

22. Multipele Endocriene Neoplasie Type 2 (MEN2)

Expert opinion

Diagnostische criteria

- Vaststelling van een mutatie in het *RET*-proto-oncogen
- Er zijn drie subtypen beschreven: MEN2A, MEN2B en Familiair MTC (FMTC) In onderstaande tabel worden de verschillen tussen deze subtypen beschreven

Tabel 1. Classificatie MEN2

Subtype	Medullair Schildklier Carcinoom	Feo-chromocytoom	Bijschildklieradenoom
MEN2A	95%	50%	20-30%
MEN2B	100%	50%	Zeldzaam
FMTC	100%	0%	0%

Geassocieerde afwijkingen:

- **MEN2A:** Cutane Lichen Amyloidosis (CLA). Zeldzaam, kan aan medullair schildklier carcinoom (MTC) voorafgaan. De relatie met de ziekte van Hirschsprung (HD) staat ter discussie (patiënten met MEN2A en HD hebben puntmutaties in exon 10)
- **MEN2B:** mucosale neurinomen mond/keelholte (tong), faciale kenmerken (prominente lippen, submucosale afwijkingen, extra rode lippen), neurinomen ooglid, verdikte corneazenuwen. 40% diffuse ganglioneuromatose gastro-intestinaal. Buikklasten, megacolon, obstipatie, diarree ook op jonge leeftijd, uitblijvende meconium. 75% marfanoïde habitus, spierdystrofie, spierzwakte
- **FMTC:** geen geassocieerde afwijkingen

Kenmerken

Overervingspatroon:

- Autosomaal dominant

Prevalentie:

- Zeldzaam, ongeveer 50 families in Nederland bekend

Kliniek:

- Variabel
- Indien de patiënt niet bekend is met een *RET*-mutatie, is MTC meestal de eerste manifestatie en wordt dan vaak in een vergevorderd stadium vastgesteld tussen 40- en 50-jarige leeftijd bij MEN2A, en op de tienerleeftijd bij MEN2B. Bij periodiek onderzoek wordt MTC soms al op de kinderleeftijd vastgesteld
- Eventueel klachten passende bij feochromocytoom
- Eventueel klachten passende bij hyperparathyreoïdie
- Klinisch beloop bij MEN2 is sterk afhankelijk van welke specifieke mutatie er gevonden is

Genetische basis:

- *RET*-proto-oncogen (exonen 8, 10, 11, 13 t/m 16), de novo mutatie <5% bij MEN2A, het merendeel bij MEN2B. FMTC-mutaties niet bekend. Er is discussie of FMTC wel een aparte entiteit is, of een mild fenotype van MEN2A

DNA-diagnostiek:

- Mutatiedetectie van MEN2: ~98% (indien er sprake is van alleen MTC dan wordt er in 1-7% een *RET*-mutatie gevonden)

Genotype-fenotype associaties bij MEN2:

- De klinische uiting van het syndroom hangt sterk af van de *RET*-mutatie
- Risicofactoren is belangrijk voor de timing van de profylactische totale thyreoïdectomie

Beleid

DNA-diagnostiek:

- Mutatie-analyse bij elke patiënt met (sporadisch) MTC (ongeacht leeftijd) en alle patiënten die aan de diagnostische criteria voldoen indien geen MTC is vastgesteld

- Overweeg mutatie-analyse bij sporadisch feochromocytoom (zie ook criteria bij feochromocytoom op pag. 91), recidiverende of multiple bijschildklieradenomen, patiënten met CLA en bij familiair HD
- Indien mutatie bekend: presymptomatisch DNA-onderzoek bij familieleden van de mutatiedrager

Kliniek:

Algemeen:

- MEN2 is een complex en variabel ziektebeeld. De inzichten in genotype-fenotype, periodieke controle en inzichten in de multidisciplinaire behandeling (onder andere timing chirurgie, gebruik van eventuele ‘targeted therapy’ bij gemetastaseerde ziekte) veranderen snel. Diagnostiek, follow-up en behandeling dienen derhalve in een gespecialiseerd centrum plaats te vinden
- Gezien het gevaar van hypertensieve crises in geval van een feochromocytoom dient in ieder geval pre-operatief (endocrinologisch) onderzoek plaats te vinden en dient de patiënt medicamenteus op de operatie lege artis voorbereid te worden

Medullair schildkliercarcinoom:

- Profylactische thyreoïdectomie; optimale leeftijd van operatie is mede afhankelijk van de specifieke *RET*-mutatie en de mate waarin deze geassocieerd is met agressiviteit van het medullaire schildkliercarcinoom. Hierbij moet het risico op complicaties meegewogen worden

Tabel 2. Beleid t.a.v. profylactische thyreoïdectomie

Mutatie	Leeftijd profylactische thyreoïdectomie
<i>MEN2B</i> -mutatie	In het eerste levensjaar
<i>MEN2A</i> -mutatie	Afhankelijk van de mutatie
<i>FMTC</i> -mutatie	Afhankelijk van de mutatie

Feochromocytoom:

- Periodiek onderzoek naar feochromocytoom in principe vanaf 11 jaar of 16 jaar afhankelijk van de mutatie
- Jaarlijks consult (kinder)endocrinoloog waarbij bepaling in bloed of 24 uurs urine van (nor)metanefrine

Hyperparathyreoïdie:

- Periodiek onderzoek naar hyperparathyreoïdie vanaf 11 jaar of 16 jaar afhankelijk van de mutatie
- Jaarlijks bepaling van serum (geïoniseerd) calcium

Website

- www.belangengroepmen.nl

Literatuur

1. Raue F, Frank-Raue K. Genotype-phenotype relationship in multiple endocrine neoplasia type 2. Implications for clinical management. *Hormones (Athens)* 2009; 8: 23-8
2. Richards ML. Thyroid cancer genetics: multiple endocrine neoplasia type 2, non-medullary familial thyroid cancer, and familial syndromes associated with thyroid cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2009; 18: 39-52
3. White ML, Doherty GM. Multiple endocrine neoplasia. *Surg Oncol Clin N Am* 2008; 17: 439-59
4. Moore SW, Zaahl MG. Multiple endocrine neoplasia syndromes, children, Hirschsprung's disease and *RET*. *Pediatr Surg Int* 2008; 24: 521-30
5. Lips CJM. www.uptodate.com
6. Krampitz GW, Norton JA. *RET* gene mutations (genotype and phenotype) of multiple endocrine neoplasia type 2 and familial medullary thyroid carcinoma. *Cancer* 2014; 120: 1920-31
7. Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H et al. On behalf of American Thyroid Association Guidelines Task Force on Medullary Thyroid Carcinoma. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2015; 25: 567-610

8. Kluijfhout WP, van Beek DJ, Verrijn Stuart AA et al. Postoperative Complications After Prophylactic Thyroidectomy for Very Young Patients With Multiple Endocrine Neoplasia Type 2: Retrospective Cohort Analysis *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94: e1108