



MAX-PLANCK-GESELLSCHAFT



KLINIK FÜR PSYCHIATRIE UND PSYCHOTHERAPIE, PSYCHOSOMATIK UND NEUROLOGIE
ZENTRUM FÜR NERVENHEILKUNDE

MAX-PLANCK-INSTITUT FÜR PSYCHIATRIE

DEUTSCHE FORSCHUNGSANSTALT FÜR PSYCHIATRIE



Multiple endokrine Neoplasie: Wann daran denken?



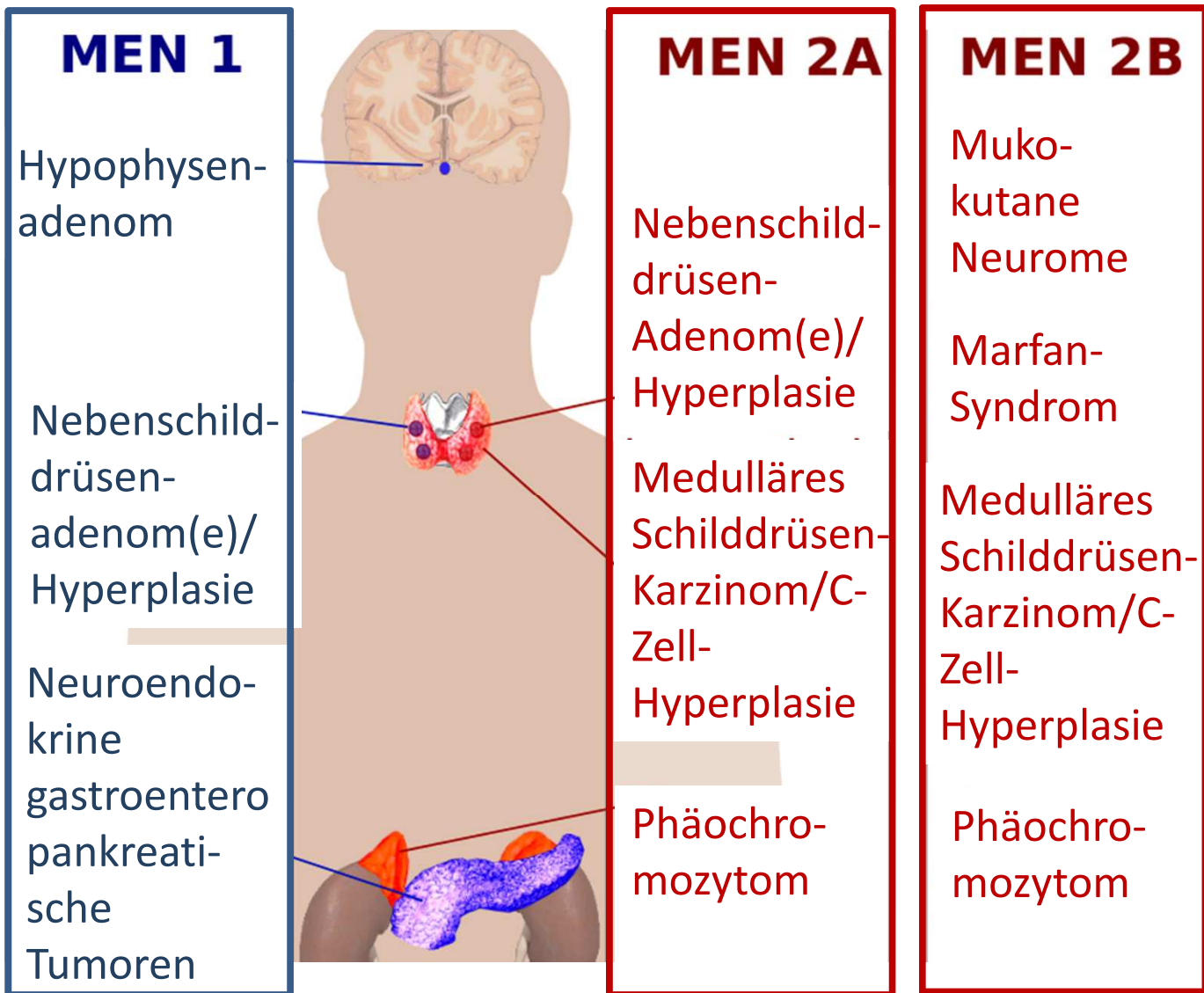
Prof. Dr. Ludwig Schaaf

Innere Medizin, Endokrinologie, Klinische Chemie, Ernährungsmedizin,
Max-Planck-Institut für Psychiatrie,
Städtisches Klinikum München GmbH Klinikum Schwabing, Klinik für
Endokrinologie, Diabetologie und Suchtmedizin

Experten-Foren am 21.10.2017



1. MEN-Syndrome: Einteilung und Abgrenzung
2. MEN 1: Häufige Symptome bei den einzelnen Organmanifestationen
3. Genetik bei MEN 1
4. MEN 2: Häufige Symptome bei den einzelnen Organmanifestationen
5. Genetik bei MEN 2
6. Ausblick und Zusammenfassung





Ähnlich zu MEN 1:

- Hypophysenadenome
 - Nebenschilddrüsen-Hyperplasien
 - Neuroendokrine Tumoren
 - Tumoren der Reproduktions-Organen (z. B. Cervix uteri)
 - Nieren- und Nebennieren-Tumore
-
- verursacht durch heterozygote Mutationen des CDKN1B Gens (12p13.1-p12) das p27 kodiert, einen Zyklin-abhängigen Kinase-Inhibitor
 - negativer Regulator des Zellzyklus
 - CDKN1B: Nicht-konventionelles Tumorsuppressor-Gen (Unterschied zu MEN1)
 - kein Verlust der Heterozygotie
 - 12 Index-Fälle veröffentlicht
 - Prävalenz < 1/Million



Pluriglanduläre Autoimmunerkrankungen und multiple endokrine Neoplasien im Vergleich



Max-Planck-Institut für Psychiatrie

	Pluriglanduläre Autoimmunerkrankungen	Multiple endokrine Neoplasien
Genetik	erhöhte Disposition bei HLA -B8, -DR3, -DR4	Autosomal-dominant
Einzelkrankungen (Beispiele)	Diabetes mellitus Typ1 Autoimmunthyreoiditis M. Addison Hypoparathyreoidismus	1° Hyperparathyreoidismus Hypophysenadenom, GEP-Tumor, Medull. Schilddrüsenkarzinom, Phäochromozytom
Klinik	meist Unterfunktionen, oft auch mit nicht-endokrinologischen Erkrankungen assoziiert	Neoplasien, häufig mit Überfunktionszuständen der betroffenen Drüsen assoziiert
Therapie	Substitution	operativ



Neuroendokrine Tumorsyndrome: klinische u. genet. Charakteristik



Max-Planck-Institut für Psychiatrie

Syndrom	Gen	Neuroendokrine Tumoren	andere Tumoren	Spezifische Prävalenz ^a
Multiple endokrine Neoplasie Typ 1 (MEN1)	MEN1	Pankreas, Nebenschilddrüse, Hypophyse, Nebenniere	u. a. Haut (Angiofibrome) Schilddrüse	bis 30 %
Multiple endokrine Neoplasie Typ 2 (MEN2)	RET	Schilddrüse (MTC), Nebenniere (Phäochromozytom), Nebenschilddrüse	Bei MEN2B: Neurome	bis 30 %
von-Hippel-Lindau-Syndrom Carney-Komplex	VHL(3p25) (17q22)	Nebenniere (Phäochromozytom), Nebenniere, Hoden, Hypophyse	ZNS, Niere, Haut, Brust, Herz (Myxome)	< 1 % < 1 %
Cowden-Syndrom Neurofibromatose Typ 1	PTEN NF1	Schilddrüse (Non-MTC), Nebenniere (Phäochromozytom)	Mamma, Niere, Haut, ZNS	< 1 % < 1 %

^aPrävalenz des spezifischen Syndroms bei Vorliegen einer der aufgeführten neuroendokrinen Tumoren
MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom



Phänokopie	gleichzeitiges, zufälliges Auftreten von 2 häufigen endokrinen Tumoren (z. B. pHPT und PRL-om) ohne MEN1-Mutationsnachweis (⇒ Mutation in einem anderen Gen?)
fam. isolierter primärer HPT (FIHPT) (Nachweis einer MEN1-Mutation in 20 %)	<ul style="list-style-type: none">a) Vorstufe einer typischen MEN1b) atypische Expression einer MEN1c) neue Variante einer MEN1-Mutationd) Phänokopie
Burin (Prolaktinom)-Variante (Neufundland)	pHPT auffällig häufig mit Prolaktinomen verbunden, auffällig selten Gastrinome
Fam. Akromegalie	
Carney-Complex	



MEN-1 (Index)-Fall:

2 der 3 Hauptmanifestationen:

- Nebenschilddrüsenadenom
- Neuroendokriner Tumor des gastroenteropankreatischen Systems (GEP-NET)
- Hypophysentumor

MEN-1 Familie:

MEN-1 Index-Fall und min. 1 Verwandter 1. Grades, der von einer der 3 Hauptmanifestationen betroffen ist pHTP auffällig häufig mit Prolaktinomen verbunden, auffällig selten Gastrinome

Daten von Consensus Guidelines Brandi et al. 2001



Häufigkeit MEN1- assoziierter Tumoren



Max-Planck-Institut für Psychiatrie

	Häufigkeit in der Gesamtbevölkerung (%)	Häufigkeit von MEN1 bei Betroffenen (%)	Häufigkeit bei MEN1 (%)
Nebenschilddrüsentumor	0,4 – 1,0	2 – 4	80 – 90
Hypophysentumor	0,03 – 0,04	3	60
Gastrinom	< 0,0001	30	25
Insulinom	< 0,0001	5 – 10	25

MEN1: Häufigkeit 0,2-2:100.000, ~820-8200 Fälle bei Ges.bevölk. ~82 Mill., Quelle: Stat. Bundesamt



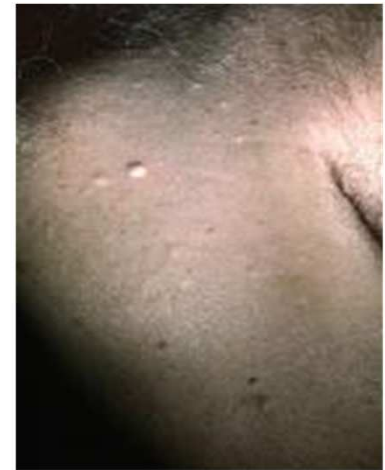
- Multiple Angiofibrome im Gesichtsbereich
DD: tuberöse Sklerose
bei MEN-1: - kleiner und geringere Anzahl
- häufig an der Oberlippe
- späteres Auftreten (2. Dekade oder später)
- weitere Zeichen fehlen
 - Kollagenome: 0,2 -2 cm Durchmesser
v.a. am oberen Teil des Stammes und am Hals
 - Lipome: 0,5- 5 cm Durchmesser
Stamm , Extremitäten, Kopfhaut
- zusätzlich: Café au lait Flecken (1-3, >6 → Neurofibromatosis)
hypopigmentierte Areale
Papeln der Mundschleimhaut
periunguale Fibrome
→ teilweise Mutationsnachweis im Tumor



MEN-1 Hautmanifestationen



Max-Planck-Institut für Psychiatrie





1. Nebenschilddrüsen

häufige Erstmanifestation, im Laufe des Lebens entwickeln über 90 % der MEN 1-Patienten eine Überfunktion dieser Drüsen (primärer Hyperparathyreoidismus)

Vermehrte Sekretion von Nebenschilddrüsenhormon steigert die Freisetzung von Calcium aus den Knochen

Beschwerden und Krankheitszeichen:

- Nierensteine, Nierenkoliken
- Knochen- und Gelenkschmerzen
- Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüre
- Bauchspeicheldrüsenentzündung
- chronische Verstopfung
- gesteigertes Durstgefühl
- Müdigkeit und Abgeschlagenheit
- Depressionen



2. Hypophyse



Max-Planck-Institut für Psychiatrie

Darstellung eines Prolaktinoms
im Kernspintomogramm:
Querschnitt durch das Gehirn



Krankheitsbild der Akromegalie:



vergrößerte
Hände



Dicke Lippen



Vergrößerte Gesichtszüge
Vergrößerte Zunge



Zahnfehlstellungen
im Unterkiefer



Vergrößerte
Füße



3. Bauchspeicheldrüse/Magen/Darm



Max-Planck-Institut für Psychiatrie

„GEP“-Tumoren:

Gastro - Magen
Entero - Darm
Pankreatische - Bauchspeicheldrüse

→ Beispiele: Insulinom
Gastrinom
neuroendokrines Karzinom (Karzinoid)



- entstehen fast ausschließlich aus den insulinproduzierenden Zellen der Bauchspeicheldrüse
- unkontrollierte Insulinproduktion
- anhaltende Unterzuckerungen (Hypoglykämien)

typische Beschwerden bei einer Unterzuckerung:

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Mattigkeit• Schwächegefühl• Zittern• Herzklopfen | <ul style="list-style-type: none">• Schwitzen• Hungergefühl• Heißhunger• Nervosität |
|---|--|

Folgen von häufigen Unterzuckerungen → Gewichtszunahme, Störungen des zentralen Nervensystems:

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Kopfschmerzen• Konzentrationsstörungen• Verwirrung | <ul style="list-style-type: none">• Sehstörungen• Störung d. Bewegungskoordination• Persönlichkeitsstörungen |
|--|--|



Vorgehensweise im Hinblick auf das mögliche Vorliegen einer MEN1



Max-Planck-Institut für Psychiatrie

1. Familienanamnese (explizites Nachfragen nach einzelnen Leitsymptomen benötigt Zeit)
2. primärer Hyperparathyreoidismus:
Calcium [Schilddrüsen-/Nebenschilddrüsen-Sonographie]
3. Hypophysenadenome:
Zyklusanamnese
Impotenz, Libido
Gewichtsverlauf
} Prolaktin
4. neuroendokrines Karzinom (“Karzinoid”)
Hormonscreening, z. B. Calcium, Prolaktin, weitere Hormone nach Symptomatik



Indikation für ein genetisches Screening bei V.a. MEN1-Syndrom



Max-Planck-Institut für Psychiatrie

- MEN1- typische Neoplasie sowie Alter < 40 Jahre und / oder multifokaler Tumor
- MEN1- typische Neoplasie und positive Familienanamnese
- zwei oder mehr MEN1- typische Neoplasien
- Rezidiv einer MEN1- typischen Neoplasie (Mindestintervall 3 Monate)
- Angehörige 1. Grades von MEN-1 Mutationsträgern



Vorteile:

Bei erkannten Genträgern können auftretende endokrine Tumoren durch gezieltes konsequentes Screening frühzeitig entdeckt und behandelt werden

Möglicher Aspekt zur Familienplanung

Nicht-Genträger können aus dem Screening-Programm ausgeschlossen werden

Nicht-Genträger sind von der psychischen Belastung befreit

Nachteile:

Psychische Belastung der Genträger, besonders, da eine prophylaktische Therapie bei MEN 1 zur Zeit nicht möglich ist, d. h. das Entstehen endokriner Tumoren nicht definitiv verhindert werden kann

Partnerschaftsfragen, mögliche Einflüsse auf die Familienplanung

(Eventuelle versicherungsrechtliche Nachteile, wie z. B. Privatversicherung)



Wann sollte an eine MEN1 gedacht werden?



Max-Planck-Institut für Psychiatrie

1. seltene endokrine Tumore, wie z. B.
 - Gastrinom
 - Insulinom
 - neuroendokrines Karzinom („Karzinoid“)
2. Rezidive bzw. Persistenz dieser seltenen Tumore, auch z. B. beim primären Hyperparathyreoidismus (häufig multifokal)
3. Auftreten eines endokrinen Tumors (auch z. B. Hypophysenadenom, primärer Hyperparathyreoidismus) im jungen Alter (z. B. < 40)
4. ungewöhnliche Symptomkombinationen

Medulläres Schilddrüsenkarzinom	90 %	(etwa 1/3 aller medullären Schilddrüsenkarzinome kommen bei einer MEN 2 vor) nb: ca. 10 % der vermeintlich sporadischen Karzinome sind doch eine MEN 2
Phäochromozytom	50 %	
Primärer Hyperparathyreoidismus	20 – 30 %	
Selten:		FMTC “only” (familiäres medulläres Schilddrüsenkarzinom) Lichen amyloidosus Hirschsprung’ Erkrankung



Syndrom	MTC (Häufigkeit in %)	Phäochromozytom (Häufigkeit in %)	pHPT (Häufigkeit in %)	RET-Mutation in
MEN 2A	100	50	10	Exon 10, 11, 13 – 15
MEN 2B	100	50	0	Exon 16

MEN: multiple endokrine Neoplasie, MTC: Medullary Thyroid Carcinoma, medulläres Schilddrüsenkarzinom, pHPT: primärer Hyperparathyreoidismus.

Schaaf L et al. Multiple endokrine Neoplasie... Dtsch Med Wochenschr 2017; 142: 1–11



Erstdiagnostik:

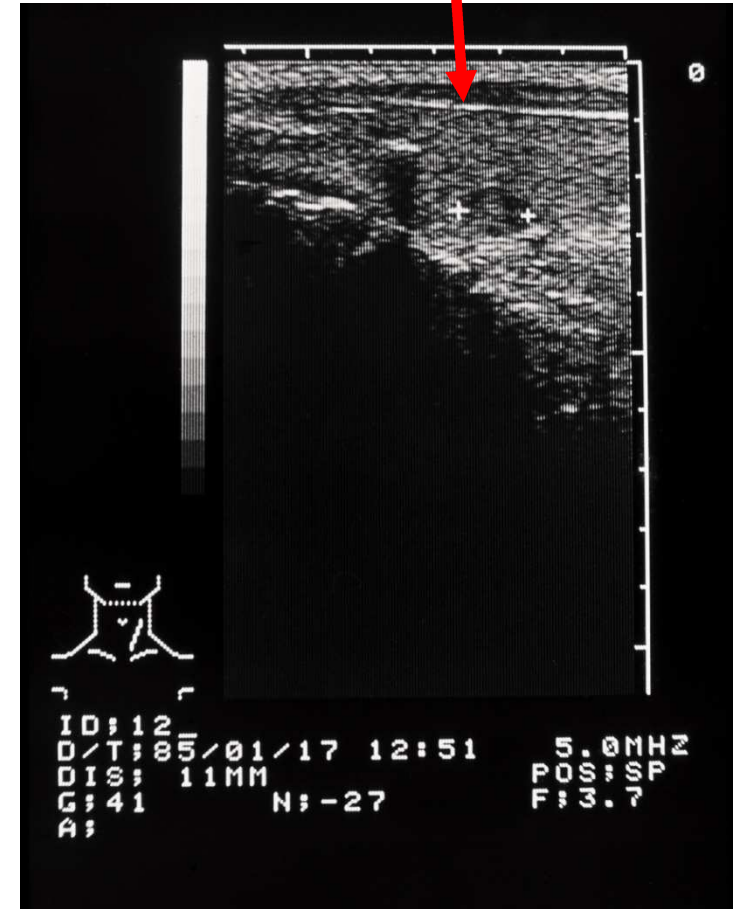
- Anamnese und Untersuchung
- Sonographie (echoarmer Knoten mit Mikrokalzifikationen, evt. Lymphknotenabnormalitäten)
- Labor: Ca²⁺, Calcitonin (CT) basal und ggf. im Calcium-Stimulationstest

Folgediagnostik:

- Szintigraphie
- Feinnadelaspirationszytologie

Ggfs weitere Diagnostik:

- Bildgebung: CT/MRT Halsregion und Mediastinum
- Metastasensuche: Röntgen-Thorax (Breischluck), CT, Knochenszintigraphie, FDG-PET
- MEN Diagnostik: Nebenniere (Katecholamine), Nebenschilddrüse, DNA-Untersuchung auf RET Mutationen





Wann muss man an ein MTC denken?



Max-Planck-Institut für Psychiatrie

- unspezifische Symptome
- Alter 4.-6. Lebensdekade (sporadische Form)
- marfanoider Habitus, gastrointestinale Läsionen, neuroendokrine Tumoren oder MTC in Familienanamnese (familiäre Form)
- Strumaknoten im oberen Drittel der Schilddrüse (evtl. mit Schluckschwierigkeiten)
- paraneoplastische Syndrome wie Cushing oder Karzinoidsyndrom
- Diarrhoe (durch hohes Plasmacalcitonin intestinale Elektrolytsekretion)
- vergrößerte zervikale und supraklavikuläre Lymphknoten, Heiserkeit (Recurrensparese), Horner Symptomenkomplex, Stridor, Dysphagie, obere Einflusstauung, Halsschmerzen, Gewichtsverlust



- Protoneninhibitorentherapie
- Hyperkalzämie (z.B. bei Sarkoidose)
- Pankreatitis
- Pneumonie, Tuberkulose
- Chronische Niereninsuffizienz, chronische Hämodialyse
- Neuroendokrine Tumore (Insulinom, VIPom, Karzinoid, kleinzelliges Lungen-CA etc.)
- C-Zellhyperplasie
- Lymphozytäre Thyreoiditis
- Artefakt (Patient nicht nüchtern, Interferenz des Assays z.B. mit Procalcitonin bei Sepsis)
- Säuglingsalter



50 % Penetranz bei MEN 2 in der Regel mit C-Zell-Karzinom
oder C-Zell-Hyperplasie

nicht selten bilateral
praktisch nie maligne

bei familiärem Phäochromozytom → weitere genetische Diagnostik

- MEN 2 a
- MEN 2 b
- von Hippel-Lindau
- Neurofibromatose



20-30 % der Patienten mit MEN 2 a

eher milde Verlaufsform

viele Patienten asymptomatisch

in der Regel 4-Drüsen-Hyperplasie

intraoperative Darstellung aller 4 Epithelkörper

bisher keine prospektiven Untersuchungen zur geeigneten Operationsmethode



Molekulargenetische Diagnostik bei multipler endokriner Neoplasie 2 und FMTC (familiäres medulläres Schilddrüsenkarzinom)



Max-Planck-Institut für Psychiatrie

- Bei MEN-2 oder MTC-Familien Indexpatient auf die vorliegende Mutation im RET-Protoonkogen untersuchen (98 % Sensitivität). Übrige Familienmitglieder auf diese Mutation überprüfen.
- Bei MEN-2a/MTC-Familien alle Kinder im Alter von 5-6 Jahren untersuchen. Bestätigung des Verdachts durch DNA-Sequenzierung in einer 2. Blutprobe
- Allen Patienten mit MTC-RET-Protoonkogenanalyse humangenetische Beratung empfehlen.
- Bei Hirschsprung-Erkrankung zum Ausschluß eines MTC Mutationsanalyse empfehlen.



- Kategorie 1 (höchstes Risiko): MEN-2B mit Codon 883, 918, 922- Thyreoidektomie im 1. Lebensjahr
- Kategorie 2 (mittleres Risiko): Codon 611, 618, 620, 634- Thyreoidektomie vor 5. Lebensjahr
- Kategorie 3 (niedriges Risiko): Codon 609, 768, 790, 791, 804, 891 jährliche Kontrolle stim CT (kein Consensus über OP)

Zukünftige Forschung sollte sich idealerweise auf **Biomarker** zur frühen Diagnose und wichtige **Anzeichen** für die Krankheits-Progression fokussieren

Im Fall von MEN1 sollten diese Marker zwischen den verschiedenen Manifestationen unterscheiden können

Zirkulierende Biomarker, wie **miRNA¹** und **Tumorzellen** sind die Targets vielversprechender Therapieansätze (Oberg *et al.* 2015)

Eine Reduzierung bildgebender Verfahren, insbesondere von CT-Scans, wäre zudem eine wichtige Verbesserung für Follow-up-Studien



- daran denken: seltener endokriner Tumor
junger Patient
evtl. Rezidiv
- Blickdiagnostik, Hautmanifestationen
- medulläres Schilddrüsenkarzinom: Risikokategorien!
- genetische Beratung
- Familienuntersuchung
- regelmäßige Verlaufsuntersuchungen