



## Multiple Endokrine Neoplasien Typ II (MEN2), Familiäres medulläres Schilddrüsenkarzinom (FMTC) [C73-75, D35, D44]

OMIM-Nr: 171400 (MEN2A), 162300 (MEN2B/MEN3),  
155240 (FMTC), 164761 (RET)

Dipl.-Biol. Anne Holtorf

### Wissenschaftlicher Hintergrund

#### Klinik

Als multiple endokrine Neoplasien (MEN) werden verschiedene, erbliche Syndrome bezeichnet, welche die Ausbildung benigner und maligner Tumore von endokrinen Drüsen begünstigen und meist mit einem deregulierten Hormonhaushalt einhergehen. Prinzipiell unterscheidet man das MEN1-, MEN2- und MEN4-Syndrom.

**MEN2** folgt einem **autosomal-dominanten** Erbgang (Prävalenz 1:50.000) und wird in die klinischen Untergruppen **MEN2A**, **MEN2B** und das familiäre medulläre Schilddrüsenkarzinom (familial medullary thyroid carcinoma, FMTC) eingeteilt. Charakteristisch für alle Varianten von MEN2 ist das **medulläre** Schilddrüsenkarzinom (MTC), welches bei nahezu 100% der Mutationsträger auftritt und durch erhöhte Serum-Calcitonin-Spiegel gekennzeichnet ist. Das MTC macht etwa 5% aller Schilddrüsenkarzinome aus, 3/4 der Fälle treten sporadisch auf, ca. 25% zeigen eine familiäre Häufung im Rahmen eines MEN-Syndroms. FMTC sind i.d.R. multizentrisch und betreffen vor allem den oberen und mittleren Teil der Schilddrüse. Die Untergruppen lassen sich anhand des Manifestationsalters sowie weiterer klinischer Charakteristika unterscheiden (Tab. 1).

#### Genetik

FMTC, MEN2A- und MEN2B-(auch als MEN3 bezeichnet)-Syndrom werden verursacht durch Mutationen im **RET-Gen**, welches auf Chromosom 10 nahe dem Centromer liegt und aus 20 Exons besteht, die für eine Rezeptor-Tyrosin-Kinase kodieren. **RET** ist ein Protoonkogen, pathogene Mutationen führen zur (Dauer-)Aktivierung der Kinase.

Etwa 98% aller pathogenen Mutationen in **RET**, die zum MEN2-Syndrom führen, sind in den **Exons 5, 8, 10, 11 und 13-16** lokalisiert. Die Position der jeweiligen Mutation hat dabei Einfluss auf die Ausprägung der Erkrankung (**Genotyp-Phänotyp-Korrelation**):

Mutationen in den **Exons 5, 8, 10 und 11** (hauptsächlich Codon 321, 531, 533, 609, 611, 618, 620 oder 634) betreffen den extrazellulären Teil des Proteins und führen zur Ausprägung eines **FMTC** oder zum **MEN2A-Syndrom**. Mutationen in **Exon 13, 14 oder 15** (Codon 768, 790, 804, 848, 883, 891 oder 904) betreffen den intrazellulären Teil des Proteins und können FMTC hervorrufen. Mutationen in **Exon 16** sind mit dem **MEN2B-Syndrom** assoziiert. In den meisten Fällen von MEN2B ist **Codon 918** betroffen, Mutationen in diesem Codon sind auch mit der höchsten Aggressivität assoziiert (vgl. Abb.).

Mutationen in anderen Bereichen des **RET**-Gens sind äußerst selten.

Die Analyse von **RET** ist immer bei Nachweis eines FMTC (unabhängig vom Erkrankungsalter) indiziert. **Auch bei vermeintlich sporadischen medullären Schilddrüsenkarzinomen werden Keimbahnmutationen in RET detektiert.** In 98% der Fälle sind Mutationen in den Exons 5, 8, 10, 11, 13, 14, 15 oder 16 lokalisiert. Bleibt die molekulargenetische Untersuchung dieser Exons ohne Befund, ist die Untersuchung der verbleibenden kodierenden Exons empfehlenswert.

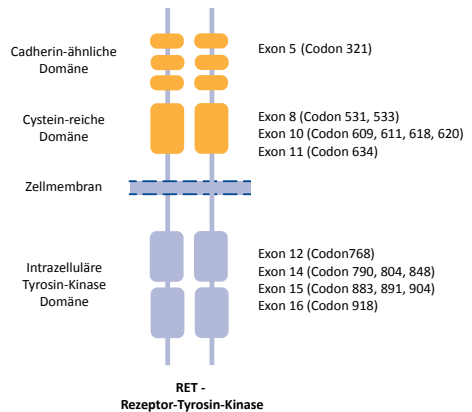


Abb: Schematische Darstellung der RET-Tyrosinkinase und die am häufigsten von Mutationen betroffenen Positionen bei MEN2 (mod. nach: Pander in Scriver et al (eds): The molecular & metabolic bases of inherited diseases. 8th Ed, Chapter 42, 2001; Pappa T. and Alevizaki M. Endocrine 2016, 53:7).

Im Gegensatz zu den aktivierenden Mutationen in **RET** sind **inaktivierende Mutationen** mit **M. Hirschsprung** (OMIM 142623) assoziiert. Die molekulargenetische Untersuchung von **RET** wird bei Kindern mit V.a M. Hirschsprung, gemäß AWMF-Leitlinien empfohlen.

#### Vorsorgeuntersuchungen

Wurde bei einer Risikoperson eine pathogene Mutation nachgewiesen, wird dem Anlageträger ein systematisches Vorsorgeprogramm empfohlen. In welchem Alter mit den Vorsorgeuntersuchungen begonnen wird, hängt laut der **American Thyroid Association** von der Mutation bzw. dem betroffenen Codon ab (vgl. Tab. 2). Besonders Anlageträger für MEN2B sollten aufgrund des sehr frühen Manifestationsalters bereits im Säuglings-/Kinderalter engmaschig betreut werden. Für Anlageträger von Mutationen in Codon 918 wird empfohlen, die Schilddrüse **bereits im 1. Lebensjahr** vorsorglich zu entfernen. In anderen Fällen wird in Abhängigkeit vom Genotyp und Phänotyp die **Thyreoidektomie** im Alter von 5 Jahren, ggf. auch später empfohlen. Grundsätzlich sollte der Zeitpunkt für eine Thyreoidektomie gemeinsam vom behandelnden Arzt, dem beratenden Facharzt für Humangenetik und den Eltern des Kindes festgelegt werden. Vorsorgeuntersuchungen bezüglich



	OMIM-P	Manifestationen (+ Häufigkeit bei Betroffenen)	Klinische Diagnose
MEN2A (ca. 75%)	171400	MTC od. C-Zell-Hyperplasie (frühes Erwachsenenalter, bis zu 100%) Phäochromozytome (ca. 50%) Nebenschilddrüsenadenome/-tumoren (primärer Hyperparathyreoidismus, ca. 20-30%)	bei Nachweis von zwei oder mehreren MEN2A-assoziierten Tumoren
MEN2B/MEN3 (selten)	162300	MTC od. C-Zell-Hyperplasie (Kinder-/ Jugendalter, bis zu 100%) Phäochromozytome (ca. 50%) außerdem: Schleimhautneurome, intestinale Ganglioneuromatosen, marfanoider Habitus	bei Nachweis eines frühmanifesten MTC sowie einer weiteren MEN2B-typischen Manifestation
FMTC	155240	ausschließlich medulläres Schilddrüsenkarzinom	bei MTC-Patienten mit mindestens 3 weiteren betroffenen Blutsverwandten

Tab. 1: Klinische Unterformen des MEN2-Syndroms und deren Charakteristika (mod. nach: Brandi M.L. et al. 2001, J Clin Endocrinol Metab 86:5658-5671).

**Phäochromozytomen** sollten ab dem 12. Lebensjahr beginnen, wenn die nachgewiesene Mutation mit einem hohen Risiko für Phäochromozytome assoziiert ist. Bei einem moderaten Risiko werden die Untersuchungen ab dem 16. Lebensjahr empfohlen.

**Indikation**

Medulläres Schilddrüsenkarzinom, Phäochromozytom, V.a. MEN2

**Anforderung**

Ü-Schein Muster 10 mit folgenden Angaben:

Diagnose: **medulläres Schilddrüsenkarzinom,**

**Phäochromozytom, V.a. MEN2 (ICD-10 Code)**

Auftrag: **Molekulargenetische Untersuchung RET**

Hinweis:

Schriftliche **Einwilligungserklärung (EWE)** gemäß GenDG erforderlich

**Material**

1 ml EDTA-Blut

**Methode**

Aus der eingesandten Blutprobe wird genomische DNA isoliert und daraus alle kodierenden Exons des *RET*-Gens spezifisch amplifiziert und anschließend sequenziert (Next Generation Sequencing; NGS). Zunächst werden die Exons 5, 8, 10, 11 und 13-16 analysiert, bei unauffälligem Befund wird die Analyse der verbleibenden Exons angeschlossen.

**Dauer der Untersuchung**

ca. 10 Werktage / ca. 2 Wochen

**Literatur**

Wells SA. et al. Thyroid 25:567 (2016) / Romei C. et al. Nat Rev Endocrinol 12:192 (2016) / Pappa T. u Alevizaki M. Endocrine 53:7 (2016) / Wells SA et al. J Clin Endocrinol Metab 98:3149 (2013) / Frank-Raue K. u Raue F. Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel 3:8 (2011) / Marini F. et al. Orphanet J Rare Dis 1:45 (2006) / www.genereviews.org, Multiple Endocrine Neoplasia Type 2, last update: June 25, 2015

Codon	Schilddrüse	Phäochromozytom	Sonstige
918	Thyreoidektomie im 1. LJ	Vorsorgeuntersuchung ab dem 12. Lj	-
634, 883	Thyreoidektomie im 5. Lj. (oder früher bei Nachweis erhöhter Calcitoninwerte)	Vorsorgeuntersuchung ab dem 12. Lj	Vorsorgeuntersuchung bzgl. Hyperparathyreoidismus ab dem 12. Lj
Alle anderen	Ab dem 5. Lj: körperliche Untersuchung, Ultraschall, Messung der Calcitoninwerte; Thyreoidektomie indiziert bei erhöhten Calcitoninwerten	Vorsorgeuntersuchung ab dem 17. Lj	Vorsorgeuntersuchung bzgl. Hyperparathyreoidismus ab dem 17. Lj
	<i>vor jeder Thyreoidektomie sollte das Vorhandensein eines Phäochromozytoms ausgeschlossen werden und – falls vorhanden – vor der Thyreoidektomie entfernt werden</i>	<i>Phäochromozytome sollten möglichst vor der Schwangerschaft bzw. schnellstmöglich während der Schwangerschaft ausgeschlossen werden</i>	

Tab. 2: Empfehlungen für Vorsorgeuntersuchungen und gegebenenfalls prophylaktische Maßnahmen in Abhängigkeit von der Mutation bzw. dem betroffenen Codon (nach: Wells SA et al. Thyroid 2015, 25:567).