

Multiple Endokrine Neoplasie Typ 2 (MEN2)

1. Pathophysiologie und klinische Bedeutung

Multiple Endokrine Neoplasien (MEN) sind hereditäre Tumorsyndrome, deren Unterteilung in MEN1, MEN2 und MEN4 auf der unterschiedlichen Lokalisation und Kombination der Tumore bzw. unterschiedlichen genetischen Aberrationen beruht.

MEN2 ist ein autosomal dominant vererbtes Tumorsyndrom (Prävalenz ca 2,5:100 000), dem Keimbahnmutationen des am Chr 10q11.2 lokalisierten RET-Protoonkogens (RET=Rearranged during Transfection) zugrundeliegen und das in MEN2A, MEN2B und FMTC unterteilt werden kann.

2. Symptomatik und klinische Diagnostik

Während beim Familiären Medullären Schilddrüsenkarzinom (FMTC) die GenträgerInnen im Laufe des Lebens ausschließlich ein medulläres Schilddrüsenkarzinom entwickeln, leiden PatientInnen mit MEN2A in ca 50-60% der Fälle zusätzlich an einem ein- oder beidseitigen Phäochromozytom und/oder in 20-30% der Fälle an einem Hyperparathyreoidismus. Der Entwicklung der endokrinen Tumoren kann bei PatientInnen mit MEN2A auch ein kutaner Lichen amyloidosus vorausgehen, eine bräunlich pigmentierte, intermittierend juckende, flechtenartige und papuläre Hautläsion, die histologisch durch die Ablagerung von Amyloid oder amyloid-artigen Proteinen in der papillären Dermis gekennzeichnet ist.

Manche MEN2A und MEN2B PatientInnen weisen speziell in jungem Alter auch Symptome von Morbus Hirschsprung (angeborene Veränderung der neuronalen Strukturen des Darmwandplexus) auf, eine Erkrankung, die ebenfalls mit RET-Protoonkogen-Keimbahnmutationen assoziiert ist.

MEN2B PatientInnen entwickeln schon in der Kindheit aggressive medulläre Schilddrüsenkarzinome (mit Metastasierung), in 40-50% der Fälle auch Phäochromozytome, bzw. altersabhängig andere in der unten stehenden Tabelle aufgeführte zusätzliche Symptome. MEN2A (Sipple-Syndrom) stellt die häufigste, MEN2B die seltenste und aggressivste Ausprägung der Erkrankung dar.

Tabelle1: Klinische Subtypen von MEN2

	OMIM	% Fälle	MTC (%)	Phäo (%)	HPT (%)	Assoziierte Erkrankungen
MEN2A	171400	50-60	>90%	40-50	10-20	Morbus Hirschsprung (MH), Kutaner Lichen Amyloidosus (KLA)
FMTC	155240	30-40	100	-	-	Sehr selten
MEN2B	162300	5-10	>90%	40-50	-	Schleimhautneurinome, Hautfibrome, Megakolon, Marfanoider Habitus

MTC...Medulläres Schilddrüsenkarzinom; Phäo...Phäochromozytom; HPT...Hyperparathyreoidismus

Ausgehend von parafollikulären C-Zellen entwickelt sich über eine C-Zell Hyperplasie ein medulläres Schilddrüsenkarzinom (in der Folge mit regionalen und Fernmetastasen), das bei MEN2A und MEN2B bereits in den ersten Lebensjahren auftreten kann. Zur Diagnose und Verlaufskontrolle eignen sich basales Kalzitinin, Kalzium- und Pentagastrin-Stimulationstests. Die Prognose ist davon abhängig, in welchem Stadium die Erkrankung diagnostiziert wird, mit dem RET-Protoonkogen gibt es eine gute Genotyp-Phänotyp-Korrelation, die zur Risikoabschätzung beitragen kann.

Phäochromozytome (lediglich in 5% der Fälle bösartiger Natur) stellen die zweithäufigste Manifestation dar, präsentieren sich meist im frühen Erwachsenenalter mit Kopfschmerz, Schweißausbrüchen, Gewichtsverlust, Durchfällen und Bluthochdruck, verursacht durch die erhöhte Katecholaminsekretion. Die Diagnostik erfolgt über die Bestimmung von Katecholaminen bzw. Metanephrinen im Plasma und/oder 24 Stunden-Harn und in weiterer Folge bildgebende Diagnostik (MRI).

3. Genetische Diagnostik

3.1. Vererbung und Häufigkeit

Etwa 20-25% aller medullären Schilddrüsenkarzinome (MTC) sind hereditär. 95-98% der an MEN2 erkrankten PatientInnen weisen Keimbahnmutation im RET-Gen auf, einem am Chromosom 10q11.2 liegenden Protoonkogen, das für einen Tyrosinkinase-Rezeptor kodiert. Bereits wenn ein Allel von einer RET-Keimbahn-Mutation betroffen ist, führt dies zu einer Aktivierung des Rezeptors, der dann als Onkogen über mehrere Zwischenstufen zu einem Wachstum von Tumorzellen und somit zur Tumorbildung und Erkrankung führt (autosomal dominanter Erbgang). Treten RET-Protoonkogen-Mutationen (im Laufe des Lebens) in spezifischen Geweben (somatische Mutationen) auf, kommt es zu einem sogenannten „sporadischen“ Schilddrüsenkarzinom.

Da in scheinbar sporadischen MTCs in 3-7% RET-Mutationen auftreten, darunter 2-9% de novo, ist eine RET-Genanalyse in allen Patienten mit MTC angezeigt.

MEN2 wird autosomal dominant vererbt, sodass Kinder eines erkrankten Elternteiles die RET-Mutation mit 50%iger Wahrscheinlichkeit erben und erkranken. Da die Genotyp-/Phänotyp-Korrelation eine gute ist, wird sie auch herangezogen, um zu entscheiden, ab welchem Lebensalter klinisch asymptomatischen MutationsträgerInnen eine Thyreoidektomie bzw. ein jährliches (biochemisches Screening) empfohlen wird. Während bei MEN2A und FMTC-PatientInnen RET-Mutationen nur in 5% der Fälle de novo auftreten, ist dies bei MEN2B in 90% der Fälle zutreffend (fast immer auf dem väterlichen Allel). Dadurch fehlt bei MEN2B-PatientInnen zumeist eine positive Familienanamnese, wodurch eine präventive und damit kurative Thyreoidektomie vor Ausbruch der Erkrankung erschwert wird.

3.2. Indikationen für eine molekulargenetische MEN2-Diagnostik

Ziel der genetischen Analyse ist es, zwischen sporadischen und erblichen Tumoren zu unterscheiden und bei asymptomatischen Mitgliedern entsprechender Familien durch eine prädiktive Diagnostik die Prognose von MutationsträgerInnen deutlich zu verbessern.

RET-Genotypisierung ist indiziert bei:

- IndexpatientInnen mit
- MTC
- MEN2B-Phänotyp
- mindestens zwei endokrinen Tumoren (MTC, Phäo, HPT)
- (bilateralem) Phäochromozytom bzw. Phäochromozytom <30 J
- Morbus Hirschsprung (MH)
- Verwandten 1. Grades eines Familienmitgliedes, das eine RET-Mutation aufweist

Ziel ist es, bei RET-MutationsträgerInnen eine kurative Thyreoidektomie durchzuführen.

3.3. Genetische Beratung und Implikationen bei genetischer MEN2-Diagnostik

Bevor eine humangenetische Analyse durch eine zuständige, einschlägige FachärztIn veranlasst und im Labor durchgeführt werden kann, sind die Patienten entsprechend aufzuklären und zu beraten. Diese humangenetische Beratung muss dokumentiert werden und die PatientInnen haben der Analyse schriftlich zuzustimmen. Das Ergebnis der genetischen Analyse muss in schriftlicher Form mitgeteilt und mit einer genetischen Beratung abgeschlossen werden. Die PatientInnen können die

Durchführung der humangenetischen Analyse bzw. die Mitteilung des Ergebnisses zu jedem Zeitpunkt und ohne Angabe von Gründen widerrufen.

Nachweis einer RET-Mutation

- Bestätigung der klinischen Verdachtsdiagnose, Therapie und systematisches Vorsorgeprogramm für allfällige weitere Manifestationen (Phäochromozytom, HPT, etc) nach Vorliegen des jeweiligen Genotypes festlegen
- Bei asymptomatischen Anverwandten: Systematisches Vorsorgeprogramm bzw. Zeitpunkt der präventiven Thyreoidektomie nach vorliegendem Genotyp festlegen

Keine RET-Mutation nachweisbar

- Es liegt kein MEN-Syndrom vor
- Es liegt ein anderes hereditäres Syndrom vor
- Es liegt ein MEN2 vor mit einer Mutation in einem bislang nicht analysierten Bereich des RET-Protoonkogens. Bei letzterem Verdacht kann die Sequenzanalyse auf andere, bislang nicht untersuchte Exons bzw. Introns des RET-Protoonkogens ausgeweitet werden.
- Die verwendete Methode detektiert nur bereits bekannte und/oder nicht alle Arten von Mutationen
- Es liegen in der Patienten-DNA seltene Polymorphismen vor, die dazu führen, dass ein Allel nicht amplifiziert und daher die entsprechende Mutation nicht detektiert werden kann

3.4. Genetischer Befund: Methodik, Inhalt, Interpretation

Das RET-Protoonkogen enthält 21 Exons und kodiert einen Tyrosinkinase-Rezeptor, der in neuroendokrinen Zellen exprimiert wird.

Bislang wurden mit MEN2 assoziierte Missense-Mutationen primär in den RET-Exons 10, 11 und 13-16 detektiert, sodass diese Exons routinemäßig mittels PCR und nachfolgender Sequenzanalyse untersucht werden. Manche Laboratorien bieten mittlerweile auch eine Analyse der Exons 5 und 8 an. Für die Analyse benötigtes Ausgangsmaterial sind 2-5 ml peripheres EDTA- oder Zitratblut (inklusive einer Einverständniserklärung der Patienten).

Der genetische Befund sollte das Ausmaß einer A4-Seite nicht überschreiten und folgende Informationen beinhalten:

- vollständige Daten und Geschlecht der Patienten
- Zuweiser
- untersuchte Gene bzw. Mutationen, Erbgang
- verwendete Methodik (Spezifität) und Ergebnisse der Analyse
- Nomenklatur laut HGVS, Referenzsequenz
- Konsequenz für Blutsverwandte
- Empfehlung einer Familienanalyse, wenn dies zur Beurteilung der Ergebnisse notwendig ist
- Empfehlung der Bestätigung des Befundes anhand einer unabhängigen Blutprobe, um Verwechslungen bzw. andere Fehler zu vermeiden
- Unterschrift einer für den genetischen Befund verantwortlichen Person
- Hinweis auf die Notwendigkeit einer genetische Beratung
- Literaturhinweise

Im Rahmen einer genetischen Analyse können pathogene (krankheitsverursachende) Varianten (bislang als Mutationen bezeichnet), Polymorphismen (für die Erkrankung nicht kausale, benigne Varianten) und bis zum Zeitpunkt der Befunderstellung nicht beschriebene Varianten, deren klinische Relevanz unklar ist, detektiert werden. Ist Letzteres der Fall und ist eine Familienanalyse hinsichtlich Kosegregation der Variante mit der Erkrankung nicht möglich, wird versucht, die klinische Relevanz anhand der Art der Variante (Aminosäureaustausch, Stop-Kodon, etc) durch Suche in Literatur- und Datenbanken, durch In silico Analyse oder in Zusammenarbeit mit wissenschaftlichen Zentren bestmöglich abzuschätzen.

MEN2 ist durch eine gute Genotyp/Phänotyp Korrelation gekennzeichnet, sodass eine spezifische RET-Mutation, wie bereits oben erwähnt, einen starken Hinweis auf Subtyp und Verlauf des Syndroms gibt. Kodon 634-Mutationen sind sehr häufig mit HPT und Phäochromozytom assoziiert, MEN2A mit Morbus Hirschsprung ist durch Exon10-Mutationen charakterisiert.

In MEN2B-PatientInnen liegt bei >95% die M918T-, bei 2-3% die A883F-Mutation vor, in seltenen Fällen wurden RET-Doppelmutationen beobachtet.

Die entsprechende Einteilung in Risikogruppen (**Tabelle 2**) bestimmt auch Vorsorgeprogramm und Zeitpunkt der prophylaktischen Thyreoidektomie.

Nicht kausal mit MEN2 zusammenhängende Sequenzvarianten (p.Gly691Ser, p.Leu679Leu, p.Ser836Ser, p.Ser904Ser), sollten im genetischen Befund nicht angeführt werden, um eine Verunsicherung von PatientInnen und behandelnden ÄrztInnen zu vermeiden.

Die bisherigen ATA Risikoklassen für FMTC sollten dahingehend geändert werden, dass die bisherige Level D Kategorie zu der Kategorie mit dem höchsten Risiko (**HST**) wird, die PatientInnen mit MEN2B und der Kodon **p.Met918Thr** Mutation beinhaltet. Die momentane Level C Kategorie wird zu "hohem Risiko" (**H**) PatientInnen mit den RET Kodon **p.Cys634** und **p.Ala883Phe** Mutation beinhaltend, Level A und B werden in der neuen Kategorie "**moderates Risiko**" (**MOD**) zusammengefasst und beinhalten PatientInnen mit MTC und **allen RET-Mutationen außer p.Met918Thr, p.Cys634 und p.Ala883Phe**.

Tabelle 2: Risikoabschätzung für häufige RET-Mutationen (MEN2A und MEN2B) bzw. Inzidenz von Phäochromozytomen, Hyperparathyreoidismus, Kutanem Lichen Amyloidosus und Morbus Hirschsprung in MEN2A (Wells S. et al; Thyroid 2015)

RET Mutation	Exon	MTC Risikoklasse ^a	Inzidenz Phäo ^c	Inzidenz HPT ^c	KLA ^d	MH ^d
G533C	8	MOD	+	-	N	N
C609F/G/R/S/Y	10	MOD	+/++	+	N	J
C611F/G/S/Y/W	10	MOD	+/++	+	N	J
C618F/R/S	10	MOD	+/++	+	N	J
C620F/R/S	10	MOD	+/++	+	N	J
C630R/Y	11	MOD	+/++	+	N	N
D631Y	11	MOD	+++	-	N	N
C634F/G/R/S/W/Y	11	H	+++	++	J	N
K666E	11	MOD	+	-	N	N
E768D	13	MOD	-	-	N	N
L790F	13	MOD	+	-	N	N
V804L	14	MOD	+	+	N	N
V804M	14	MOD	+	+	J	N
A883F	15	H	+++	-	N	N
S891A	15	MOD	+	+	N	N
R912P	16	MOD	-	-	N	N
M918T	16	HST	+++	-	N	N

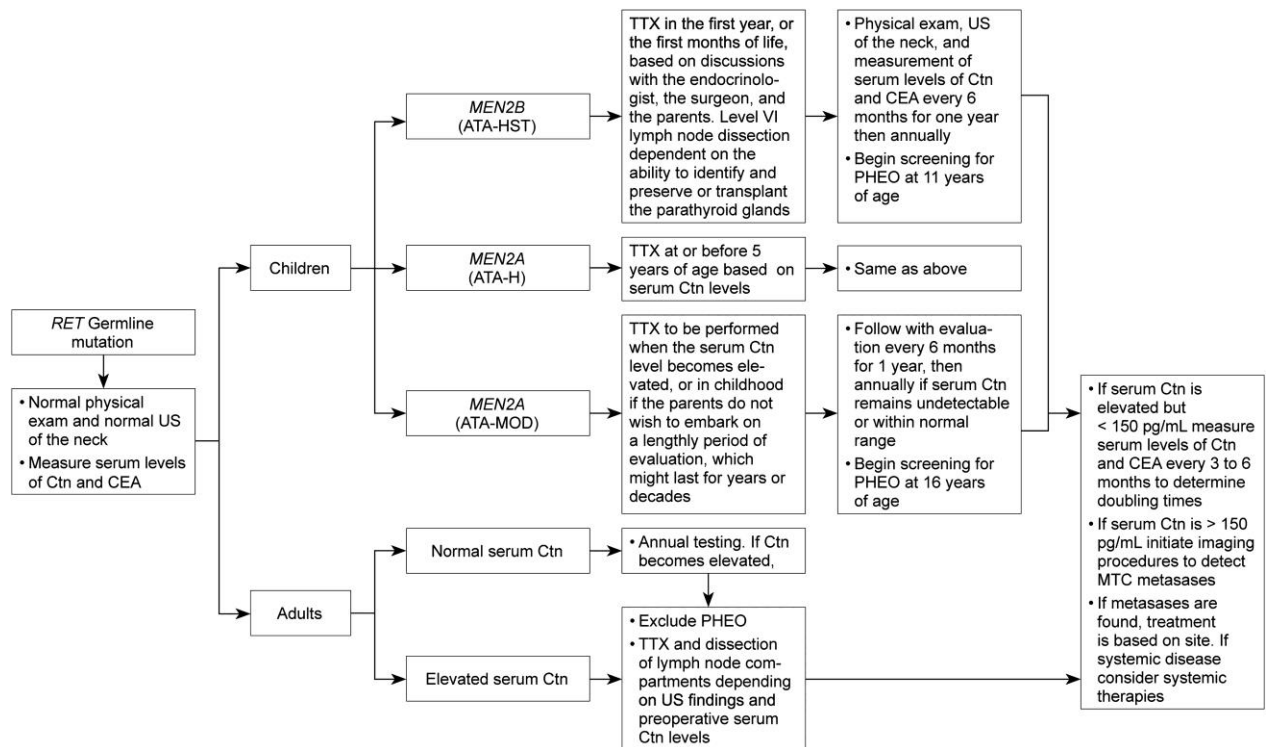
^a **MOD**...moderates Risiko; **H**...hohes Risiko; **HST**...höchstes Risiko.

^cInzidenz von PHÄO und HPT:+=~10%;++=~20%-30%;+++=~50%.

^dJ...kommt vor; N...kommt nicht vor

MTC...Medulläres Schilddrüsenkarzinom; Phäo....Phäochromozytom; HPT...Hyperparathyreoidismus; KLA...Kutaner Lichen Amyloidosis; MH...Morbus Hirschsprung

Abbildung 1: Management von PatientInnen mit RET Keimbahnmutationen nach Identifikation durch ein RET-Screening (Wells S. et al; Thyroid 2015).



ATA...American Thyroid Association Risikoklassen für aggressives Medulläres Schilddrüsen-karzinom (MTC); HST...höchstes Risiko; H...hohes Risiko; MOD...moderates Risiko; Ctn...Calcitonin; CEA...Carcinoembryonisches Antigen; HPTH...Hyperparathyreoidismus; PHEO...Phäochromozytom; TTX...totale Thyreoidektomie; US...Ultraschall.

4. Literatur

Wells Samuel A. Jr et al. Revised American Thyroid Association Guidelines for the Management of Medullary Thyroid Carcinoma : The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Medullary Thyroid Carcinoma. Thyroid. June 2015: 25(6): 567-610

Baumgartner-Parzer SM, Lang R, Wagner L, Heinze G, Niederle B, Kaserer K, Waldhäusl W, Vierhapper H. Polymorphisms in exon 13 and intron 14 of the RET protooncogene: genetic modifiers of medullary thyroid carcinoma? J Clin Endocrinol Metab 2005; 90(11): 6232-6.

Raue F, Frank-Raue K. Genotype-phenotype correlation in multiple endocrine neoplasia type 2 Clinics (Sao Paulo) 2012; 67(Suppl 1): 69–75.

Brandi ML et al. Consensus – Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. J Clin Endocrinol Metab. 2001; 86: 5658-5671

Machens A, Niccoli-Sire P, Hoegel J, Frank-Raue K, van Vroonhoven TJ, Roehrer HD, Wahl RA, Lamesch P, Raue F, Conte-Devolx B, Dralle H 2003 Early malignant progression of hereditary medullary thyroid cancer. N Engl J Med. 349/16: 1517-1525

Raue F, Frank-Raue K. Update multiple endocrine neoplasia type 2. Familial Cancer 2010; 9: 449-457

Vierhapper H, Rondot S, Schulze E, Wagner L, Hanslik S, Niederle B, Bieglmayer C, Kaserer K, Baumgartner-Parzer S. Primary hyperparathyroidism as the leading symptom in a patient with a Y91F RET mutation. Thyroid. 2005 Nov;15(11):1303-8.

Vierhapper H, Niederle B, Bieglmayer C, Kaserer K, Baumgartner-Parzer S. Early diagnosis and curative therapy of medullary thyroid carcinoma by routine measurement of serum calcitonin in patients with thyroid disorders. Thyroid. 2005 Nov;15(11):1267-72.