

21. Multipele Endocriene Neoplasie Type 1 (MEN1)

Expert opinion

Diagnostische criteria

- Vaststelling van een mutatie in het *MEN1*-gen
- Combinatie van hyperplasie of adenomen van de bijnierschors, neuroendocriene tumoren van pancreas, tumoren van de hypofyse-voorkwab, bijnierschors-adenomen en neuroendocriene tumoren (NET) uitgaand van de maag, longen of thymus
- Internationaal wordt van het MEN1 syndroom gesproken indien
 - Een patiënt ≥ 2 primaire MEN1-geassocieerde endocriene tumoren heeft (bijnierschorsadenoom, hypofyse adenoom en/of pancreas NET), of
 - Eén primaire MEN1-geassocieerde endocriene tumor (bijnierschorsadenoom, hypofyse adenoom of pancreas NET) heeft en een eerstegraads familielid met het MEN1 syndroom

Kenmerken

Overervingspatroon:

- Autosomaal dominant

Prevalentie:

- Zeldzaam, 2-3 per 100.000 pasgeborenen

Kliniek:

- De frequentie van voorkomen van de verschillende tumoren: zie tabel 1 op pag. 81
- Vrouwen die een *MEN1*-gen mutatie dragen hebben een 2,5-3x verhoogde kans op mammacarcinoom
- Niet-endocriene MEN1 manifestaties zijn: lipomen, collage-nomen en angiofibromen
- Belangrijkste doodsoorzaak: neuroendocriene tumoren van de pancreas en de thymus

Genetische basis:

- *MEN1*-gen mutatie, de novo 10%, cave mozaïcisme

Tabel 1. Belangrijkste endocriene tumoren bij MEN1 syndroom

Tumoren/ hyperplasie van	% patiënten met tumor/ hyperplasie	Overproductie van:	Klinische verschijnselen
Bijschildklieren	90%	Parathormoon	Hypercalciëmie Nierstenen
Pancreas/ duodenum	30-70%	Gastrine Insuline	Syndroom van Zollinger-Ellison (peptische ulcera, diarree) Hypoglycaemie
Hypofyse	30-40%	Prolactine Groeihormoon ACTH	Galactorroe Hypogonadisme Acromegalie Ziekte van Cushing

Overige endocriene tumoren: neuroendocriene tumoren in thymus (2%), longen (2%), maag (10%), bijnierschors tumoren (40%)

Beleid

Indicatie voor verwijzing naar de klinisch geneticus voor counseling en DNA-diagnostiek

- Patiënten met klinische diagnose MEN1 syndroom
- Eerstegraads verwanten van *MEN1*-mutatiedragers
- Patiënten bij wie het MEN1 syndroom wordt vermoed op grond van:
 - Eén bijschildkliertumor ≤ 30 jaar
 - Meerdere (synchrone) bijschildkliertumoren ≤ 40 jaar
 - Nieuwe bijschildkliertumor als er eerder een bijschildkliertumor operatief verwijderd is
 - Gastrine producerend neuro-endocriene tumor ongeacht leeftijd
 - Meerdere neuro-endocriene tumoren in de pancreas ongeacht de leeftijd
 - Twee verschillende niet-klassieke MEN1-tumoren (neuro-endocriene tumoren in thymus, longen, maag en bijnierschors tumoren)

- MEN1-gerelateerde tumor, in combinatie met een positieve familieanamnese voor MEN1-gerelateerde tumoren

DNA-diagnostiek:

- Mutatie-analyse bij patiënt
- Als aan de diagnostische criteria wordt voldaan is de mutatiedetectie: >90%
- Indien mutatie bekend: presymptomatisch DNA-onderzoek vanaf de leeftijd van 5 jaar

Periodiek onderzoek:

- Bij patiënten met de klinische diagnose MEN1 syndroom en personen met een aangetoonde mutatie in het *MEN1*-gen, eventueel bij 50% risico dragers:
 - Vanaf 5 jaar: minimaal jaarlijks controle kinderendocrinoloog en bepaling van geïoniseerd calcium, nuchter glucose, prolactine, IGF-1 en op indicatie bepaling van diverse hormonen (bijv. PTH, gastrine, prolactine, glucagon, insuline, C-peptide, pancreas polypeptide)
 - Op 12-jarige leeftijd: eenmalig MRI hypofyse en MRI pancreas/bijnieren
 - Vanaf 15 jaar:
 - » Minimaal jaarlijks controle (anamnese en lichamelijk onderzoek) door internist-endocrinoloog
 - » Minimaal 2x per jaar controle bij patiënten met een onbehandelde MEN1 gerelateerde afwijking door internist-endocrinoloog
 - » Jaarlijks laboratoriumonderzoek op: geïoniseerd calcium (of calcium en albumine); gastrine (nuchter en indien mogelijk 2 weken na staken protonpompremmers want gastrine kan foutief verhoogd zijn bij gebruik van protonpompremmers); alleen bij lage verdenking op gastrinoom i.v.m. kans op maagbloeding); glucose (nuchter); prolactine; IGF-I
 - » Eenmaal per 2 jaar MRI/CT pancreas en bijnieren (bij afwijkingen jaarlijks); 1 keer per 2-3 jaar MRI hypofyse; 1 keer per 3 jaar MRI/CT thorax
 - » Multidisciplinair overleg (MDO): alle patiënten met nieuwe afwijkingen of patiënten met verandering van een bekende afwijking

- Bij vrouwen vanaf 35 jaar tot 50 jaar: controles van de mammae door een specialist (jaarlijks controles mammae en 1x per jaar een mammografie). Na het 50e jaar via bevolkingsonderzoek naar mammacarcinoom (expert opinion van klinische genetici, met de bedoeling dit beleid op termijn te evalueren)

Algemeen:

- Diagnostiek, follow-up en behandeling dienen in een gespecialiseerd centrum plaats te vinden

Website

- www.belangengroepmen.nl

Literatuur

1. De Laat, JM, Dekkers OM, Pieterman CR et al. Long-term natural course of pituitary tumors in patients with MEN1: Results from the Dutch MEN1 study group (DMSG). *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 3288-3296
2. De Laat JM, Pieterman CR, van den Broek MF et al. Natural course and survival of neuroendocrine tumors of thymus and lung in MEN1 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 3325-3333
3. De Laat JM, Pieterman CR, Weijmans M et al. Low accuracy of tumor markers for diagnosing pancreatic neuroendocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 4143-4151
4. De Laat JM, Tham E, Pieterman CR et al. Predicting the risk of multiple endocrine neoplasia type 1 for patients with commonly occurring endocrine tumors. *Eur J Endocrinol / European Federation of Endocrine Societies* 2012; 167: 181-187
5. Dreijerink KM, Goudet P, Burgess JR et al. International Breast Cancer in MEN1 Study Group. Breast-cancer predisposition in multiple endocrine neoplasia type 1. *N Engl J Med* 2014; 371: 583-584
6. Pieterman CR, Schreinemakers JM, Koppeschaar HP et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): Its manifestations and effect of genetic screening on clinical outcome. *Clin Endocrinol* 2009; 70: 575-581

7. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV et al. Endocrine Society. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: 2990-3011