



Multiple Endokrine Neoplasien Typ I und IV (MEN1, MEN4) [C25.4, C74.-, C75.-, D35.-, D44.-]

OMIM-Nr: 131100 (MEN1, Wermer-Syndrom), 613733 (MEN1), 610755 (MEN4), 600778 (CDKN1B)

Dipl.-Biol. Anne Holtorf

Wissenschaftlicher Hintergrund

Klinik

Als multiple endokrine Neoplasien (MEN) werden erbliche Syndrome bezeichnet, welche die Ausbildung benigner oder maligner Tumoren endokriner Drüsen begünstigen und oft mit einem deregulierten Hormonhaushalt einhergehen. Klinisch und genetisch unterscheidet man zwischen MEN1-, MEN2- und MEN4-Syndrom.

MEN1 ist charakterisiert durch das Auftreten von Neoplasien in verschiedenen endokrinen Organen. Die Erkrankung folgt einem autosomal-dominanten Erbgang, die Prävalenz wird mit ca. 1:30.000 angegeben, geschlechtsspezifische Unterschiede sind nicht bekannt. Klinisch manifestiert sich das MEN1-Syndrom meist zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr und äußert sich in der Regel durch eine Hormon-Überproduktion, welche durch den Tumor ausgelöst wird. Etwa 95% der Patienten sind von einem Nebenschilddrüsenadenom betroffen. Ein **primärer Hyperparathyreoidismus** (pHPT) kann auch bereits im Alter von 20 – 25 Jahren klinisch manifest werden und geht mit einer Überproduktion von Parathormon einher. Auch Adenome oder maligne Tumoren des endokrinen Pankreas und Duodenums sowie der Adenohypophyse zählen zu den häufigen Manifestationen. Seltener werden dermale Tumoren, Schilddrüsen- und Nebennierenläsionen diagnostiziert (vgl. Tab. 1). Klinisch gilt MEN1 als gesichert, wenn ein Betroffener in mindestens zwei endokrinen Organen Neoplasien ausbildet.

MEN4 ist MEN1 phänotypisch sehr ähnlich: Betroffene entwickeln vor allem Adenome der Nebenschilddrüse und der Hypophyse. Zusätzlich sind bei Patienten Neoplasien der Schilddrüse, des Magens, der Nieren und Nebennieren sowie der Geschlechtsorgane beobachtet worden. Das MEN4-Syndrom ist äußerst selten, die Prävalenz wird mit weniger als 1:1.000.000 angegeben. Schätzungsweise 3% der Patienten mit MEN1-assoziierten Tumoren sind vom MEN4-Syndrom betroffen.

Genetik

Molekulargenetische Grundlage des MEN1-Syndroms sind Mutationen im Tumorsuppressorgen *MEN1*, welches aus 9 kodierenden Exons besteht, die für das Protein MENIN kodieren. Das Protein ist vermutlich in Regulationsmechanismen der DNA-Synthese und des Zellzyklus involviert. Es sind verschiedenste genetische Aberrationen (Punktmutationen, Deletionen größerer Genabschnitte) im gesamten kodierenden Bereich des *MEN1*-Gens beschrieben, eine klare Genotyp-Phänotyp-Korrelation fehlt jedoch. Keimbahnmutationen in *MEN1* führen nicht unmittelbar zur Tumorentstehung. Erst nach Ausfall des zweiten, noch intakten *MEN1*-Allels durch somatische Mutationen kann es zur unkontrollierten Teilung und Entartung der betroffenen Zellen kommen (Zwei-Treffer-Hypothese nach Knudsen, "Loss of Heterozygotie"). Die Penetranz wird bei Anlageträgern mit 90% bis zum 50. Lebensjahr angegeben.

Bei **familiärem MEN1**, d.h. wenn neben dem Indexpatienten ein Blutsverwandter MEN1-assoziierte Symptome aufweist, können bei ca. 77% der Betroffenen Keimbahnmutationen nachgewiesen werden. Bei sporadischem MEN1-Syndrom, bei dem keine auffällige Familienanamnese festgestellt werden kann, werden immerhin noch bei etwa 68% der Patienten Keimbahnmutationen im kodierenden Bereich des Gens gefunden. Bei ca. 10-20% der Patienten kann keine kausale Mutation im kodierenden Bereich von *MEN1* nachgewiesen werden.

Indikationen für die genetische Untersuchung:

- Mindestens zwei MEN1-assoziierten Neoplasien
- Hyperparathyreoidismus vor dem 40. Lebensjahr
- Gastrinom oder Inselzelltumor des Pankreas
- Rezidiv eines pHPT, V.a. Mehrdrüsenhyperplasie

Ursächlich für das **MEN4-Syndrom** sind Mutationen im *CDKN1B*-Gen auf Chromosom 12p13 und Mutationen im *p27*-Gen. P27 ist ein Cyclin-abhängiger Kinaseinhibitor, der für die Zellzyklusregulation verantwortlich ist. Inaktivierende Mutationen in *CDKN1B* führen zur reduzierten Expression, veränderter intrazellulärer Lokalisation des Proteins oder zur Beeinträchtigung der Protein-Protein-Interaktion, was letztlich die Zellzyklusregulation stört und eine unkontrollierte Proliferation der betroffenen Zelle und damit eine Tumorentstehung

Betroffenes Organsystem	Klinische Manifestation	Häufigkeit bei Betroffenen
Nebenschilddrüse	Nebenschilddrüsenadenom (primärer Hyperparathyreoidismus)	> 90%
Endokrines Pankreas und Duodenum	Adenome und/oder maligne Tumoren(z.B. Gastrinom, Insulinom, Glukagonom, VIPom, Somatostatinom, endokrin-inaktive Neoplasien)	ca. 50%
Adenohypophyse	Mikro-, Makroadenome (z.B. Prolaktinom, Akromegalie, Cushing-Syndrom)	ca. 40%
weitere Organsysteme	Neuroendokrine Tumoren, Schilddrüsentumoren, dermale Tumoren, Nebennierentumoren, Lipome, Angiofibrome (Bronchialkarzinoide, maligne Thymome)	sehr selten

Tab. 1: Klinische Manifestationen und Penetranz beim MEN1-Syndrom (modifiziert nach: Gut P. et al. Contemp Oncol 2015, 19:176; Simon B. et al. Dtsch Arztebl 2000, 97:698).



hervorrufen kann. In Tumoren von MEN4-Patienten wurden verminderte Expression oder völlige Abwesenheit von P27 nachgewiesen. Pathogene Varianten in *CDKN1B* werden bei ca. 3% der Patienten mit unauffälligem MEN1-Befund detektiert.

Vorsorgeuntersuchungen

Wurde bei einer Risikoperson eine pathogene Mutation nachgewiesen, so wird dem **Mutationsträger** ein systematisches Vorsorgeprogramm empfohlen, beginnend ab dem 16. Lebensjahr (bzw. 10 Jahre vor dem jüngsten Erkrankungsalter in der Familie) (vgl. Tab. 2). Die prädiaktive genetische Untersuchung von Risikopersonen bei bekannter familiärer Mutation wird derzeit ab dem 16. Lebensjahr empfohlen und muss im Rahmen einer genetischen Beratung durchgeführt werden.

Untersuchungsmethode	Häufigkeit der Untersuchung
Messung des Hormonspiegels und biochemischer Marker - Nebenschilddrüse: Kalzium, intaktes Parathormon - Endokrines Pankreas/Duodenum: Glukose, Insulin, Proinsulin, Gastrin, Glukagon, VIP, Chromogranin A, Pankreatisches Polypeptid (PP), α - und β -HCG - Hypophyse: Prolaktin, GH, IGF-1, ACTH, Kortisol - Weitere: Calcitonin, Serotonin, U-5-HIES, Aldosteron, U-Katecholamine	alle 2 Jahre
Funktionstests -Gastrin, PP: 560 kcal-Mahlzeit-Stimulationstest - V.a. Insulinom: Hungerversuch - V.a. Gastrinom: Sekretin-Test - Wenn pathologisch: Somatostatinrezeptorszintigraphie, CT des Abdomens, Endosonographie, operative Exploration	alle 2 Jahre
Bildgebung - Sonographie Abdomen und Hals - MRT Hypophyse - CT Abdomen und Thorax - Gastroskopie	alle 4 Jahre

Tab. 2: Empfohlene Vorsorgeuntersuchungen bei MEN1-Patienten (nach Simon B. et al. 2000, Dt. Ärztebl.).

Richtlinien für die Betreuung von Anlageträgern einer *CDKN1B*-Mutation existieren derzeit nicht. Es empfiehlt sich aber, die Betreuung der Betroffenen von erfahrenen Ärzten oder an spezialisierten Zentren durchführen zu lassen.

Indikation

V.a. multiple endokrine Neoplasien Typ I, MEN1

Anforderung

Ü-Schein Muster 10 mit folgenden Angaben:

Diagnose: **Hyperparathyreoidismus, Gastrinom, ... V.a. MEN1 (ICD-10 Code)**
 Auftrag: **Molekulargenetische Untersuchung MEN1 (Stufe I) und/oder CDKN1B (Stufe II)**

Hinweis:

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

Material

EDTA-Blut

Methode

Aus der eingesandten Blutprobe wird genomische DNA isoliert und alle kodierenden Exons des *MEN1*-Gens einschließlich der Spleißstellen amplifiziert und anschließend sequenziert (NGS; Next Generation Sequencing). Die Analyse von Deletionen/Duplikationen größerer Genabschnitte erfolgt mittels MLPA oder NGS. Bei unauffälligem Befund wird die Analyse des *CDKN1B*-Gens abgeschlossen (Stufendiagnostik).

Dauer der Untersuchung

ca. 10 Werktage / ca. 2 Wochen

Literatur

Concolino P. et al. *Cancer Genet* 209:36 (2016) / Pacheco M.C. *J Pediatr Genet* 5:89 (2016) / Scherthaner-Reiter M.H. et al. *Neuroendocrinology* 103:18 (2016) / Gut P. et al., *Contemp Oncol* 19:176 (2015) / Thakker R.V. *Mol Cell Endocrinol* 386:2 (2014) / Walls G.V. *Semin Pediatr Surg* 23:96 (2014) / Lemos MC, Thakker RV. *Hum Mutat* 29:22 (2008) / Marini F. et al. *Orphanet J Rare Dis.* 1:38 (2006) / Guo S.S. and Sawicki M.P. *Mol Endocrinol* 15:1653 (2001) / Simon B. et al. *Dtsch Arztebl* 97:698 (2000)