

MEN1 – Aktuelles zu Labordiagnostik und Klinik

Prof. Dr. med. L. Schaaf

**Innere Medizin/Endokrinologie/Klinische Chemie
Max-Planck-Institut für Psychiatrie, München**

Übersicht

- **Definitionen**
- **Auswertungen aus der MEN1-Datenbank**
- **Menin/Genetik**
- **Besonderheiten einzelner Organmanifestationen**
- **Screening**
- **spezielle Funktionsuntersuchungen**

Neuroendokrine Tumorsyndrome: klinische u. genet. Charakteristik

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

Pluriglanduläre Autoimmunerkrankungen und multiple endokrine Neoplasien im Vergleich

	pluriglanduläre Autoimmunerkrankungen	multiple endokrine Neoplasien
Genetik	erhöhte Disposition bei HLA-B8, -DR3, -DR4	autosomal-dominant
Einzelkrankungen (Beispiele)	Typ 1 Diabetes mellitus 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

Multiple Endokrine Neoplasie Typ 1

Definition

Seltenes autosomal dominant vererbliches Syndrom mit syn- oder meta-chronem Auftreten kausal voneinander unabhängiger endokriner Tumoren unterschiedlicher Dignität an verschiedenen endokrinen Organen.

Klassischer Organbefall: 1° Hyperparathyreoidismus (pHPT)

(GEP)

Endokrine gastroenteropankreatische Tumoren

Hypophysenvorderlappenadenome (HVA)

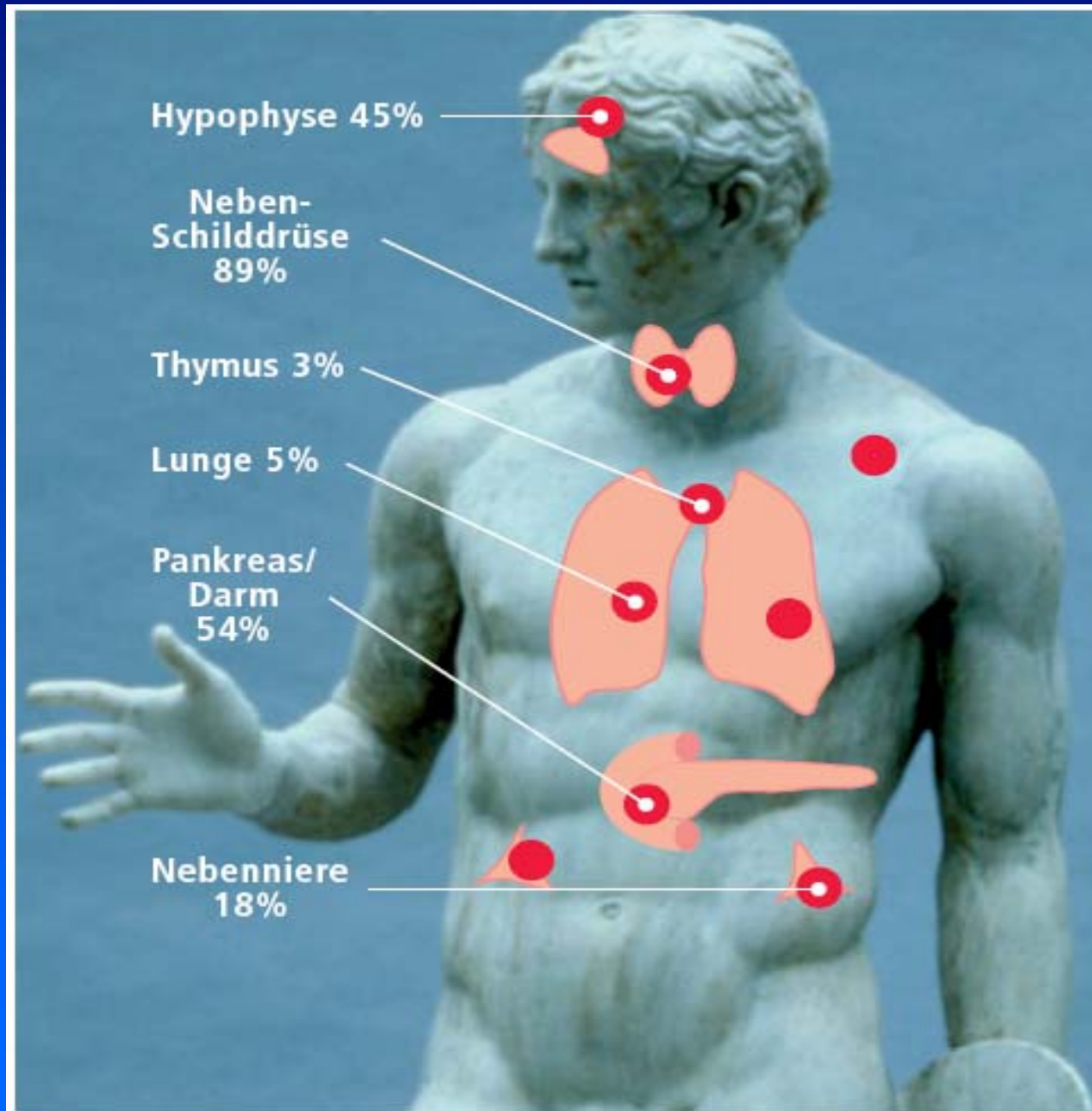
Seltene Manifestationen: Nebennierenrindentumoren (NNR)

Endokrine Tumoren des Thymus/der Bronchien (BT)

Schilddrüsentumoren

Lipome u.a.

Die häufigsten Organbeteiligungen bei MEN 1



MEN-1 - „Praxis“ - Definition

<u>MEN-1 (Index)-Fall:</u>	2 der 3 Hauptmanifestationen: <ul style="list-style-type: none">- Nebenschilddrüsenadenom- Neuroendokriner Tumor des gastroenteropankreatischen Systems (GEP-NET)- Hypophysentumor
<u>MEN-1 Familie:</u>	MEN-1 Index-Fall <u>und</u> min. 1 Verwandter 1. Grades, der von einer der 3 Hauptmanifestationen betroffen ist

Mit MEN1 verwechselbare und überlappende Entitäten

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 %)

- a) Vorstufe einer typischen MEN1
- b) atypische Expression einer MEN1
- c) neue Variante einer MEN1-Mutation
- d) Phänokopie

Burin (Prolaktinom)-
Variante (Neufundland)

pHPT auffällig häufig mit Prolaktinomen verbunden, auffällig selten Gastrinome

Fam. Akromegalie

Carney-Complex

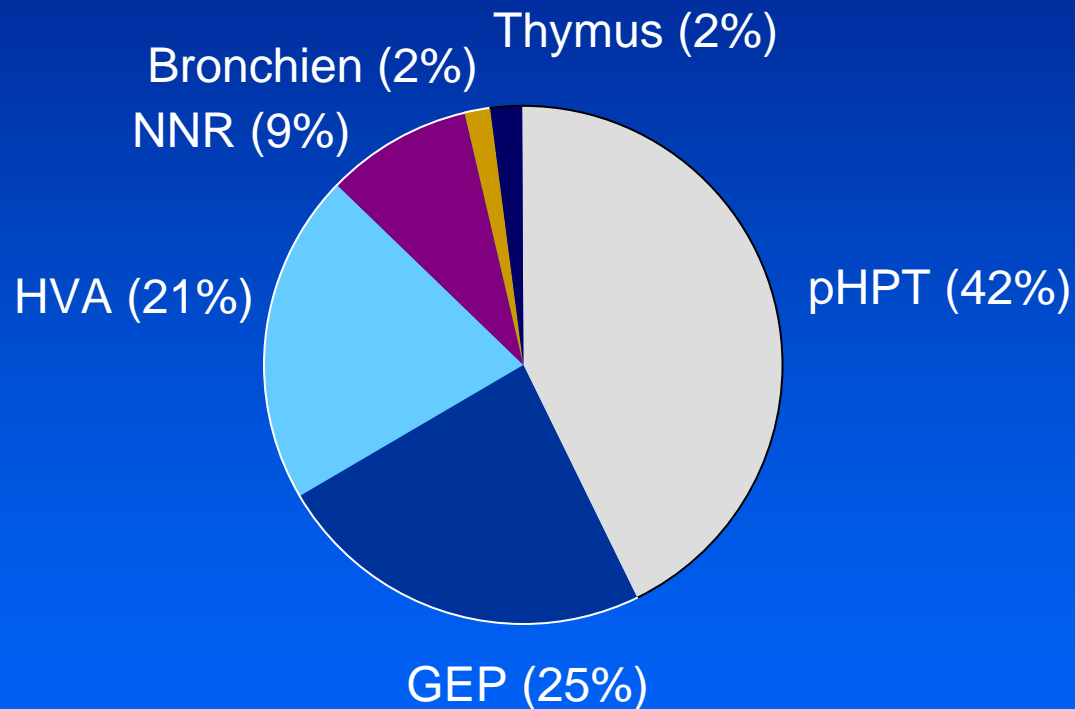
Häufigkeit MEN1- assoziierter Tumoren

	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

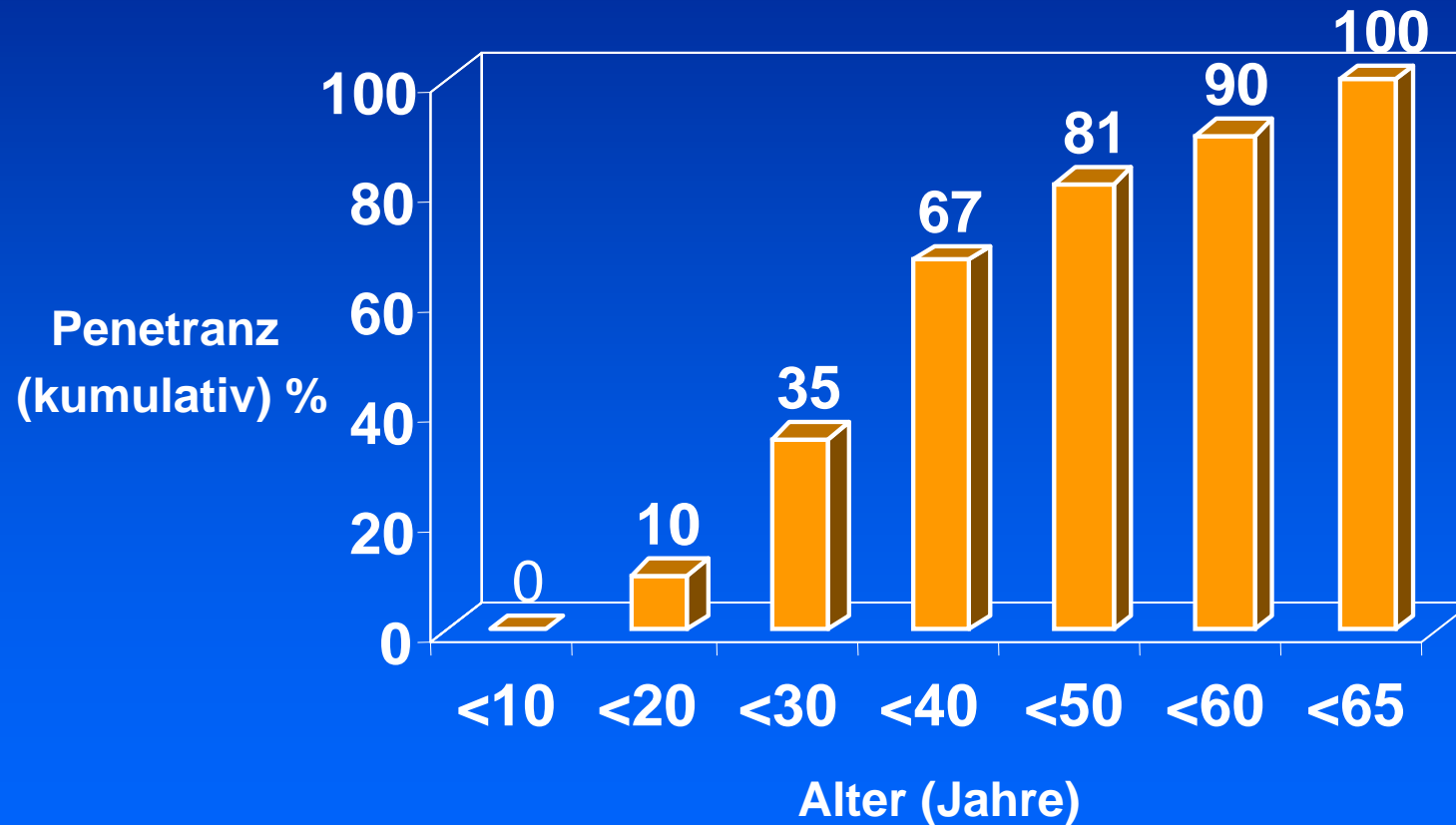
Organmanifestationen der 306 MEN1-Patienten

306 Patienten (172 w, 130 m), 657 endokrine Neoplasien



	Number	%
pHPT	273	42
GEP	166	25
HVA	138	21
NNR	56	9
Bronchien	14	2
Thymus	10	2

Altersbezogene Penetranz



MEN1- Manifestationen **(geschätzte Penetranz % im Alter von 40 Jahren)**

Endokrin:

- NSD-Adenome (90)
- neuroendokrine Tumore des gastroenteropankreatischen Systems (GEP-NET)
 - Gastrinom (40)
 - Insulinom (10)
 - nicht funktionell einschließlich PP (20)
- andere: Glukagonom (2)
 - VIPom (2)
 - Somatostatinom (2)

Nicht-endokrin:

- Lipome (30)
- Angiofibrome im Gesicht (85)
- Kollagenome (70)
- Ependymome (1)

Leitsymptome bei MEN 1

Primärer Hyperparathyreoidismus

Hyperkalzämie

Nephrolithiasis

Osteopathie, Knochen- und Gelenkschmerzen

Gastrointestinale Symptome: Gastritis, Enteritis, Ulcera,
chronische Obstipation, Pankreatitis

Depressionen, Müdigkeit, Abgeschlagenheit

Hypophysenvorderlappenadenom

Prolaktinom: Amenorrhoe, Galaktorrhoe

STH produzierender Tumor: Akromegalie

ACTH produzierender Tumor: M. Cushing

Sehstörungen (Gesichtsfeldausfälle)

Gastroenteropankreatische Tumoren

Insulinom: (Nüchtern-) Hypoglykämie

Gastrinom: Ulcera / Diarrhoe, Zollinger-Ellison-Syndrom

MEN-1 Hautmanifestationen

- **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

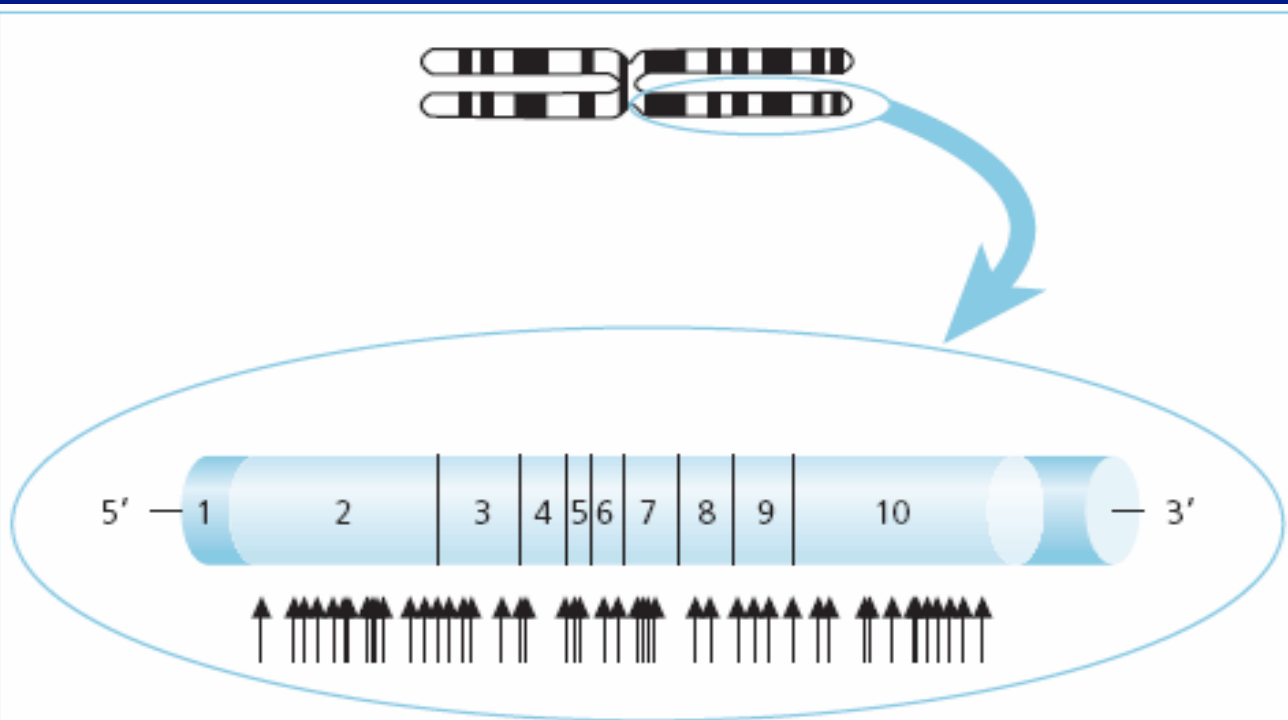
periunguale Fibrome

→ teilweise Mutationsnachweis im Tumor

MEN-1 Hautmanifestationen



Das MEN 1-Gen (auf Chromosom 11)



Lokalisation von MEN 1-Mutationen

- Mutationen bei > 90% aller MEN 1-Patienten nachweisbar
- über 200 verschiedene MEN 1-Mutationen bekannt
- sehr aufwendige Genanalyse
bisher kein eindeutiger Zusammenhang zwischen Mutationstyp
und Schwere/Ausprägung der MEN 1-Erkrankung

Mutationen des Menin-Gens

- **90% der bisher weltweit untersuchten MEN 1-Familien weisen eine Keimbahnmutation auf**
- **interfamiliär meist unterschiedliche inaktivierende Mutationen, über das gesamte Gen verteilt**
- **keine hot spots**
- **viele Polymorphismen**
- **somatische Menin-Mutationen in einigen sporadischen endokrinen Tumoren**

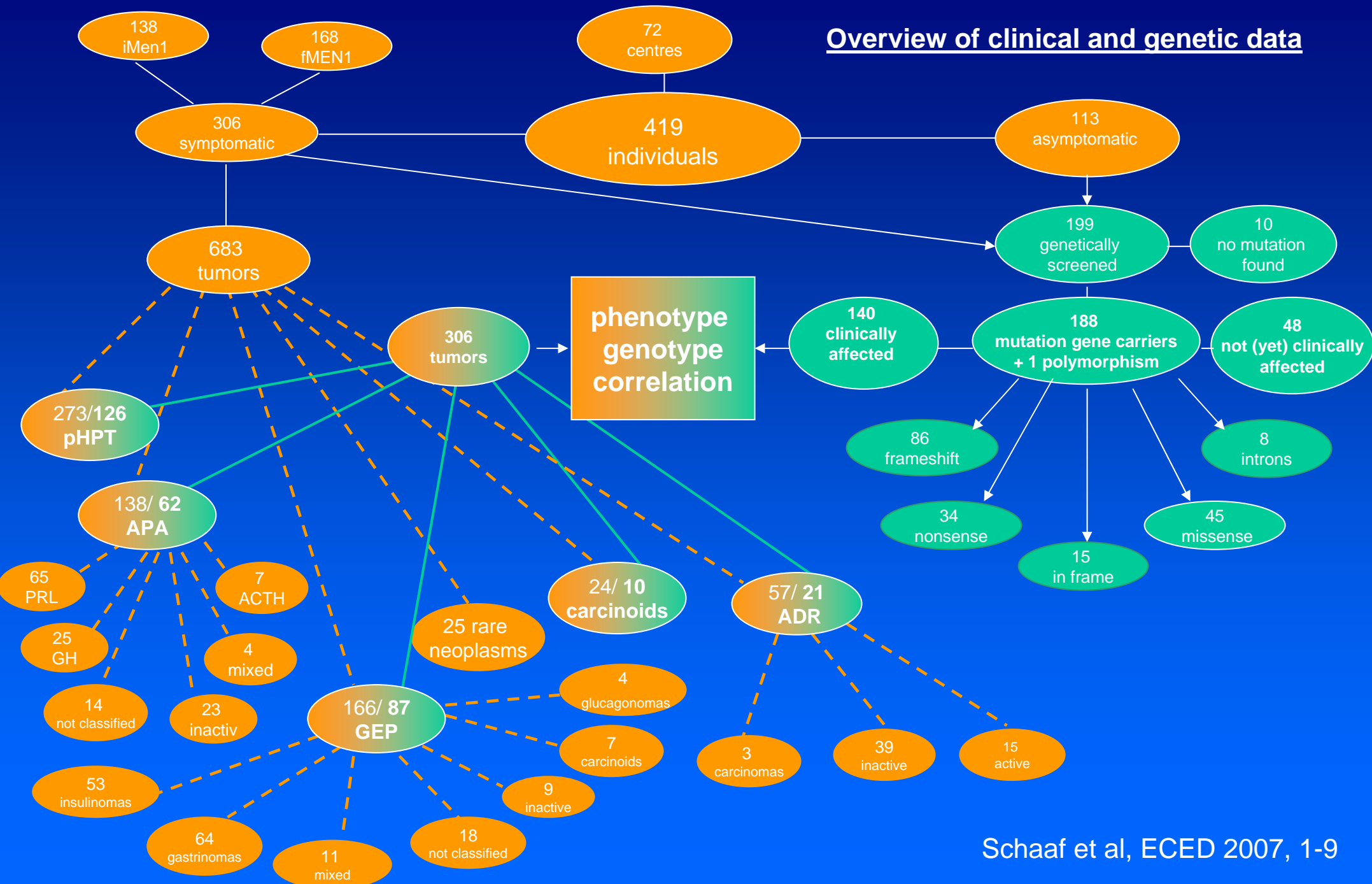
Menin

vorwiegend nukleäres Protein mit 2 nukleären Lokalisationssignalen am C-terminalen Ende

Interaktionen mit

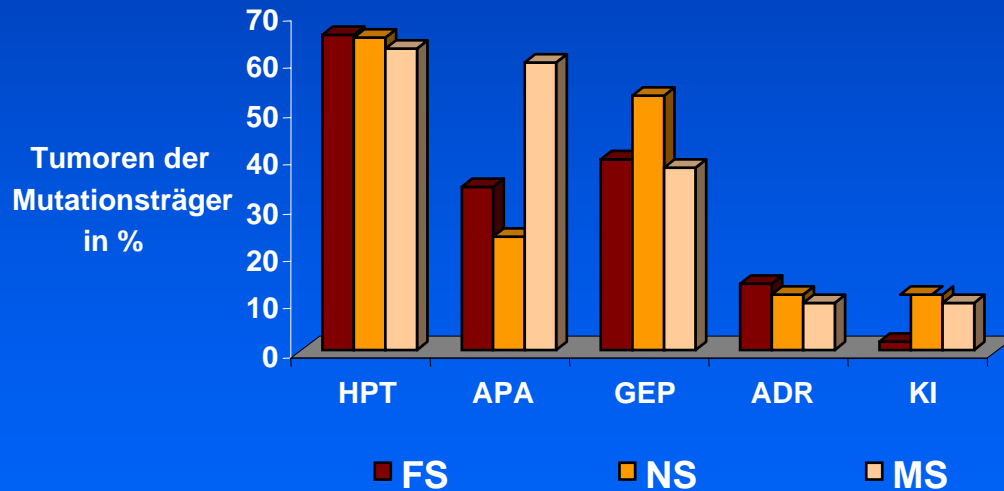
- **JunD (activating protein-1 transcription factor)
→ Suppression der JunD vermittelten Aktivierung der Transkription**
- **Tumor-Metastasen Suppressor nm23 / nucleoside-diphosphate**
- **Smad 3 → TGF β -Signalkaskade**

Overview of clinical and genetic data

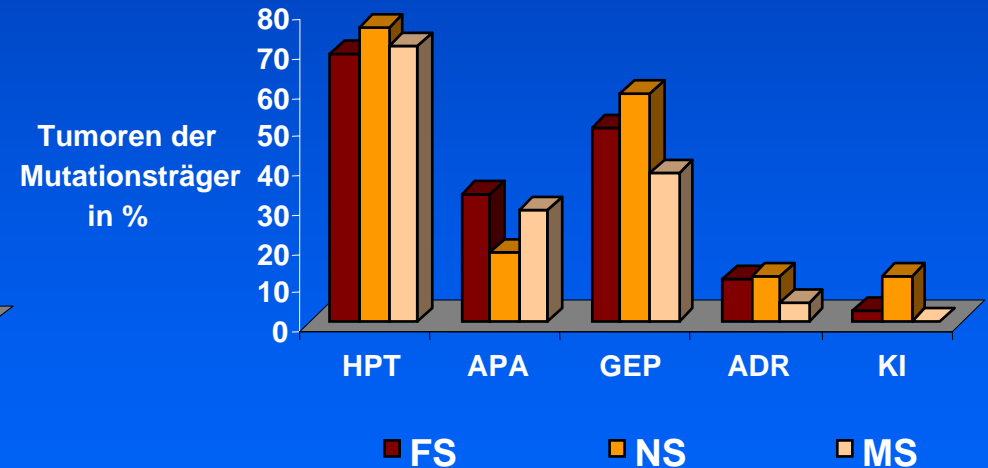


Genotyp-Phänotyp-Korrelation

a. Exon 2- 5



b. Exon 6- 10



Primärer Hyperparathyreoidismus / MEN1:Erstoperation

- **Operationsindikation:** $\text{Ca}^{2+} > 2,6 \text{ mmol/l}$ / inadäquat hohes iPTH
 - **Keine präop. Lokalisationsdiagnostik nötig**, da alle Epithelkörper revidiert werden müssen
 - **Erfahrener endokrin. Chirurg**, Zentrum mit Möglichkeit der Kryokonservierung
 - **Verfahren:**
 - A) totale Parathyreoidektomie** mit transzervikaler Thymektomie und Autotransplantation auf den nichtdominanten Unterarm
 - B) subtotale Parathyreoidektomie** mit Belassen eines normal großen Restes mit Clip-Markierung mit oder ohne Thymektomie
→ postoperative Hypocalzämie milder
- !** **nb:** nur selektive Entfernung vergrößert erscheinender Epithelkörper nicht adäquat (→ hohe Rezidivraten!)

Primärer Hyperparathyreoidismus / MEN1: Rezidivoperation

- Ist Rezidiv Folge eines Transplantathyperparathyreoidismus?
- Lokalisationsdiagnostik: Ultraschall, MIBI, ev. MRT
Hals/Mediastinum
- Intraoperativ Quick-PTH-Messung zur Seitenlokalisierung
- Radikale (totale) Parathyreoidektomie mit Thymektomie
und Autotransplantation

Hypophysenbefall bei MEN1

Deutsche MEN1 Datenbank n = 419

45 % Hypophysenadenome n = 138

w: 61 % ; m: 38 %

Manifestationsalter: $40,45 \pm 15.0$ J
(8 - 75 Jahre)

Assoziation mit pHPT in 87 %

Assoziation mit GEP in 46 %

Assoziation mit NNR in 20 %

Assoziation mit KI in 6 %

 Erstmanifestation der HVA in 21 %
aller MEN1 - Fälle

GENEM Datenbank Frankreich n = 324

42 % Hypophysenadenome n = 136

w: 50 % ; m: 31 %

Manifestationsalter: $38,0 \pm 15.3$ J
(12 - 83 Jahre)

Assoziation mit pHPT in 90 %

Assoziation mit GEP in 47 %

Assoziation mit NNR in 16 %

Assoziation mit KI in 4 %

Erstmanifestation der HVA in 17 %
aller MEN1 - Fälle

Hypophysenadenome bei MEN1

	MEN 1	sporadisch	p
Makroadenome	85 %	42 %	< 0,001
Klinische Symptome	29 %	14 %	< 0,01
Makroprolaktinome	84 %	24 %	< 0,001
Normalisierung von PRL	44 %	90 %	< 0,001

Datenerhebung: Follow up 11,4 Jahre, Alter, Jahr der Diagnose

Hypophysenadenome bei MEN1

Besonderheiten der HVL - Adenome bei MEN1:

1. keine Genotyp-Phänotyp-Korrelation bei Auftreten oder Nichtvorhandensein eines Hypophysentumors
2. HVL - Adenome bei MEN1 verhalten sich größer und aggressiver, als die sporadischen Formen
3. klinische Symptome treten signifikant häufiger bei MEN1 assoziierten HVL - Adenomen auf
4. eine Normalisierung der Hormonüberproduktion nach Therapie tritt bei HVL- Adenomen seltener auf

Inselzelltumoren bei MEN1 (multizentrisch und potentiell maligne)

Überwachung vor und nach
Auftreten von Tumoren

biochemisches Screening
ab dem Alter von 5 Jahren
1 – 2mal jährlich

Bildgebung bei Mutationsträgern
ab dem Alter von 15 Jahren
alle 2 Jahre

Symptome

Zollinger-Ellison-Syndrom
Hypoglykämie
Glukagonom
Cushing-Syndrom (CRH)
Akromegalie (GHRH)

kleine Tumoren (< 1cm)
meist abgekapselt, nicht invasiv
⇒ Überwachung

Progression (> 3 cm)

Intervention

medikamentöse
Behandlung

präoperativ:
Gastroduodenoskopie,
Endosonographie

palliative Maßnahmen
in Abhängigkeit der
Ausdehnung,
des Alters etc.

intraoperativer Ultraschall,
Palpation

das Vorgehen hängt von klinischen Gegebenheiten ab
Pankreaskopfresektion
distale Pankreatektomie
Duodenotomie
Lymphadenektomie

Thymus und neuroendokrine Tumoren

Neuroendokrine Tumoren des Thymus häufig MEN1-assoziiert
hormonell inaktiv oder mit typischer Karzinoidsymptomatik

40 % produzieren ACTH

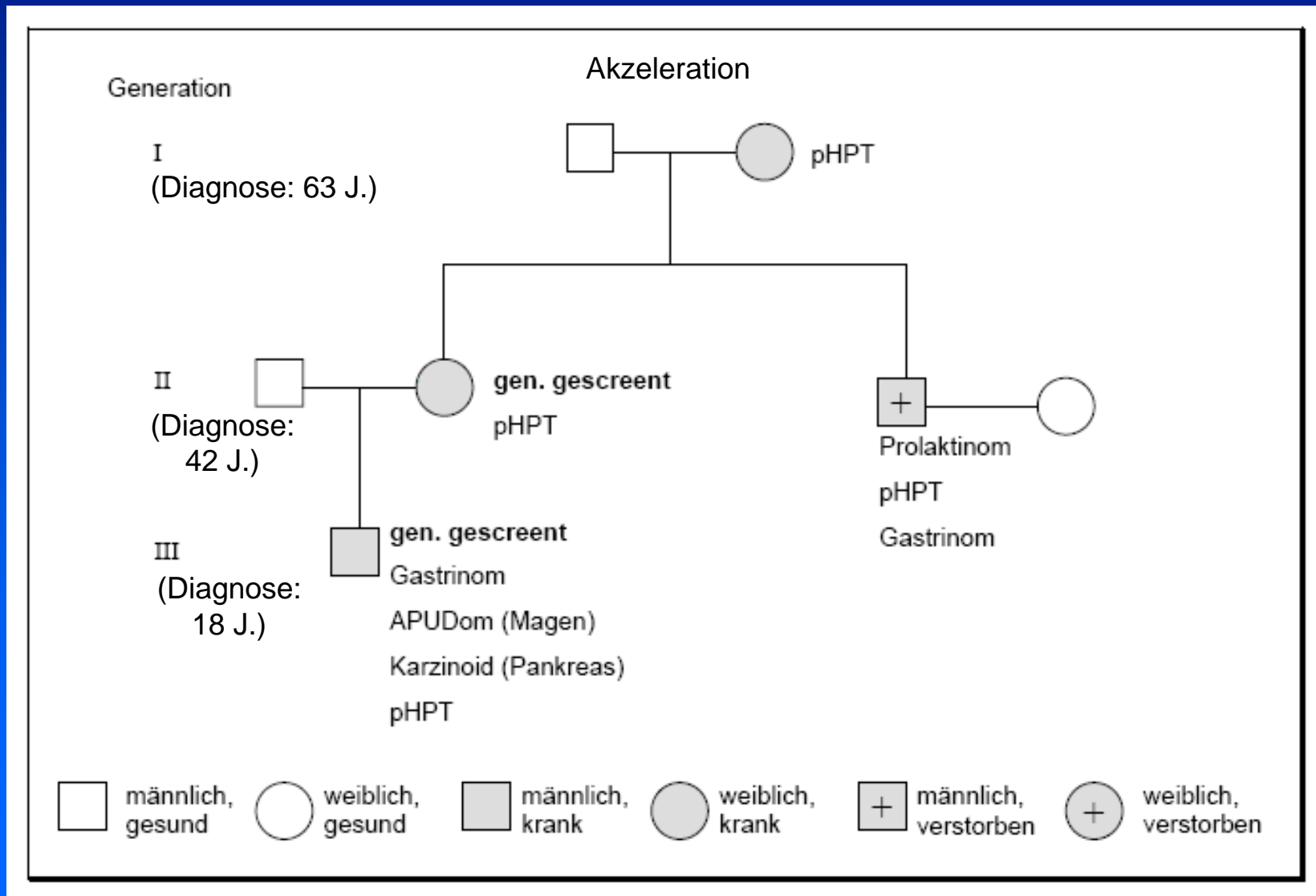
männliches Geschlecht prädominant

lokale Komplikationen: Rekurrensparese oder
Thrombose der V. subclavia

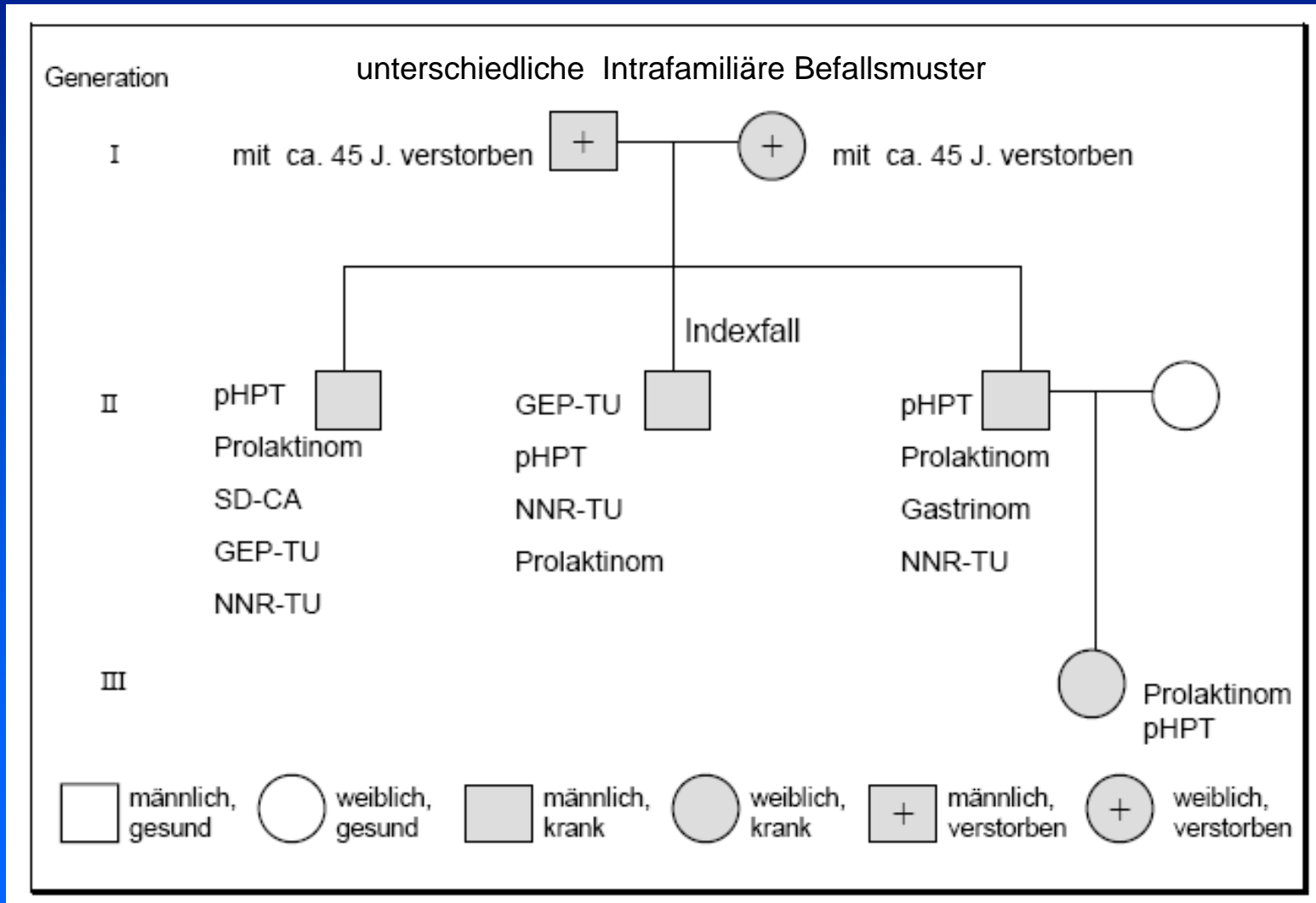
Ziel: radikale Thymusresektion

regelmäßige Nachsorge

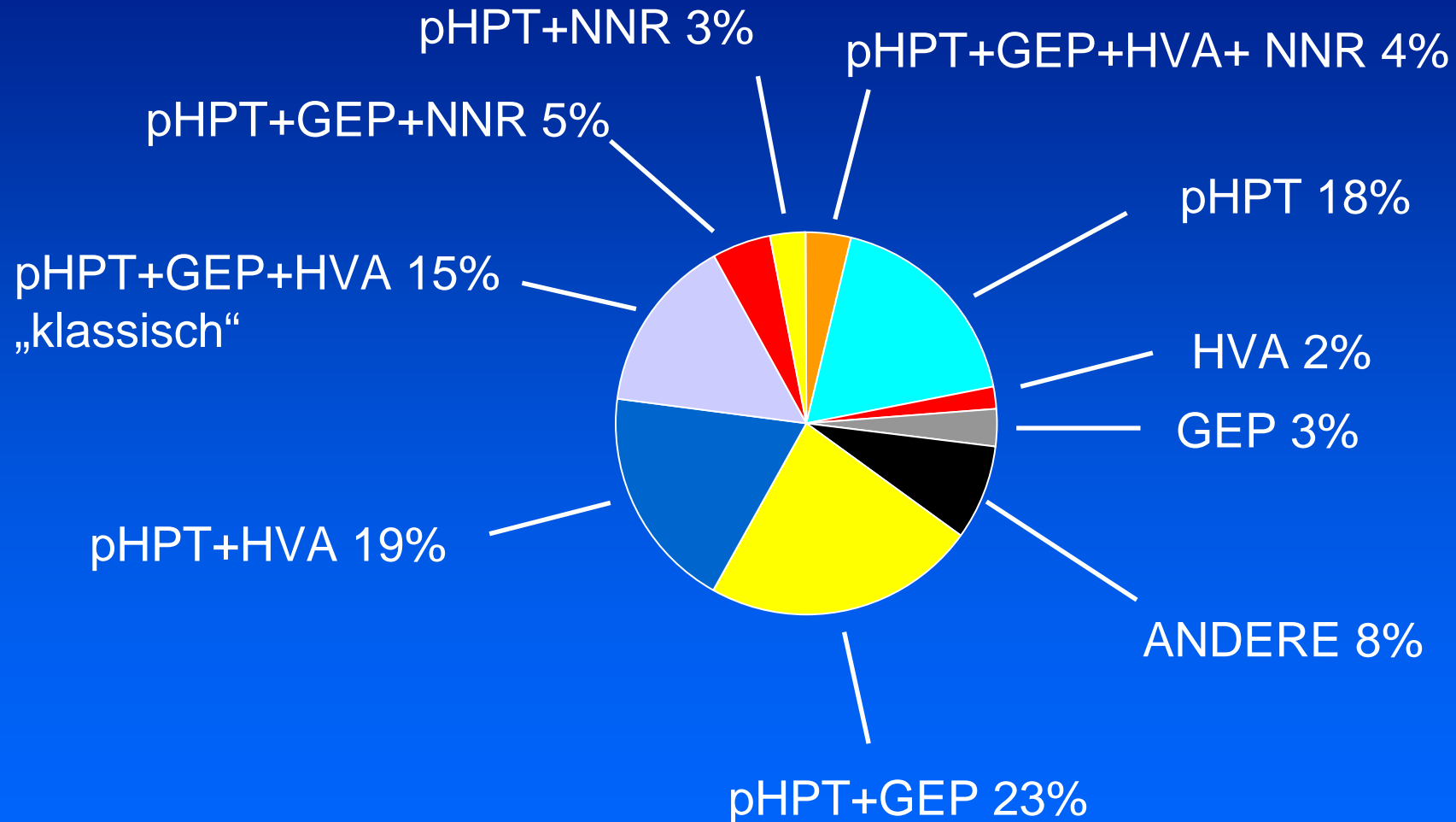
Stammbaum Familie 1



Stammbaum Familie 2



Organbefallkombinationen bei MEN1 (306 Patienten, 657 endokrine Neoplasien)



Überwachungsprogramm bei asymptomatischen MEN1-Mutationsträgern

- jährlich:
 - detaillierte Anamnese und körperliche Untersuchung
 - Blutwerte für Kalzium, Parathormon, Gastrin, Glukagon, Proinsulin, Insulin, Nüchtern-Glukose, Prolaktin, IGF-1
- alle 3 Jahre:
 - Kernspintomographie (NMR) der Hypophyse
 - Computertomographie (CT) des Thymus
 - Bildgebung des Pankreas, Magens und Duodenums (CT oder NMR, Somatostatinrezeptorszintigraphie oder Endosonographie und Ösophagogastroduodenoskopie)

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

- **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**

Vor- und Nachteile der genetischen Untersuchung

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?

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

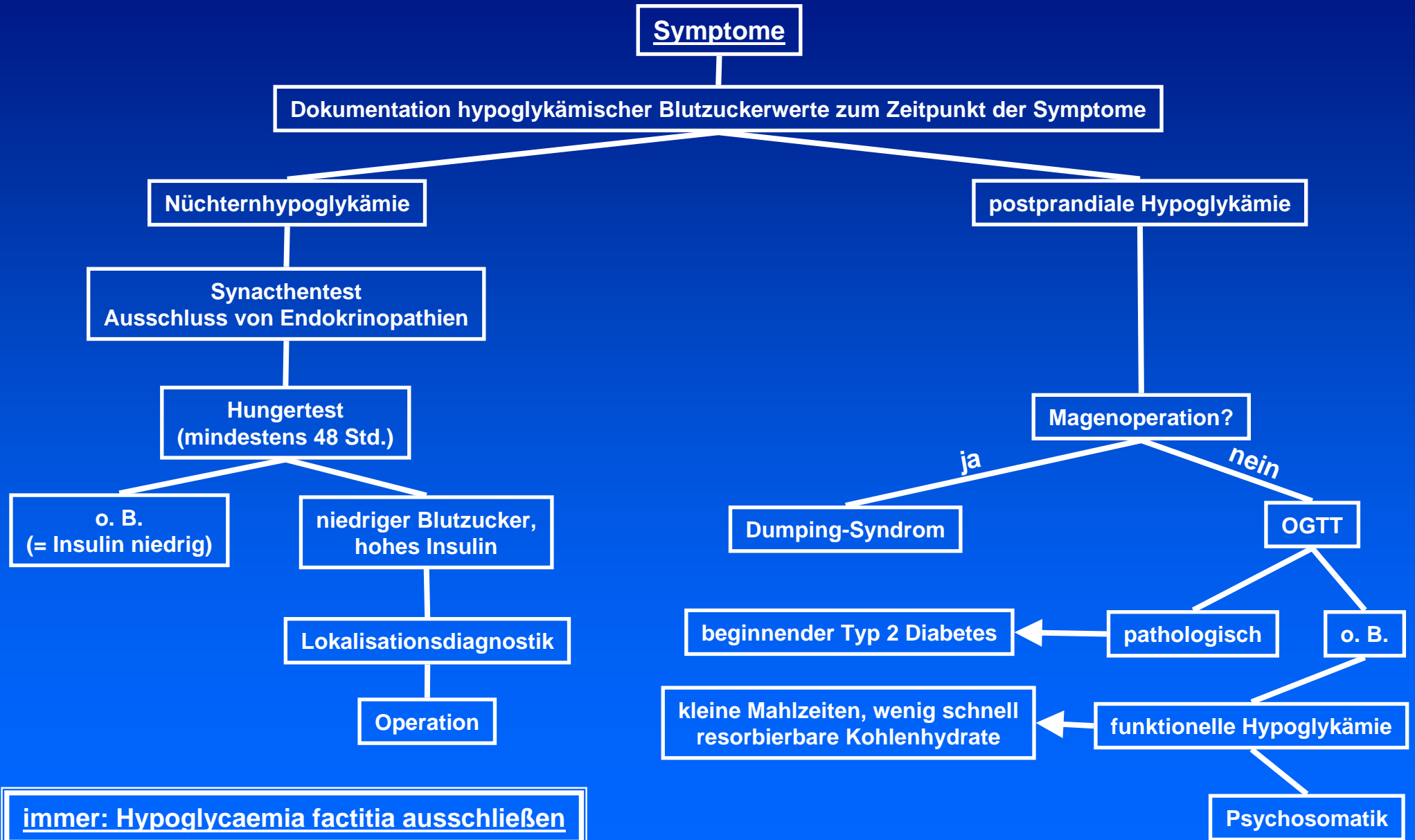
Vorgehensweise im Hinblick auf das mögliche Vorliegen einer MEN1

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

Sekretin-Test

- Indikation: Differenzierung einer tumorbedingten Hypergastrinämie von anderen Ursachen.
- Testprinzip: Gastrinstimulation durch Sekretin. Bei Gastrinom pathologisch erhöhte Stimulierbarkeit von Gastrin.
- Kontraindikationen: akute Pankreatitis/akuter Schub einer chronischen Pankreatitis
- Vorbereitung: Protonenpumpeninhibitoren mindestens 5 bis 7 Tage vor dem Test absetzen. Mindestens 24 Stunden vor Testbeginn Antazida, Anticholinergika und H₂-Rezeptorantagonisten absetzen. 12stündige Nahrungskarenz.
- Ablauf: Gastrin -15 und 0 Minuten (Basalwerte)
Injektion von 2 U/kg KG als Bolus i.v.
Blutentnahme zur Gastrinbestimmung nach 2, 5, 10, 15 und 30 Min.
- Beurteilung: Beim Gastrinom Anstieg des Serumgastrins um mehr als 200 pg/ml nach 2 bis 10 min.
- n. b.: Bei etwa 10 % der Gastrinom-Patienten ist der Sekretintest negativ.

Differenzialdiagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf Hypoglykämie



Hungerversuch

Patient bleibt nüchtern; Trinken ungesüßter Flüssigkeit *ad libitum*

alle 3 Std. oder sofort bei Hypoglykämie-Symptomen: BZ-Schnelltest

BZ < 40 mg/dl,
keine Symptome

BZ < 40 mg/dl,
Symptome

Bestätigung durch i. v.-Blutzucker

nein

ja

Fortsetzung des
Tests
mit engmaschigen
BZ-Kontrollen

- Insulin + C-Peptid
abnehmen
- Test abbrechen
- zuckerhaltiges Getränk

- i.v.-BZ, Insulin, C-Peptid
abnehmen
- Test abbrechen
- 20 – 40 ml 20%ige
Glukose i.v.

Zusammenfassung

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

Beteiligte Zentren (Deutsche MEN1-Datenbank)

Goretzki, Neuss (Düsseldorf); Höppner, Hamburg; Spelsberg, Mühligen, Fürst, München; Raue, Nawroth, Heidelberg; von zur Mühlen, Mayr, Hannover; Gerl, Berlin; Hensen, Hannover; Harsch, Erlangen; Lohmann, Dresden; Landgraf, Gärtner, München; Schneyer, Halle; Dralle, Halle (Hannover); Frilling, Bockhorn, Essen (Hamburg); Tuschy, Erfurt; Beyer, Mainz; Engelbach, Frankfurt; Seif, Häring, Tübingen; Badenhop, Frankfurt/Main; Kusterer, Mannheim; Pichl, Nürnberg; Weber, Köln; Ritter, Ibbenbüren; Wiedemann, Scherübl, Plöckinger, Berlin; Dresden; Bauch, Chemnitz; Bogner, Berlin; Hesch, Konstanz; Liesenkötter, Berlin; Paschke, Leipzig; Schusdziarra, München; Strom, München; Ball, Lübeck; Blossy, Kassel; Böhm, Karges, Aachen (Ulm); Bort, Heilbronn; Brand, Schwaig; Diehl, Köln; Dieterle, Palitzsch, München; Eversmann, München; Greten, Hamburg; Hampel, Rostock; Ittner, Augsburg; Jockenhövel, Herne, Lambrecht, Hamburg; May, Bochum; Oelkers, Berlin; Schröder, Hamburg (Zürich); Schweikert, Bonn; Bartsch, Schilling, Marburg; Trommer, Merseburg; Mönig, Kiel; Scheubel, Augsburg; Häring, Tübingen; Hüfner, Göttingen; Heberling, Leipzig; Janssen, Hamburg (München), Wahl, Frankfurt/Main

Spezialsprechstunde/Kontakt/Deutsche MEN1-Datenbank

Prof. Schaaf/Prof. Stalla
Max-Planck-Institut für Psychiatrie
Endokrinologie, Klinische Chemie
Kraepelinstraße 10
80804 München

Tel.: 089/30622-270

E-Mail: schaaf@mpipsykl.mpg.de
