



Sabina Baumgartner-Parzer

Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

## Multiple Endokrine Neoplasie Typ 2 (MEN2)

### 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 Tumoren sowie 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) zugrunde liegen und das in MEN2A, MEN2B und FMTC („familial medullary thyroid carcinoma“, familiäres medulläres Schilddrüsenkarzinom) unterteilt werden kann.

### Symptomatik und klinische Diagnostik

Während beim familiären medullären Schilddrüsenkarzinom (FMTC) die Geneträger im Laufe des Lebens ausschließlich ein medulläres Schilddrüsenkarzinom entwickeln, leiden Patienten 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 Patienten mit MEN2A auch ein kutaner Lichen amyloidosus vorausgehen, eine bräunlich pigmentierte, intermittierend juckende, flech-

tenartige und papuläre Hautläsion, die histologisch durch die Ablagerung von Amyloid oder amyloidartigen Proteinen in der papillären Dermis gekennzeichnet ist.

Manche MEN2A- und MEN2B-Patienten 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-Patienten entwickeln schon in der Kindheit aggressive medulläre Schilddrüsenkarzinome (mit Metastasierung), in 40–50 % der Fälle auch Phäochromozytome, bzw. altersabhängig andere in **Tab. 1** aufgeführte zusätzliche Symptome. MEN2A (Sipple-Syndrom) stellt die häufigste, MEN2B die seltenste und aggressivste Ausprägung der Erkrankung dar.

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- falls je wieder verfügbar) Stimulationstests sowie das karzinoembryonale Antigen (CEA). 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 (siehe weiter unten).

*Phäochromozytome* (lediglich in 5 % der Fälle bösartiger Natur) stellen die zweithäufigste Manifestation dar, prä-

sentieren sich meist im frühen Erwachsenenalter mit Kopfschmerz, Schweißausbrüchen, Gewichtsverlust, Durchfällen und Bluthochdruck, verursacht durch die erhöhte Katecholaminsekretion, meist wird die Diagnose aber durch regelmäßige Verlaufskontrollen bei asymptomatischen MEN2A- und MEN2B-Patienten gestellt. Die Diagnostik erfolgt über die Bestimmung von Metanephrin im Plasma und/oder 24-Stunden-Harn und in weiterer Folge mittels bildgebender Diagnostik (MRI [Magnetresonanz] bzw. funktionelle Bildgebung).

### Genetische Diagnostik

#### Vererbung und Häufigkeit

Etwa 20–25 % aller medullären Schilddrüsenkarzinome (MTC) sind hereditär. 95–98 % der an MEN2 erkrankten Patienten 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-Keimbahnmutation 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.

Der Beitrag wurde mit freundlicher Genehmigung zur Verfügung gestellt aus dem *Genetischen Alphabet* der Österreichischen Gesellschaft für Endokrinologie und Stoffwechsel (ÖGES), <http://www.oeges.at/molekulargenetik/>.

**Tab. 1:** 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

**Tab. 2:** Risikoabschätzung für häufige RET-Mutationen (MEN2A und MEN2B) bzw. Inzidenz von Phäochromozytomen, Hyperparathyreoidismus, kutanem Lichen amyloidosus und Morbus Hirschsprung in MEN2A [1]

RET-Mutation	Exon	MTC Risikoklasse <sup>a</sup>	Inzidenz Phäo <sup>c</sup>	Inzidenz HPT <sup>c</sup>	KLA <sup>d</sup>	MH <sup>d</sup>
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

MTC Medulläres Schilddrüsenkarzinom, Phäo Phäochromozytom, HPT Hyperparathyreoidismus, KLA Kutaner Lichen amyloidosus, MH Morbus Hirschsprung

<sup>a</sup>MOD moderates Risiko, H hohes Risiko, HST höchstes Risiko

<sup>c</sup>Inzidenz von PHÄO und HPT: + $\pm$ 10 %, ++ $\pm$ 20–30 %, +++ $\pm$ 50 %

<sup>d</sup>J kommt vor, N kommt nicht vor

MEN2 wird autosomal dominant vererbt, sodass Kinder eines erkrankten Elternteils die RET-Mutation mit 50-prozentiger Wahrscheinlichkeit erben und erkranken. Da die Genotyp-Phänotyp-Korrelation recht gut ist, wird sie auch herangezogen, um zu entscheiden, ab welchem Lebensalter klinisch asymptomatischen Mutationsträgern eine Thyreoidektomie bzw. ein jährliches (biochemisches) Screening empfohlen wird. Während bei MEN2A- und FMTC-Patienten 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-Patienten zumeist eine positive Familienanamne-

se, wodurch eine präventive und damit kurative Thyreoidektomie vor Ausbruch der Erkrankung erschwert wird.

### 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 Mutationsträgern deutlich zu verbessern.

RET-Genotypisierung ist indiziert bei

- Indexpatienten mit

- MTC

- MEN2B-Phänotyp
- mindestens 2 endokrinen Tumoren (MTC, Phäo, HPT)
- (bilateralem) Phäochromozytom bzw. Phäochromozytom < 30 J. bzw. mit adrenalem Phänotyp
- Morbus Hirschsprung (MH)
- Verwandten 1. Grades einer Person, die eine RET-Mutation aufweist

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

### Genetische Beratung und Implikationen bei genetischer MEN2-Diagnostik

Bevor eine humangenetische Analyse durch eine zuständige, einschlägige Fachärztin oder einen Facharzt veranlasst und im Labor durchgeführt werden kann, sind die Patienten entsprechend aufzuklären und zu beraten. Diese humangenetische Beratung muss dokumentiert werden, und die Patienten haben der Analyse schriftlich zuzustimmen. Das Ergebnis der genetischen Analyse muss in schriftlicher Form mitgeteilt und mit einer genetischen Beratung abgeschlossen werden. Die Patienten 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 Genotyps festlegen
- Bei asymptomatischen Anverwandten: systematisches Vorsorgeprogramm bzw. Zeitpunkt der prä-

ventiven Thyreoidektomie nach vorliegendem Genotyp festlegen

### Keine RET-Mutation nachweisbar

- Es liegt kein MEN2-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-Protonkogens. Bei letzterem Verdacht kann die Sequenzanalyse auf andere, bislang nicht untersuchte Exons bzw. Introns des RET-Protonkogens ausgeweitet werden.
- Die verwendete Methode detektiert nur bereits bekannte und/oder nicht alle Arten von Mutationen (pathogenen Varianten).
- Es liegen in der Patienten-DNA seltene Polymorphismen (Varianten) vor, die dazu führen, dass ein Allel nicht amplifiziert und daher die entsprechende Mutation (pathogene Variante) nicht detektiert werden kann.

### Genetischer Befund: Methodik, Inhalt, Interpretation

Das RET-Protonkogen 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).

MEN2 ist durch eine gute Genotyp-Phänotyp-Korrelation gekennzeichnet, sodass eine spezifische *RET*-Mutation (pathogene *RET*-Variante), wie bereits oben erwähnt, einen starken Hinweis auf Subtyp und Verlauf des Syndroms gibt und Vorsorgeprogramm wie auch Zeitpunkt der prophylaktischen Thyreoidektomie dadurch bestimmt werden. Kodon-634-Mutationen sind sehr häufig mit HPT und Phäochromozytom

assoziiert, MEN2A mit Morbus Hirschsprung ist durch Exon10-Mutationen charakterisiert.

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

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 Patienten und behandelnden Ärzten zu vermeiden.

Die bisherigen ATA-Risikoklassen für FMTC aus 2009 werden durch neue ersetzt, indem die bisherige Level-D-Kategorie zu der Kategorie mit dem höchsten Risiko (*HST*) wird, die Patienten mit MEN2B- und der Kodon-*p.(Met918Thr)*-Mutation beinhaltet. Die momentane Level-C-Kategorie wird zu „hohem Risiko“ (*H*), Patienten mit den *RET*-Kodon-*p.Cys634*- und -*p.(Ala883Phe)*-Mutationen beinhaltend, Level A und B werden in der neuen Kategorie „moderates Risiko“ (*MOD*) zusammengefasst und beinhalten Patienten mit MTC und *allen RET-Mutationen außer p.(Met918Thr), p.(Cys634) und p.(Ala883Phe)* (■ **Tab. 2**).

Weitere Informationen über genetische Analysen in Österreich bekommen Sie unter anderem über folgenden Link: [www.oges.at](http://www.oges.at) (Molekulare Endokrinologie).

### Korrespondenzadresse

**Univ.-Prof. DI Dr. S. Baumgartner-Parzer**  
Universitätsklinik für Innere Medizin III,  
Medizinische Universität Wien  
Währinger Gürtel 18–20, Wien, Österreich  
sabina.baumgartner-parzer@  
meduniwien.ac.at

**Funding.** Open access funding provided by Medical University of Vienna.

### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** S. Baumgartner-Parzer gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

**Open Access** Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz

(<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

### Literatur

#### Verwendete Literatur

1. Wells Samuel A Jr et al (2015) Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma: the American Thyroid Association guidelines task force on medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 25(6):567–610

#### Weiterführende Literatur

1. Baumgartner-Parzer S (2011) Genetische Testung in der Endokrinologie - Multiple endokrine Neoplasien. *Endokrinol Stoffwechs Univers Inn Med* 7:30–32
2. Baumgartner-Parzer SM, Lang R, Wagner L, Heinze G, Niederle B, Kaserer K, Waldhäusl W, Vierhapper H (2005) Polymorphisms in exon 13 and intron 14 of the RET protooncogene: genetic modifiers of medullary thyroid carcinoma? *J Clin Endocrinol Metab* 90(11):6232–6236
3. Brandi ML et al (2001) Consensus – Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 86:5658–5671
4. 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
5. Raue F, Frank-Raue K (2010) Update multiple endocrine neoplasia type 2. *Fam Cancer* 9:449–457
6. Raue F, Frank-Raue K (2012) Genotype-phenotype correlation in multiple endocrine neoplasia type 2. *Clinics (Sao Paulo)* 67(Suppl 1):69–75
7. Vierhapper H, Niederle B, Bieglmayer C, Kaserer K, Baumgartner-Parzer S (2005) Early diagnosis and curative therapy of medullary thyroid carcinoma by routine measurement of serum calcitonin in patients with thyroid disorders. *Thyroid* 15(11):1267–1272
8. Vierhapper H, Rondot S, Schulze E, Wagner L, Hanslik S, Niederle B, Bieglmayer C, Kaserer K, Baumgartner-Parzer S (2005) Primary hyperparathyroidism as the leading symptom in a patient with a Y791F RET mutation. *Thyroid* 15(11):1303–1308

Hier steht eine Anzeige.

