

Multiple endokrine Neoplasie Typ 1

PD Dr. Ursula Plöckinger

Oberärztliche Leitung Interdisziplinäres Stoffwechsel-Centrum

Charité, Universitätsmedizin Berlin Campus Virchow-Klinikum

Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hepatologie und Gastroenterologie

Die multiple endokrine Neoplasie ist eine seltene, hereditäre Erkrankung mit Überfunktion mehrerer endokriner Organe. Die Krankheitsbezeichnung spiegelt diese Tatsache gut wider: Multipel = mehrfach, viele; endokrin = Hormone oder Botenstoffe ausschüttende Zellen betreffend; Neoplasie = Neubildung bzw. Tumor; Typ 1 = wird eingesetzt zur Differenzierung gegenüber ähnlichen Erkrankungen, z.B. MEN Typ 2a und MEN Typ 2b.

Die von der multiplen endokrinen Neoplasie (MEN Typ 1) betroffenen Organe sind die Nebenschilddrüse, die Bauchspeicheldrüse und die Hirnanhangdrüse.

Nebenschilddrüse

Es kommt zu einer Überfunktion oder der Entwicklung eines Tumors der Nebenschilddrüse mit vermehrter Bildung von Nebenschilddrüsenhormon (Parathormon). Parathormon ist für die Regulation des Kalzium- und Phosphatstoffwechsels erforderlich. Wird zuviel Parathormon produziert, so führt dies zu einer Entkalkung des Knochens, zu Nierensteinen und Magengeschwüren, kurz: „Bein-Stein-Magenpein“.

In der Regel liegen mindestens vier Nebenschilddrüsen vor. Die Therapie einer Nebenschilddrüsenüberfunktion besteht in der operativen Entfernung der vergrößerten (hyperplastischen) Nebenschilddrüsen bzw. der Entfernung von Nebenschilddrüsentumoren (Nebenschilddrüsen Adenomen). Zur Verhinderung eines postoperativen Mangels an Parathormon wird in der Regel ein kleiner Rest einer Nebenschilddrüse belassen.

Endokrine Neoplasien der Bauchspeicheldrüse

50 % der auftretenden Tumore sind Gastrinome. Sie bilden Gastrin. Dies führt zu Geschwüren im oberen Gastrointestinaltrakt. Die im Rahmen eines MEN-1 auftretenden Gastrinomen können bösartig (60 %) oder gutartig (40 %) sein. 25 % der bei MEN-1 vorkommenden Bauchspeicheldrüsentumore sind Insulinome, d.h. Insulin produzierende Tumore der Langerhansschen Zellen der Bauchspeicheldrüse. Diese Tumore schütten vermehrt und unregelmäßig Insulin aus. In der Folge kommt es zu Unterzuckerungen mit den Symptomen Hungergefühl, Schweißausbruch, Zittern bis hin zur Bewusstlosigkeit oder Krampfanfällen. Insulinome sind selten bösartig. Die restlichen Tumore der Bauchspeicheldrüse sind sog. **nicht funktionelle Tumore** (25 %). Diese sind in der Regel gutartig. Etwa 5 % können eine bösartige Entwicklung aufweisen. Die primäre Therapie dieser Tumore der Bauchspeicheldrüse ist die Operation, wobei für Gastrinome und Insulinome die Lokalisation der häufig sehr kleinen (unter 1 cm durchmessenden) Tumore schwierig sein kann und eine aufwändige Diagnostik erforderlich macht.

Adenome der Hirnanhangdrüse

Adenome der Hirnanhangdrüse können im Rahmen der multiplen endokrinen Neoplasie auftreten. Sie sind meist funktionell. Am häufigsten kommen sog.

Prolaktinome vor. Diese führen zu vermehrtem Milchfluss aus der Brust, Verlust der Libido und zu Sterilität. Derartige Tumore können gut medikamentös behandelt werden. Wachstumshormon ausschüttende Tumore führen zum klinischen Bild der **Akromegalie**. Die Therapie besteht in einer Operation des Tumors der Hirnanhangdrüse und ggf. in einer medikamentösen Behandlung mit Somatostatinanaloga. **Nicht funktionelle Tumore** der Hirnanhangdrüse sind meist groß und führen von daher zu Einschränkungen des Gesichtsfeldes durch Druck auf den Sehnerven und zu Verlust der hypophysären Partialfunktionen. Dies ist insbesondere von Bedeutung, da die Hirnanhangdrüse das Steuerungsorgan der wesentlichen hormonellen Regelkreise des Körpers ist und ein Mangel dieser Hormonfunktion in bestimmten Situationen lebensbedrohlich sein kann.

Die genannten Störungen treten meist in einer festen zeitlichen Abfolge auf. Zunächst wird die Überfunktion der Nebenschilddrüsen manifest. Dann zeigen sich Tumore der Bauchspeicheldrüse und/oder der Hirnanhangdrüse. Patienten mit einer multiplen endokrinen Neoplasie Typ 1 haben zu 97 % eine Nebenschilddrüsenüberfunktion, bis zu 80 % weisen einen Bauchspeicheldrüsentumor und etwa 50 % einen Tumor der Hirnanhangdrüse auf. Alle genannten Tumore können multipel auftreten.

Epidemiologie

Die Erkrankung ist selten. Es wird von einer Häufigkeit zwischen 2-20 Patienten pro 1 Mio Einwohner ausgegangen. Dies bedeutet, dass z.B. in Berlin 7-70 Patienten (3,5 Mio Einwohner) an dieser Krankheit leiden. Das besondere an einer multiplen endokrinen Neoplasie ist, dass es sich hierbei um eine **hereditäre Tumorerkrankung** handelt, d.h. die Störung ist erblich.

Was bedeutet das?

Jeder Mensch verfügt über einen Chromosomensatz von 22 doppelt angelegten Chromosomen, wobei je ein Chromosom vom Vater oder der Mutter stammt. Zusätzlich kommt ein weiteres Chromosomenpaar mit einem X- und einem Y-Chromosom hinzu, das für die Geschlechtsbestimmung entscheidend ist. Bei der multiplen endokrinen Neoplasie Typ 1 ist die Störung auf dem Chromosom 11 lokalisiert. Chromosomen sind die Träger von Genen. Gene wiederum sind die Träger der Erbinformation. Diese Erbinformation ist mit Nukleinsäuren in der Desoxy nukleinsäure (DNA) kodiert. Diese einzelnen Nukleinsäuren bilden die Buchstaben des genetischen Codes. Kommt es zu einem Fehler in dieser genetischen Schrift, so wird die Schrift falsch abgelesen und in der Folge ein fehlerhafter Eiweißstoff gebildet.

Bei der multiplen endokrinen Neoplasie liegt der Fehler im sog. MEN-Gen, dessen Genprodukt ein Eiweißstoff namens Menin darstellt. Menin greift in die Zellteilung der einzelnen Zellen ein und verhindert unregelmäßiges Wachstum. Mit anderen Worten: das MEN-Gen ist ein sog. Tumorsuppressor Gen, dessen Genprodukt Menin Tumorstilnwachstum verhindert. Durch Veränderungen einer Nukleinsäure auf dem MEN-Gen wird ein falsches Genprodukt gebildet. Dieses fehlerhafte Menin kann seiner Aufgabe, der Verhinderung von Tumorstilnwachstum, nicht mehr nachkommen. In der Folge kommt es zur Entstehung von Tumoren.

Da der „Fehler“ genetisch bedingt ist, also auf dem Gen der erkrankten Menschen liegt, kann der betroffene Patient diesen Fehler an seine Nachkommen weitergeben. D.h. die Erkrankung kann vererbt werden.

Aufgrund der genetisch bedingten Ursache der Erkrankung ist die Störung nicht heilbar. Das Auftreten bedrohlicher Krankheitsformen kann jedoch im Frühstadium erfasst und behandelt werden. Wichtig sind für die einzelnen Störungen eine rechtzeitige Diagnose, so dass regelmäßige jährliche Untersuchungen, sog. Screening/Staging-Untersuchungen notwendig sind.

Die, zur Verfügung stehenden Untersuchungsmöglichkeiten erlauben es, Familienangehörige zu identifizieren, die Träger eines krankhaften MEN-Gens sind. Damit lassen sich diejenigen Angehörige diagnostizieren, die regelmäßig untersucht werden müssen, da sie Träger des krankhaften Gens sind. Nur so kann rechtzeitig die Diagnose der multiplen endokrinen Neoplasie gestellt werden. Gleichzeitig lässt sich feststellen, wer **NICHT** Träger des Gens ist und keine routinemäßigen Untersuchungen braucht.

Wird somit die Diagnose einer multiplen endokrinen Neoplasie gestellt, sollten blutsverwandte Familienangehörige untersucht werden. Die Untersuchung auf ein krankhaftes Gen sollte bereits im Kindesalter durchgeführt werden, bevor es zum Ausbruch der Erkrankung kommt. Doppelbestimmungen werden empfohlen. Die Screening-Untersuchung auf ein fehlerhaftes Gen sollte im Zusammenhang mit einer genetischen Beratung erfolgen.