behandles som ved ikke-arvelig sykdom. Nyrekarsinomene skal behandles konservativt da pasientene har multiple (opptil 600) bilaterale tumorer. Utenlandske sentre med stor erfaring anbefaler en vente-og-se-holdning inntil største nyretumor er 3 cm før man utfører nyresporende operasjon for lengst mulig å unngå å fjerne begge nyrer hos pasienten (23). For oppfølging av symptomfrie mutasjonsbærere vil de fleste sentre anbefale kontroller fra førskolealder hos øyeleger med spesiell erfaring i tilstanden, endokrinologisk kontroll fra tidlige tenår og kontroll for nyrecancer fra 20–30 års alder. Det er ingen enighet om hvilken nytte pasientene har av regelmessig overvåking av sentralnervesystemet da det er kjent at en del hemangioblastomer i sentralnervesystemet forblir asymptomatiske.

Konklusjon

De omtalte arvelige endokrine tumorsykdommene er hver for seg sjeldne. Den enkelte pasient frembyr ofte et komplekst bilde med manifestasjoner som skal utredes og behandles ved flere spesialavdelinger. Behandlingen av arvelig sykdom er ofte annerledes enn behandlingen av tilsvarende sporadisk tumorsykdom. Alle leger som ser pasienter med mistenkt endokrin sykdom, bør oppta en grundig familieanamnese og eventuelt starte utredningen med henblikk på å påvise syndromene. Detaljert utredning og behandling bør sentraliseres til regionsykehus med spesiell interesse for og erfaring med sykdomsgruppene. Ved forfatterens sykehus blir pasientgruppene tatt hånd om av tverrfaglige team som inkluderer leger fra de behandelende avdelinger og genetikere.

Ved påvist eller mistenkt arvelig sykdom henvises familiene til genetisk veiledning. Familiemedlemmer som etter genetisk utredning (eventuelt inkludert gentesting) har forhøyet risiko, tilbys kontroll med henblikk på tidlig diagnostikk og helbredende behandling. Den genetiske veiledningen er spesielt utfordrende ved disse tilstandene, ikke minst fordi den potensielt inkluderer gentesting av mindreårige (som ikke kan gi ordinært informert samtykke til testing). Det er ikke dokumentert at slik oppfølging har effekt, og heller ikke full enighet, verken nasjonalt eller internasjonalt, om nøyaktig hvilke opplegg som bør tilbys. De aktuelle fagmiljøene (Norsk Nevroendokrin Tumorgruppe og Norsk Gruppe for Arvelig kreft) er derfor i dialog for å avklare hvilke retningslinjer som skal anbefales i Norge fremover.

Manuskriptet ble godkjent 5.8. 2005.

Litteratur

- Marx SJ, Simonds WF. Hereditary hormone excess: genes, molecular pathways, and syndromes. *Endocr Rev* 2005; 5: 615–61.
- Bravo EL, Tagle R. Pheochromocytoma: state-of-the-art and future prospects. *Endocr Rev* 2003; 24: 539–53.
- Stenstrom G, Svardsudd K. Pheochromocytoma in Sweden 1958–1981. An analysis of the National Cancer Registry Data. *Acta Med Scand* 1986; 220: 225–32.
- Neumann HP, Bausch B, McWhinney SR et al. Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. *N Engl J Med* 2002; 346: 1459–66.
- Sutton MG, Sheps SG, Lie JT. Prevalence of clinically unsuspected pheochromocytoma. Review of a 50-year autopsy series. *Mayo Clin Proc* 1981; 56: 354–60.
- Lenders JW, Pacak K, Walther MM et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *JAMA* 2002; 287: 1427–34.
- Syversen U, Heide LS, Waldum HL. Kromogranin A i blod – en nyttig tumormarkør. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1997; 117: 3810–1.
- Baysal BE, Ferrell RE, Willett-Brozick JE et al. Mutations in SDHD, a mitochondrial complex II gene, in hereditary paraganglioma. *Science* 2000; 287: 848–51.
- Astuti D, Latif F, Dallol A et al. Gene mutations in the succinate dehydrogenase subunit SDHB cause susceptibility to familial pheochromocytoma and to familial paraganglioma. *Am J Hum Genet* 2001; 69: 49–54.
- Niemann S, Muller U. Mutations in SDHC cause autosomal dominant paraganglioma, type 3. *Nat Genet* 2000; 26: 268–70.
- Neumann HP, Pawlu C, Peczkowska M et al. Distinct clinical features of paraganglioma syndromes associated with SDHB and SDHD gene mutations. *Jama* 2004; 292: 943–51.
- Gimenez-Roqueplo AP, Favier J, Rustin P et al. Mutations in the SDHB gene are associated with extra-adrenal and/or malignant pheochromocytomas. *Cancer Res* 2003; 63: 5615–21.
- Brandi ML, Gagel RF, Angelini A et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5658–71.
- Verges B, Bourelle 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: 457–65.
- Rix M, Hertel NT, Nielsen FC et al. Cushing's disease in childhood as the first manifestation of multiple endocrine neoplasia syndrome type 1. *Eur J Endocrinol* 2004; 151: 709–15.
- Carling T, Udelsman R. Parathyroid surgery in familial hyperparathyroid disorders. *J Intern Med* 2005; 257: 27–37.
- Gertner ME, Kebebew E. Multiple endocrine neoplasia type 2. *Curr Treat Options Oncol* 2004; 5: 315–25.
- Machens A, Niccoli-Sire P, Hoegel J et al. Early malignant progression of hereditary medullary thyroid cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 1517–25.
- Leboulleux S, Baudin E, Travaglini JP et al. Medullary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 61: 299–310.
- Høie J, Heimdal K, Nesland JM et al. Profylaktisk tyreoidektomi hos bærere av mutasjoner i RET-onkogenet. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2000; 120: 3249–52.
- Yip L, Lee JE, Shapiro SE et al. Surgical management of hereditary pheochromocytoma. *J Am Coll Surg* 2004; 198: 525–35.
- Lonser RR, Glenn GM, Walther M et al. von Hippel-Lindau disease. *Lancet* 2003; 361: 2059–67.
- Duffey BG, Choyke PL, Glenn G et al. The relationship between renal tumor size and metastases in patients with von Hippel-Lindau disease. *J Urol* 2004; 172: 63–5.