



Multiple endokrine Neoplasie-Syndrome

Daniel Kaemmerer¹, Merten Hommann¹, Richard P. Baum² und Dieter Hörsch³

Zentrum für Neuroendokrine Tumore, ENETS Center of Excellence, Bad Berka und

¹Klinik für Allgemeine Chirurgie und Viszeralchirurgie, Bad Berka, ²Klinik für Molekulare Radiotherapie und

³Klinik für Innere Medizin/Gastroenterologie und Endokrinologie, Zentralklinik Bad Berka

Multiple endokrine Neoplasie (MEN)-Syndrome werden durch das Auftreten von Tumoren in mindestens zwei endokrinen Organen definiert. Die MEN-Syndrome werden in MEN1, MEN2A, MEN2B und MEN4 unterschieden. Den unterschiedlichen MEN-Syndromen liegt eine autosomal dominante Keimbahnmutation zugrunde, die zu typischen Syndromen führt. Hereditäre Syndrome, die nur zu endokrinen Tumoren in einem Organ führen, gelten nicht als MEN. MEN-ähnliche endokrine Tumorsyndrome wie die von-Hippel-Lindau-Erkrankung, die Neurofibromatose oder der Carney-Komplex ähneln den MEN, werden diesen aber nicht zugerechnet. Pathogenetisch liegt ein enger Zusammenhang zwischen sporadischen und hereditären (neuro)endokrinen Neoplasien vor.

Ein multiples endokrines Neoplasie (MEN)-Syndrom liegt vor, wenn in mindestens zwei endokrinen Organen Tumore entstehen. Diese Tumore können benigne oder maligne sein. Damit verbunden ist eine Prädisposition für Neoplasien in nicht endokrinen Organen. Die MEN-Syndrome werden in einen Typ 1, Typ 2A, Typ 2B und Typ 4 unterschieden mit jeweils einer autosomal dominanten genetischen Keimbahnmutation und typischen Syndromen. Hereditäre Syndrome, die nur für einen Tumortyp disponieren, z. B. Hyperparathyreoidismus (HPT) beim Hyperparathyreoidismus-Kiefertumorsyndrom (HPT-JT) oder medulläre Schilddrüsenkarzinome (MTC) beim Cowden-Syndrom werden nicht als MEN bezeichnet, wie auch hereditäre Syndrome mit multiplen endokrinen Neoplasien in einem Organ, wie beim familiären HPT oder dem familiären isolierten Paragangliomasyndrom.

Beim MEN1-Syndrom handelt es sich häufig um endokrine Tumoren der Nebenschilddrüsen, der Hypophyse und des Pankreas. Leittumor des MEN2-Syndroms ist das medulläre Schilddrüsenkarzinom (MTC). MEN2A, MEN2B und familiäres me-

dulläres Schilddrüsenkarzinom unterscheiden sich in ihrem Genotyp und Tumorpräferenz. HPT kommt nur bei MEN2A vor, Phäochromozytome bei MEN2A und MEN2B während das MTC der einzige Tumortyp des FMTC ist. Der Phänotyp des MEN4 ähnelt dem des MEN1, allerdings liegt ein anderer Genotyp vor. MEN2B wurde auch als MEN3 designiert, allerdings ist diese Bezeichnung nicht mehr zeitgemäß.

Die von Hippel-Lindau-Erkrankung und der Carney-Komplex sind zwei mit MEN-ähnlichen endokrinen Tumoren einhergehenden und autosomal dominant vererbten Syndromen, werden jedoch nicht dem MEN-Komplex zugeordnet. Auch das McCune-Albright-Syndrom ähnelt phänotypisch der MEN-Erkrankung ist jedoch keine Keimbahnmutation sondern ein genetisches Mosaik einer aktivierenden Mutation der alpha-Untereinheit des Gs des G-Protein-gekoppelten Rezeptors. Pathogenetisch besteht ein enger Zusammenhang zwischen sporadischen (neuro)endokrinen Neoplasien und hereditären endokrinen Neoplasien. Zahlreiche Gene, die zu endokrinen Neoplasien prä-

disponieren sind auch bei der Pathogenese sporadischer (neuro)endokriner Neoplasien beteiligt. Andererseits kommen bisher nicht genau charakterisierte Keimbahnmutation bei sporadischen neuroendokrinen Neoplasien des Pankreas in hoher Zahl vor [1–7].

Multiple endokrine Neoplasie Typ 1 (MEN1)

Das MEN1-Syndrom ist selten mit einer Prävalenz von 1:10.000 bis 1:100.000. Es wird in einer autosomal dominanten Form mit hoher Penetranz vererbt. Ungefähr 10 % aller Fälle sind Neumutationen. Das MEN1-Syndrom besteht aus mehr als 20 verschiedenen endokrinen und nicht-endokrinen Tumortypen in wechselnder Zusammensetzung. MEN1 ist durch eine Hyperplasie/Neoplasie der Nebenschilddrüsen, Hypophyse und der endokrinen Zellen des Pankreas gekennzeichnet. Der HPT ist das endokrinologische Leitsymptom der MEN1 und tritt bei 90 % der Patienten zwischen dem 20. und 25. Lebensjahr auf. Bis zum 50. Lebensjahr liegt die Penetranz des HPT bei 100 %. Pankreatische neuroendokrine Neoplasien treten bei 60 % und Hypophysenadenome bei 40 % der Patienten auf. Dane-



ben prädisponiert das MEN1 für viele weitere endokrine, neuroendokrine und nicht-endokrine Tumortypen [1–3] (► Abb. 1).

Hyperparathyreoidismus (HPT) bei MEN1

Der HPT in MEN1-Patienten ist normalerweise mild und langsam progressiv, kann jedoch bereits sehr früh Auswirkungen auf die Knochendichte haben. Die Ursache des HPT bei MEN1-Patienten ist eine Hyperplasie aller Nebenschilddrüsen, auch wenn sich die Größe der Nebenschilddrüsen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung stark unterscheiden kann. Der Beginn des HPT bei Patienten mit MEN1 ist früher als beim sporadischen HPT und durch die Hyperplasie aller Nebenschilddrüsen gekennzeichnet im Gegensatz zu solitären Nebenschilddrüsenadenomen beim sporadischen HPT. Zusätzliche ektop liegende Nebenschilddrüsen sind bei MEN1-Patienten häufig, sodass eine sorgfältige Exploration des Halses und eine Thymektomie bei der Operation eines HPT bei MEN1-Patienten empfohlen werden. Ob eine komplette oder partielle Parathyreodektomie mit intraoperative Parathormonbestimmung bei MEN1-Patienten durchgeführt werden soll, ist kontrovers. Generell wird jedoch eine komplette Resektion aller Nebenschilddrüsen mit anschließender Autotransplantation einer halben Nebenschilddrüse in den Unterarm empfohlen, sodass bei erneutem HPT eine Verkleinerung des Autotransplantats in Lokalanästhesie durchgeführt werden kann. Ein persistierender Hypoparathyreoidismus bei Funktionsausfall des Autotransplantats kann mittlerweile substituiert werden [1, 2].

Pankreatische neuroendokrine Neoplasien

Die häufigste pankreatische neuroendokrine Neoplasie ist das Gastri-

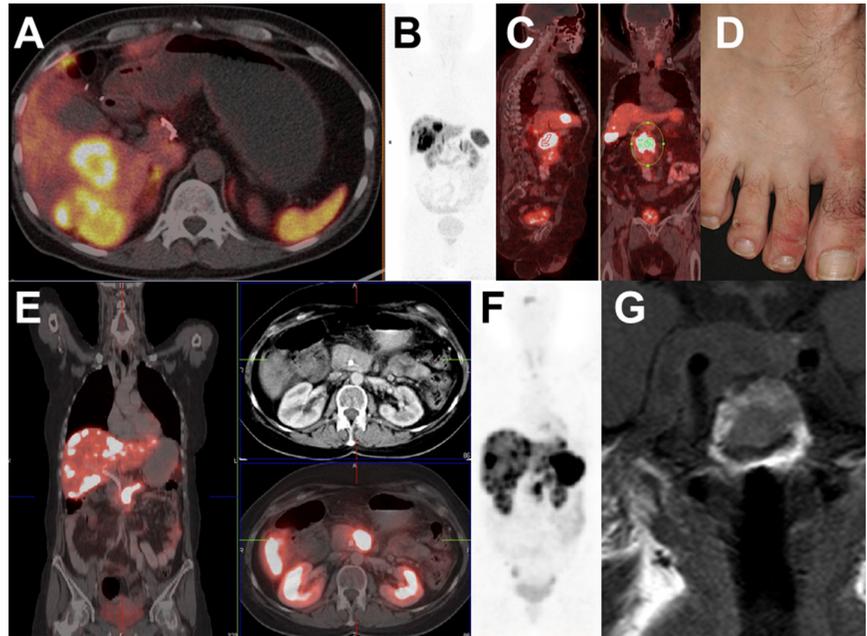


Abb. 1: Patienten mit MEN1-Syndrom. (A, B) Patient mit nicht symptomatischen Glukagonom mit Progress der hepatischen Metastasen nach Resektion des Primärtumors im Somatostatinrezeptor PET/C mit ^{68}Ga Gallium DOTATOC. Milder primärer Hyperparathyreoidismus ohne Therapieindikation und kleines Prolaktinom, das stabil unter einer Therapie mit einem Dopaminagonisten ist. (C) Patient mit symptomatischen Glukagonom. Darstellung der hepatisch metastasierten pankreatischen neuroendokrinen Neoplasie im Somatostatinrezeptor PET/C mit ^{68}Ga Gallium DOTATOC. (D) Nekrotolytisches migratorisches Exanthem der Akren bei Glukagonom. (E, F) Patientin mit nicht funktioneller pankreatische neuroendokriner Neoplasie im Somatostatinrezeptor PET/C mit ^{68}Ga Gallium DOTATOC. Erkennbar ist das große Hypophysenadenom im PET/CT (F) und im MRT der Sella (G).

nom, welches bei ungefähr 40 % der MEN1-Patienten als multiple kleine Adenome vorzugsweise im Duodenum vorkommt. Die klinische Manifestation des Gastrinom ist das Zollinger-Ellison-Syndrom mit Ulcerationen im oberen GI-Trakt, Refluxösophagitis, Schmerzen, Gewichtsverlust und Diarrhoe. Ungefähr ein Drittel aller Gastrinome sind MEN1-assoziiert und weniger als 5 % aller Insulinome. Andere pankreatische neuroendokrine Neoplasien bei MEN1 sind nicht funktionelle neuroendokrine Neoplasien, VIPome, Glucagonome, Somatostatine und PPome. Die Funktionalität der pankreatischen neuroendokrinen Neoplasien bei MEN1 kann multipel sein. Nicht funktionelle pankreatische neuroendokrine Neoplasien kommen bei etwas mehr als 50 % der Patienten mit MEN1 vor. MEN1-Patienten mit klei-

nen nonfunktionellen pankreatischen Neoplasien (< 2 cm) haben perspektivisch die gleiche Lebenserwartung wie MEN1-Patienten ohne pankreatische Tumoren und können daher überwacht werden. Eine Größe von mehr als 2 cm, ein Tumorprogress von 0,5 cm/Jahr bzw. eine neu aufgetretene Metastasierung sind Indikationen zur OP. Weitere OP-Indikationen sind funktionelle Aktivität oder rasches Wachstum kleinerer pankreatischer neuroendokriner Neoplasien. In Abhängigkeit von der Größe und Lage der Tumore sind minimal-invasive Vorgehen zu favorisieren [1–4].

Hypophysenadenome

Mikro- und Makroadenome der Hypophyse sind häufig bei Patienten mit MEN1. Diese Adenome sind häufig funktionell aktiv, meistens als Prolaktinom. Seltener treten



ACTH-produzierende Adenome, die zu einem Morbus Cushing führen oder Akromegalie induzierende Adenome mit autonomer Sekretion von Wachstumshormon auf. Ein Cushing-Syndrom bei einer MEN1-Erkrankung ist in der Regel hypophysär bedingt und nicht durch eine ektope ACTH-Produktion. Hypophysenadenome bei MEN1 sind normalerweise solitär und können mehr als ein Hormon sezernieren [1, 2].

Nebennierenadenome

Nebennierenadenome treten in ungefähr 18 % der MEN1-Patienten auf und können als funktionell aktive, non-funktionelle Adenome oder als Hyperplasie auftreten. Die Inzidenz von Nebennierenkarzinomen ist bei MEN1 etwas erhöht [1, 2].

Neuroendokrine Neoplasien (ehemals Karzinoide)

Neuroendokrine Neoplasien außerhalb des Pankreas sind bei MEN1 häufig. Neuroendokrine Neoplasien der Lunge treten bei Frauen häufiger auf und neuroendokrine Neoplasien des Thymus bei Männern. Neuroendokrine Neoplasien des Magens bei Hypergastrinämie – durch ein Zollinger-Ellison-Syndrom – führen zu Typ II neuroendokrinen Tumoren des Magens [1, 2].

Andere Neoplasien und Hauterscheinungen

Faziale Angiofibrome, Kollagenome und Lipome sind häufige Hauterkrankungen bei MEN1. Das frühere Auftreten von Brustkrebs ist bei Frauen mit MEN1 um das relative Risiko von 2,2–2,8 erhöht. Adenome und Karzinome der Schilddrüse werden häufig bei MEN1-Patienten diagnostiziert, scheinen jedoch nicht häufiger als in der normalen Bevölkerung vorzukommen. Meningeome und Ependyome sind bei MEN1 etwas häufiger als in der nicht betroffenen Bevölkerung [1, 2].

MEN1-Genlokus und -Genprodukt

Der MEN-Genlokus befindet sich auf dem langen Arm von Chromosom 11 (11q13). Das Genprodukt Menin ist ein Tumorsuppressor. Mehr als 300 verschiedene MEN1-Genmutationen wurden bisher beschrieben. Diese Genmutationen verteilen sich über das gesamte Genom einschließlich der Promoterregion und der Intronsequenzen ohne Schwerpunkte. Mutationen der Intronsequenzen betreffen ungefähr 20 % aller Genmutationen. 70 % aller Mutationen sind Nonsense- oder Frameshift-Mutationen, die zu einer Verkürzung des Genproduktes führen. Bei 20 % aller Patienten mit klinischem MEN1-Syndrom kann keine Mutation im MEN1-Gen gefunden werden. Die Penetranz des MEN1 liegt mit 20 Jahren bei 50 % und mit 40 Jahren bei 95 %. Eine Korrelation zwischen Genotyp und Phänotyp konnte bisher nicht identifiziert werden. Damit können in Individuen der betroffenen Familien mit gleichem Gendefekt unterschiedliche Phänotypen auftreten. Es gibt jedoch MEN1-Varianten mit einer typischen Verteilung der endokrinen Tumoren wie MEN1-Burin oder der familiäre isolierte HPT, dem eine milde MEN1-Mutation zugrunde liegt und außer dem HPT zu keinen anderen endokrinen Tumoren führt. Endokrine oder neuroendokrine Neoplasien bei MEN1 weisen einen *loss of heterozygosity* in dem durch die Mutation nicht betroffenen Chromosom des nicht betroffenen Elternteils. Das Genprodukt Menin ist ein nukleäres Scaffold-Protein, das in der Histonmodifikation und der epigenetischen Regulation beteiligt ist. Menin wirkt als Tumorsuppressor.

Bei Patienten mit einer familiären isolierten HPT ohne Mutationen im MEN1-Gen wurden kürzlich aktivierende Mutationen in *Carcinoma-*

bryonic Antigen Gene Family Member 2 (GCM2) nachgewiesen, einem Transkriptionsfaktor ohne bekannte Beziehung zum Menin-Signaltransduktionsweg. Inaktivierende Mutation des GCM2-Gens wurden bei Patienten mit familiären Hypoparathyreoidismus nachgewiesen [1–3].

Multiple endokrine Neoplasie Typ 2 (MEN2)

Multiple endokrine Neoplasie-Syndrome Typ 2 (MEN2) sind seltene Endokrinopathien, die durch Tumore der Schilddrüse, der Nebennieren und der Nebenschilddrüsen charakterisiert sind. Die MEN2-Syndrome kommen in zwei unterschiedlichen Phänotypen vor, dem MEN2A mit 95 % und dem MEN2B mit nur 5 % aller MEN2-Erkrankungen. Das MEN2A-Syndrom hat eine Inzidenz von 1:2 Millionen und das MEN2B eine Inzidenz von 1:39 Millionen. Fast alle Patienten mit MEN2A haben eine C-Zell-Hyperplasie oder ein medulläres Schilddrüsenkarzinom, ungefähr 50 % ein Phäochromozytom und 20–30 % einen HPT. MEN2B-Patienten entwickeln früh und zu 100 % eine C-Zell-Hyperplasie oder ein medulläres Schilddrüsenkarzinom, 30–50 % haben ein Phäochromozytom. Mit dem MEN2B verbunden sind ein marfanoider Habitus und mukosale Neurome. Ein HPT ist selten.

MEN2A und MEN2B werden autosomal dominant vererbt mit einer Penetranz von 100 %. Klinisch erkennbare Syndrome entstehen jedoch nur bei 60–70 %. Ungefähr ein Viertel aller Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom haben ein MEN2-Syndrom. Das Auftreten von zwei medullären Schilddrüsenkarzinomen in einer Familie sollte eine genetische Untersuchung zur Folge haben. Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom und einer negativen Familien-



anamnese haben zu 3–7 % eine *de novo* Keimbahnveränderung und bis zu 23 % aller Patienten mit einem Phäochromozytom (meistens MEN2 oder VHL). Das MEN2A-Syndrom kommt in vier Varianten vor: dem klassischen MEN2A, dem MEN2A mit kutanem Lichen amy-

loidosus, dem MEN2A mit Morbus Hirschsprung und dem familiären medullären Schilddrüsenkarzinom (FMTC). Das FMTC wird nicht mehr als eigenständige Erkrankung betrachtet, sondern dem MEN2A-Syndrom zugeordnet, da auch Patienten mit FMTC im Verlauf der Er-

krankung Phäochromozytome oder einen HPT entwickeln können [1, 5] (► Abb. 2 und 3).

MEN2-Genlokus und -Phänotyp

Mutationen des *rearranged during transfection* (RET)-Protoonkogen verursachen die MEN2-Syndrome. Im Gegensatz zu MEN1 existiert eine deutliche Korrelation zwischen Genotyp und Phänotyp. Das RET Protoonkogen befindet sich auf dem Zentromer des Chromosoms 10 (10q11-2). Das Genprodukt ist eine transmembranöse Rezeptor-Tyrosinkinase mit einer langen extrazellulären Domäne, einer einzigen transmembranären Region und zwei intrazellulären Tyrosinkinase-Domänen. Die Liganden des RET-Protoonkogens sind Mitglieder der *glial-derived neurotropic factor* (GDNF)-Familie. Nach Ligandenbindung phosphoryliert der intrazelluläre Anteil des Rezeptors und aktiviert intrazelluläre Signaltransduktionskaskaden. Die RET-Rezeptor-tyrosinkinase scheint für die Embryonalentwicklung von Zellen der Neuralleiste wichtig zu sein. Beim Erwachsenen ist eine Funktion nicht bekannt.

Das MEN2-Syndrom wird in der Regel durch aktivierende Mutationen im RET-Protoonkogen verursacht, die zu einer konstitutiven Aktivierung der Rezeptortyrosinkinase führen. Dabei entstehen durch die verschiedenen Mutationen unterschiedliche Aktivierungslevel der Rezeptortyrosinkinase, die die unterschiedliche klinische Ausprägung des Phänotyps erklären. Bei einigen Patienten mit MEN2B und FMTC sind auch Mutationen außerhalb des RET-Protoonkogens bekannt, die zu einer Aktivierung der Rezeptortyrosinkinase führen. Inaktivierende Mutationen des RET-Protoonkogens wurden bei Patienten mit der Hirschsprung-Erkrankung nachgewiesen.

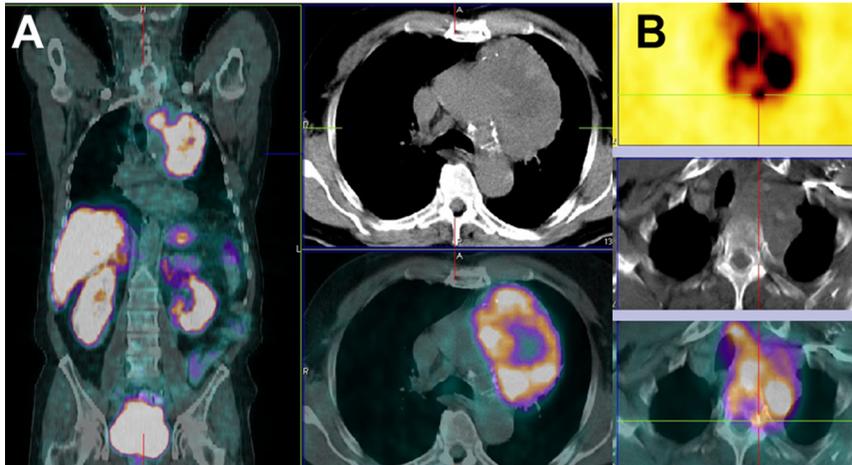


Abb. 2: Patient mit MEN2A und thorakalem Rezidiv des medullären Schilddrüsenkarzinoms im Somatostatinrezeptor PET/C mit ^{68}Ga Gallium DOTATOC (A) und ^{18}F DOPA PET/CT (B) mit Infiltration der BWS.

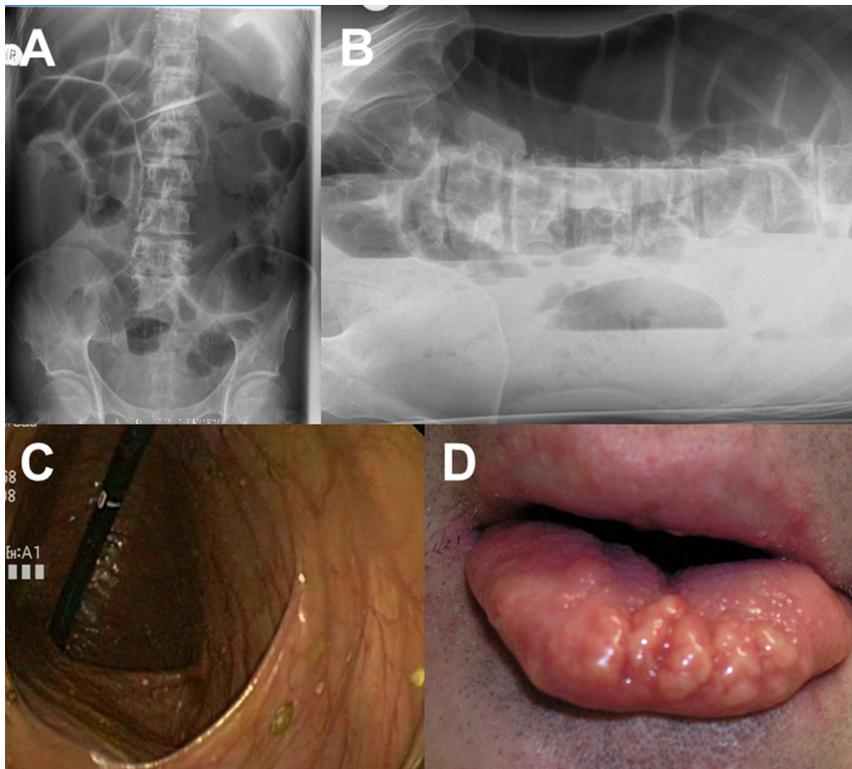


Abb. 3: Patient mit MEN2B. Megacolon durch enterale Gangliomatose in der Abdomenaufnahme ap (A), in Linksseitenlage (B) sowie der Coloskopie (C). (D) Mukosale Neurinome der Zunge.



Patienten mit MEN2A und Hirschsprung-Erkrankung haben Punktmutationen in Codons im Exon 10, die zu einer Janus-Aktivierung des *RET*-Protoonkogens führen mit einer simultanen Aktivierung und Inaktivierung, die zwar zu einer neoplastischen Transformation von C-Zellen führen kann, aber nicht für eine trophische Wirkung am neuronalen Plexus ausreicht. Patienten mit MEN2B haben typischerweise eine aktivierende Mutation in der intrazellulären Kinasedomäne des *RET*-Protoonkogens. Die klinische Klassifikation der bekannten Mutationen des *RET*-Protoonkogens wurden zu Leitlinien zusammengefasst, die das Risiko vor allem der Entwicklung eines medullären Schilddrüsenkarzinoms zwischen moderatem (Level A und B) bis zu sehr hohem Risiko (Level D) einteilen – mit entsprechenden Empfehlungen des Zeitpunktes der prophylaktischen Thyreoidektomie und dem Management der chronischen Erkrankung. MEN2B-Patienten mit Codon-918-Mutationen des *RET*-Protoonkogens haben dabei das höchste Risiko.

Die klinische Präsentation ist zwischen den verschiedenen Syndromen unterschiedlich. Nahezu 100 % der Patienten mit MEN2A haben ein medulläres Schilddrüsenkarzinom oder eine C-Zell-Hyperplasie. Phäochromozytome treten bei 50 % auf und 20–30 % haben einen HPT. Einige Patienten mit MEN2A haben eine Hirschsprung-Erkrankung, die dem MEN2A-Syndrom vorausgehen kann. Patienten mit MEN2B haben eine 100%ige Inzidenz für ein medulläres Schilddrüsenkarzinom oder eine C-Zell-Hyperplasie und zu 30–50 % ein Phäochromozytom, während ein HPT selten ist. Ein marfanoider Habitus mit hyperflexiblen Gelenken ist charakteristisch sowie mukosale Neurome der Augenlider, der Zunge und der Lippen. Im Gas-

trointestinaltrakt treten Ganglioneurome mit abnormer gastrointestinaler Motilität auf, die zu Obstipation und neurogenen Blasenmotilitätsstörungen führen können [1, 5].

Medulläres Schilddrüsenkarzinom

Das medulläre Schilddrüsenkarzinom tritt bei Patienten mit MEN2A in der 2. bis 3. Lebensdekade viel früher auf als das sporadische medulläre Schilddrüsenkarzinom. Es ist relativ indolent, kann aber frühzeitig metastasieren. Das Überleben ist etwas besser als bei Patienten mit einem sporadischen medullären Schilddrüsenkarzinom. Allerdings kann bei einigen Patienten mit MEN2A das medulläre Schilddrüsenkarzinom einen aggressiven Verlauf nehmen. Bei Patienten mit FMTC tritt das medulläre Schilddrüsenkarzinom in der Regel in der 4.–5. Lebensdekade auf, ist sehr indolent und wenig aggressiv mit wenigen durch das medulläre Schilddrüsenkarzinom verursachten Todesfällen. Bei Patienten mit MEN2B tritt das medulläre Schilddrüsenkarzinom in der ersten und zweiten Lebensdekade auf, z. T. in den ersten Lebensjahren. Es ist aggressiver als das medulläre Schilddrüsenkarzinom bei MEN2A und FMTC, metastasiert früh und kann zu Todesfällen in jungem Alter führen. Eine komplette Thyreoidektomie sollte so früh wie möglich nach der Diagnose eines MEN2B-Syndroms durchgeführt werden. Allerdings ist die Diagnosestellung trotz der typischen mukosalen Neurome und des marfanoiden Habitus oft verspätet und wird erst im Erwachsenenalter gestellt. Diese Verspätung der Diagnosestellung kann daher kommen, dass die meisten Fälle mit MEN2B-Syndrom Neumutationen aufweisen. Das Problem liegt darin, dass die ersten Symptome, die bei einem MEN2B-Syndrom auftreten nicht endokrine Erkrankungen wie die

intestinale Gangioneuromatose oder Fehlbildungen sind. Patienten mit einem als sporadisch eingestuftem medullärem Schilddrüsenkarzinom haben zu 6–11 % eine Keimbahnmutation im *RET*-Gen. Tumormarker für das medulläre Schilddrüsenkarzinom sind Calcitonin und CEA. Medulläre Schilddrüsenkarzinome können mittels Calcitoninbestimmung gescreent werden. Der früher verwendete Stimulationstest ist nicht mehr erhältlich und obsolet. Mittlerweile existieren geschlechterspezifische Cut-Offs. In Zweifelfällen kann der Anstieg des Calcitonins ein Indikator für ein medulläres Schilddrüsenkarzinom sein [1, 5].

Phäochromozytom

Das Phäochromozytom bei MEN2 entwickelt sich in der Regel später als das medulläre Schilddrüsenkarzinom und wird meistens in der 4.–5. Lebensdekade diagnostiziert. Das Phäochromozytom bei MEN2 ist oft bilateral und multipel aber selten maligne. Das Verhältnis zwischen Noradrenalin und Adrenalin ist niedriger bei den genetisch prä-determinierten Formen des Phäochromozytoms als bei den sporadischen. Frühe Symptome des Phäochromozytoms sind Palpitationen, Kopfschmerzen und Angstzustände. Eine hypertensive Krise kann auch bei nicht-symptomatischen Patienten durch eine Geburt oder eine Operation ausgelöst werden. Daher sollte ein Screening für ein Phäochromozytom bei allen MEN2-Patienten vor einer Thyreoidektomie oder einer anderen Operation sowie bei Frauen mit Kinderwunsch durchgeführt werden. Ein Screening für ein Phäochromozytom ist bei allen MEN2-Patienten in den höchsten Risikoklassen D und C mit 11 Jahren und bei allen anderen mit 16 Jahren angebracht. Das biochemische Screening beinhaltet die Bestimmung von Adrenalin, Noradrenalin und Vanillinmandelsäure im



Abb. 4: Patientin mit MEN4 und Rezidiv eines Gastrinoms nach kompletter Pankreasresektion. Z.n. Subtotaler Resektion von 3 ½ Nebenschilddrüsen bei primären Hyperparathyreoidismus. Kein Hinweis für ein Hypophysenadenom. Die Patientin hatte auch ein Mammakarzinom, das kurativ reseziert wurde. (A, B): Somatostatinrezeptor PET/C mit ⁶⁸Gallium DOTATOC.

Urin sowie Metanephrin und Normetanephrin im Plasma [1, 5].

Primärer

Hyperparathyreoidismus (pHPT)

Ein pHPT tritt bei 20–30 % der Patienten mit einer MEN2-Erkrankung auf und wird oft zusammen mit dem medullären Schilddrüsenkarzinom diagnostiziert. Wie bei dem MEN1-Syndrom ist pHPT bei MEN2-Syndromen oft multiple Nebenschilddrüsen. Patienten mit MEN2B entwickeln selten einen pHPT. Das biochemische Screening für einen pHPT beinhaltet die Bestimmung von Calcium, Albumin, ionisierendem Calcium, intaktem Parathormon und der Calciumausscheidung im Urin, die für die Diagnose eines pHPT erhöht sein muss [1, 5].

Kutaner Lichen amyloides

Der kutane Lichen amyloides ist eine seltene Hauterkrankung, die durch juckende lichenoidale Papeln gekennzeichnet ist, die bei sporadischen Fällen hauptsächlich prätibial vorkommen. Der kutane Lichen amyloides kann mit dem MEN2A-Syndrom assoziiert sein und tritt dann hauptsächlich in der Interska-

pulären und skapulären Region auf. Diese Erkrankung tritt in einem mittleren Alter von 20 Jahren auf und ist mit einer Codon-634-Mutation assoziiert. Phäochromozytome und der pHPT treten mit einer ähnlichen Frequenz auf wie bei dem klassischen MEN2A [1, 5].

Morbus Hirschsprung – Megacolon congenitum

Der Morbus Hirschsprung oder das Megacolon congenitum ist eine Aganglionose des Colons und tritt kurz nach der Geburt auf. Patienten mit einer Mutation im Exon 10 des *RET*-Protoonkogens sollten auf ein MEN2A-Syndrom getestet werden. Im Gegenzug sollten alle Patienten mit einem MEN2A-Syndrom, einer Exon10-Mutation im *RET*-Protoonkogen auf einen Morbus Hirschsprung getestet werden [1, 5].

Multiple endokrine Neoplasie Typ 4 (MEN4)

In einer niederländischen Kohorte von Patienten mit MEN1-Syndrom wiesen 10 % der Patienten keine Mutation im *MEN1*-Gen auf. Von diesen Patienten weisen einige eine Mutation im *CDKN1B*-Gen auf.

CDKN1B kodiert für p27kip1, einen Inhibitor von Zellzyklus regulierenden Kinasen, die die Transition von G1- zur S-Phase steuern. Der Tumorsuppressor p27kip1 wird durch das *MEN1*-Genprodukt Menin und den Bindungspartner MLL reguliert. Die Inaktivierung von p27kip1 führt zu multiplen endokrinen Tumoren ähnlich wie bei dem MEN1-Syndrom [1, 3, 4] (► Abb. 4).

Sporadische und hereditäre neuroendokrine Neoplasien

MEN-Syndrome prädelektieren für die Entstehung von endokrinen und neuroendokrinen Neoplasien. Es existiert jedoch auch ein enger Zusammenhang der Pathogenese der sporadischen neuroendokrinen Neoplasien und MEN-Syndromen oder MEN-ähnlichen Syndromen wie VHL oder NF. Ungefähr 10 % der pankreatischen neuroendokrinen Neoplasien entstehen im Rahmen prädisponierender Keimbahnmutationen, die auch als somatische Mutationen eine Rolle bei der Entstehung sporadischer pankreatischer neuroendokriner Neoplasien spielen. Durch die Sequenzierung der gesamten Genome von 160 pankreatischen neuroendokrinen

nen Neoplasien durch das *International Cancer Genome Consortium* konnten neue Genveränderungen bei sporadischen pankreatischen neuroendokrinen Neoplasien identifiziert werden, die eng mit prädisponierenden Keimbahnmutationen verwandt sind. Das am häufigsten veränderte Gen in sporadischen pankreatischen neuroendokrinen Neoplasien war *MEN1*. Auch *VHL* und *TSC*, zwei weitere Gene von prädisponierenden multiplen endokrinen Tumorsyndromen, sind bei sporadischen pankreatischen NEN häufig verändert. Auf der anderen Seite wurden bei 17 % der Patienten mit sporadischen pankreatischen NEN ohne weitere endokrine Tumoren oder Familienanamnese Keimbahnmutationen in den Genen für *MEN1*, *VHL* und *CDKN1B* sowie den DNA-Reparaturgenen *MUTYH*, *CHEK2* und *BRAC2* identifiziert [6].

Literatur:

1. Kaemmerer D, Posorski N, Hommann M, Baum RP, Hörsch D. Hereditary syndromes of neuroendocrine tumours. *Zentralbl Chir* 2014; 139: 415–27
2. Vinik A, Perry RR, Hughes MS, Feliberti E. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. In: De Groot LJ, et al. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000–2017 Oct 7
3. Marx SJ. Recent Topics Around Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103: 1296–1301
4. Alrezk R, Hannah-Shmouni F, Stratakis CA. *MEN4* and *CDKN1B* mutations: the latest of the MEN syndromes. *Endocr Relat Cancer* 2017; 24: T195–T208
5. Hughes MS, Feliberti E, Perry RR, Vinik A. Multiple Endocrine Neoplasia Type 2A (including Familial Medullary Carcinoma) and Type 2B. In: De Groot LJ, et al. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000–2017 Oct 8
6. Mafficini A, Scarpa A. Genomic landscape of pancreatic neuroendocrine tumours: the International Cancer Genome Consortium. *J Endocrinol* 2018; 236: R161–R167

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Dieter Hörsch
Klinik für Innere Medizin,
Gastroenterologie und Endokrinologie
Zentralklinik Bad Berka GmbH
Robert-Koch-Allee 9
99437 Bad Berka
dieter.hoersch@zentralklinik.de

PD Dr. med.
Daniel Kämmerer



Prof. Dr. med.
Dieter Hörsch

