

Journal für

Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

Kardiovaskuläre Endokrinologie • Adipositas • Endokrine Onkologie • Andrologie • Schilddrüse • Neuroendokrinologie • Pädiatrische Endokrinologie • Diabetes • Mineralstoffwechsel & Knochen • Nebenniere • Gynäkologische Endokrinologie

MEN-2-Syndrom: Was gibt es Neues?

Frank-Raue K, Raue F

*Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel - Austrian
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2011; 4 (3), 8-11*

Homepage:

www.kup.at/klinendokrinologie

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ der



Österreichischen Gesellschaft für
Endokrinologie und Stoffwechsel

Member of the



Indexed in EMBASE/Scopus

Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism
Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

MEN-2-Syndrom: Was gibt es Neues?

K. Frank-Raue, F. Raue

Kurzfassung: Die multiple endokrine Neoplasie Typ 2 (MEN-2) ist eine autosomal dominant vererbte Krebserkrankung. Die Erkrankung wird durch eine Mutation im RET-Protoonkogen bedingt, die Mutationen führen zur Aktivierung des Onkogens. Drei verschiedene klinische Subtypen der MEN-2 sind bekannt: die MEN-2A, die MEN-2B und das familiäre medulläre Schilddrüsenkarzinom (FMTC). Jede spezifische RET-Mutation induziert einen eigenen Phänotyp mit unterschiedlichem klinischem Verlauf. Bei Genträgern der RET-Mutation ist eine altersabhängige Entwicklung von der normalen C-Zelle über die prä-maligne C-Zell-Hyperplasie (CCH) zum medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC) bis hin zur Metastasierung belegt. Die Zeitdauer dieser Entwicklung sowie auch die Penetranz und Aggressivität der Erkrankung hängen ganz wesentlich von der Lokalisation der Mutation (Genotyp) ab, die eine klare Genotyp-Phänotyp-Korrelation aufweist. Die Empfehlungen zum Zeitpunkt der prophylaktischen Thyreoidektomie

bei Genträgern berücksichtigen das Risikopotenzial der verschiedenen Mutationen, die in 4 Risikogruppen kategorisiert werden. Die günstige Prognose des MTC bei frühzeitiger Therapie unterstreicht die Bedeutung der molekulargenetischen Analyse des RET-Protoonkogens bereits im Kindesalter beim hereditären MTC.

Schlüsselwörter: hereditäres medulläres Schilddrüsenkarzinom, multiple endokrine Neoplasie Typ 2, RET-Protoonkogen

Abstract: Multiple Endocrine Neoplasia Type 2 (MEN-2): An Update. Multiple endocrine neoplasia type 2 (MEN-2) is an autosomal dominant hereditary cancer syndrome. The disorder is caused by missense mutations of the RET proto-oncogene that result in their gain of function. Three distinct clinical subtypes of MEN-2 are characterized: MEN-2A, MEN-2B, and familial MTC (FMTC). The precise RET mutations may suggest a predilection toward a particular

phenotype and clinical course. In RET mutation carriers, an age-related progression has been documented from normal C-cells to premalignant C-cell hyperplasia (CCH) and finally to MTC with or without cervical lymph node metastases. The time required for this neoplastic development as well as penetrance and aggressiveness of disease mainly depends on the specific RET mutation with a strong genotype-phenotype correlation. Recommendations for the timing of prophylactic thyroidectomy are based upon a model that utilizes these genotype-phenotype correlations to stratify mutations into 4 risk levels. The excellent prognosis for MTC diagnosed at its earliest stage underscores the importance of early diagnosis by RET mutation analysis for hereditary MTC. **J Klin Endokrinol Stoffw 2011; 4 (3): 8–11.**

Key words: hereditary medullary thyroid carcinoma, multiple endocrine neoplasia, RET proto-oncogene

■ Einleitung

Das gemeinsame Auftreten eines medullären Schilddrüsenkarzinoms (MTC) mit einem Phäochromozytom und/oder einem primären Hyperparathyreoidismus oder ein familiär gehäuftes Auftreten eines MTC ist typisch für eine multiple endokrine Neoplasie Typ 2 (MEN-2, OMIM171400). Das MEN-2-Syndrom hat eine geschätzte Häufigkeit von 1:30.000 mit mehreren 1000 publizierten Familien weltweit. Das hereditäre MTC kommt in 3 verschiedenen phänotypischen Ausprägungsformen vor, die sich bezüglich Häufigkeit, Genetik, Alter bei klinischer Manifestation, Assoziation mit anderen Tumoren, Aggressivität und Prognose unterscheiden [1–3] (Tab. 1):

- MEN-2A (Sipple-Syndrom): Charakterisiert durch MTC, uni- oder bilaterale Phäochromozytome, primären Hyperparathyreoidismus auf dem Boden einer Vier-Drüsen-Hyperplasie mit Manifestation des MTC im Jugendalter (Häufigkeit bezogen auf hereditäres MTC: 60 %).
- MEN-2B: assoziiert mit MTC, uni- oder bilateralen Phäochromozytomen und phänotypisch richtungsweisender zentrofazialer und intestinaler Ganglioneuromatose sowie marfanoidem Habitus mit Manifestation z. T. im Säuglingsalter [4] (Häufigkeit bezogen auf hereditäres MTC: 5 %).
- FMTC: familiäres medulläres Schilddrüsenkarzinom mit überwiegend alleinigem Auftreten eines MTC bei min-

destens 2 Familienangehörigen mit Manifestation meist im Erwachsenenalter und nur selten Auftreten eines Phäochromozytoms oder primären Hyperparathyreoidismus [5] (Häufigkeit bezogen auf hereditäres MTC: 35 %, mit steigender Tendenz).

■ Medulläres Schilddrüsenkarzinom

Leittumor aller familiären Varianten ist das MTC, eine maligne Entartung der parafollikulär gelegenen C-Zellen der Schilddrüse. Das MTC betrifft ca. 8 % aller malignen Schilddrüsenumoren, wobei Männer und Frauen nahezu gleich häufig betroffen sind mit einer Inzidenz von 0,3/100.000. 70–75 % aller MTC sind sporadisch, 25–30 % sind hereditär im Rahmen der MEN-2, der Erbgang ist autosomal dominant, die Prävalenz 1–10/100.000. Während sich das sporadische MTC klinisch meist zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr präsentiert, entwickelt sich die hereditäre Variante mit unterschiedlicher Penetranz: bei der MEN-2B schon im ersten Lebensjahr, bei der MEN-2A meist im zweiten Lebensjahrzehnt und bei der FMTC im vierten Lebensjahrzehnt. Nicht alle genetisch Betroffenen entwickeln ein MTC, insbesondere bei der FMTC-Variante gibt es sehr milde Formen mit geringer Penetranz [1].

Der Indexfall einer familiären Variante des MTC wird häufig erst als Zufallsbefund bei der histologischen Aufarbeitung eines Strumaresektats entdeckt. Klinisch präsentiert sich das MTC wie die übrigen Schilddrüsenkarzinome mit Schwellung im Halsbereich (Schilddrüsenknoten oder zervikale Lymphknoten) oder wird im Rahmen der Diagnostik von Schilddrüsenknoten (Feinnadelpunktion, Kalzitonscreening) präoperativ diagnostiziert. Selten führen Zeichen eines fortgeschrittenen Karzinoms wie therapieresistente Durchfälle oder Komplikationen durch Fernmetastasen (Leber, Lunge, Knochen) zur

Eingelangt am 21. Oktober 2010; angenommen nach Revision am 8. Dezember 2010; Pre-Publishing Online am 17. Jänner 2011

Aus der Endokrinologischen Praxis/dem Molekulargenetischen Labor, Heidelberg, Deutschland

Korrespondenzadresse: PD Dr. med. Karin Frank-Raue, Endokrinologische Gemeinschaftspraxis, Molekulargenetisches Labor, D-69120 Heidelberg, Brückenstraße 2; E-Mail: karin.frankraue@raue-endokrinologie.de

Tabelle 1: Klinische Klassifikation der multiplen endokrinen Neoplasie Typ 2 (MEN-2), des familiären medullären Schilddrüsenkarzinoms (FMTC) sowie Häufigkeit assoziierter Tumoren und Auftreten anderer Erkrankungen

Subtyp	% aller hereditären MTC	Typisches Alter bei Erstmanifestation	MTC (%)	Phäochromozytom	pHPT (%)	Assoziierte Erkrankungen
MEN-2A	56	10	100	50	25	Kutaner Lichen amyloidosis M. Hirschsprung
MEN-2B	9	2	100	50		Ganglioneuromatose Marfanoider Habitus
FMTC	35	30	95			Sehr selten

SD: Schilddrüse; MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom; pHPT: primärer Hyperparathyreoidismus

Diagnose. Bei Schilddrüsenkarzinomen in der Familie oder familiärem Auftreten assoziierter Tumoren (Phäochromozytom oder primärer Hyperparathyreoidismus) oder multiplem Auftreten der assoziierten Tumoren (bilaterale Phäochromozytome, Vier-Drüsen-Hyperplasie der Epithelkörperchen) ist an ein hereditäres MTC zu denken.

■ Phäochromozytom

Da in der Reihenfolge der klinischen Manifestationen das MTC meist an erster Stelle steht und nur 50 % der MEN-2-Patienten ein Phäochromozytom entwickeln, fallen Indexpatienten selten primär über ein Phäochromozytom auf. Klinisch unterscheidet sich das Phäochromozytom bei Indexpatienten im Rahmen der MEN-2 nicht von der sporadischen Form mit Herzrasen, Hypertonie, Kopfschmerzen und Schweißneigung. Bei familiär auftretenden, sich häufig bilateral entwickelnden Phäochromozytomen ist differenzialdiagnostisch neben der MEN-2 auch an das von Hippel-Lindau-Syndrom und Paragangliom-Syndrom zu denken. Weitere klinische, laborchemische und molekulargenetische Untersuchungen erleichtern die Zuordnung. Nicht diagnostizierte und/oder therapierte Phäochromozytome stellen immer wieder eine Todesursache (im Rahmen von Narkose, Unfall, Schwangerschaft) bei MEN-2-Patienten dar.

■ Primärer Hyperparathyreoidismus

Selten fällt ein MEN-2-Patient primär durch einen primären Hyperparathyreoidismus auf, der sich nur in 10–20 % der MEN-2-Patienten entwickelt. Er verläuft meistens asymptomatisch. Bei rezidivierendem Hyperparathyreoidismus und multiplen Adenomen/Hyperplasien sollte man an sowohl an eine MEN-1- als auch an eine MEN-2-Erkrankung denken.

■ Seltene Manifestationen

Patienten mit MEN-2B entwickeln im frühen Kindesalter ein MTC und bilaterale Phäochromozytome, aber keinen primären Hyperparathyreoidismus. Typisch und pathognomonisch für die MEN-2B sind neben dem marfanoiden Habitus die zentrofazial betonten Schleimhautneurome an Lippe, Zunge und Augenlidern und die intestinale Ganglioneuromatose, die zu Phasen von Konstipation und Diarrhö führen kann. Differenzialdiagnostisch ist bei letzteren Beschwerden an eine Hirschsprung'sche Erkrankung zu denken, da die Aganglioneose ähnlich wie die Ganglioneuromatose zu vergleichbaren Darmbeschwerden führen kann. Meist erlaubt aber die typi-



Abbildung 1: Kutaner Lichen amyloidosis.

sche Fazies die Blickdiagnose einer MEN-2B. Als frühester klinischer Hinweis auf eine MEN-2B wird die fehlende Tränenproduktion schon im Säuglingsalter beschrieben [6]. Bei MEN-2A-Patienten kann eine symmetrische, juckende erythematöse Hautveränderung zwischen den Schulterblättern (Lichen amyloidosis) vorkommen. Hiervon sind ca. 30 % der Genträger einer Mutation im Kodon 634 betroffen (Abb. 1).

■ Genotyp der MEN-2: RET-Protoonkogen, Struktur, Funktion, Mutationen

Ursache für das autosomal dominant vererbare MEN-2-Syndrom ist eine Keimbahnmutation im RET-Protoonkogen auf Chromosom 10q11.2, das für einen membranständigen Tyrosinkinase-Rezeptor kodiert [7, 8]. Die physiologische Aktivierung des Rezeptors erfolgt durch Bindung von Liganden und führt zu einer Zellproliferation. Der RET-Rezeptor wird in neuroendokrinen Zellen wie C-Zellen, Nebennierenmarksganglien- und Nebenschilddrüsenzellen exprimiert. Punktmutationen in den RET-Protoonkogen-Exons 5, 8, 10, 11 und 13–16 führen zu einer spontanen und dauernden Aktivierung des RET-Rezeptors ohne Ligandenbindung und damit zu einer Aktivierung der Postrezeptor-Signalkaskade, die u. a. für die Proliferation der neuroendokrinen Zellen verantwortlich ist. In sporadischen Tumoren lassen sich häufig somatische Mutationen im RET-Protoonkogen nachweisen, sodass eine analoge Pathogenese auch für das sporadische Karzinom angenommen werden kann [9].

Als Vorstufe bzw. Präkanzerose des hereditären MTC kann die C-Zell-Hyperplasie, definiert als multifokale Proliferation der C-Zellen parafollikulär, gelten. Der Übergang von der C-Zell-Hyperplasie zum C-Zell-Karzinom ist fließend, das Nebeneinander von multifokaler Hyperplasie und kleinen Karzinomherden ist typisch für die familiäre Variante des MTC. Ähnlich kommt es zur Proliferation von Nebennierenmark-, Nebenschilddrüsen- und Ganglienzellen.

Die Mutationen liegen in der extrazellulären Region (Exons 5, 8, 10 und 11) sowie in der intrazellulären Tyrosinkinase-Domäne (Exons 13–16) des RET-Gens [2]. Bisher sind > 50 verschiedene Mutationen in den diversen MEN-2-Familien bekannt. In nahezu allen Familien mit MEN-2 (95–98 %) ließen sich Keimbahnmutationen im RET-Gen nachweisen [10]. Diese Keimbahnmutationen im Bereich des RET-Protoonkogens lassen sich in der DNA peripherer Lymphozyten nachweisen und dienen als genetischer Marker. Zwischen dem Genotyp (Art und Lage der Punktmutation im RET-Protoonkogen) und dem Phänotyp (klinisches Erscheinungsbild) findet sich eine Korrelation, die am deutlichsten bei der Kodon-918-Mutation ausgeprägt ist, die für ca. 95 % aller MEN-2B verantwortlich

zeichnet. Mutationen für MEN-2A findet man am häufigsten in den Exons 10 und 11 mit Mutationen im Kodon 634 assoziiert, während Mutationen, die mit einer FMTC einhergehen, zunehmend in den Exons 13–15 gefunden werden [10, 11] (Tab. 2).

■ **Neue Risikoeinstufung der RET-Mutationen und empfohlenes Alter bei prophylaktischer Thyreoidektomie**

Die einzige Möglichkeit Patienten mit MTC zu heilen, ist die operative Therapie. Das multizentrische und bilaterale Auftreten des MTC bei der hereditären Form macht eine totale Thyreoidektomie nötig. Idealerweise sollte eine „prophylaktische“ Thyreoidektomie bei einem klinisch asymptomatischen Genträger einer RET-Mutation vor der Entwicklung eines medullären Karzinoms durchgeführt werden, spätestens jedoch, solange das MTC noch auf die Schilddrüse begrenzt ist und noch keine Lymphknotenfiliae vorhanden sind. Bei letzterer Situation kann dann streng genommen nicht mehr von einer prophylaktischen Thyreoidektomie gesprochen werden. Strategien, den optimalen Zeitpunkt der prophylaktischen Thyreoidektomie festzulegen, beinhalten 2 wesentliche Punkte: (1) das Alter des jüngsten Kindes mit MTC, von dem in der Literatur berichtet wurde, und (2) das eher „typische“ Alter bei Entwicklung eines MTC bezogen auf einen bestimmten Genotyp. Unter Berücksichtigung dieser Aspekte wurden in den neuen Leitlinien [2] alle bekannten Mutationen einer von 4 Risikogruppen (A–D) zugeordnet (Tab. 3). Die Mutationen, die das aggressivste MTC induzieren, werden der ATA-D-Risikogruppe (MEN-2B) zugeordnet, die Thyreoidektomie wird in dieser ATA-D-Risikogruppe so früh wie möglich im 1. Lebensjahr empfohlen. Die RET-634-Mutation wird als eigene Risikogruppe geführt (ATA-C), die Thyreoidektomie wird in dieser Gruppe vor dem 5. Lebensjahr (LJ) empfohlen. Die Risikogruppen B und A beinhalten die Mutationen mit geringerer transformierender Kapazität. Der ATA-B-Gruppe sind alle Exon-10-Mutationen (Kodons 609, 611, 618 und 620) zugeordnet; in der ATA-B-Gruppe wird empfohlen, die Thyreoidektomie im 5. LJ zu erwägen. Der ATA-A-Gruppe sind die Mutationen in den Kodons 768, 790, 791, 804 und 891 zugeordnet. Der Phänotyp in dieser Risikogruppe ist bekanntermaßen heterogen und zwar sowohl innerhalb als auch zwischen den verschiedenen mutierten Kodons [12]. Neu in den aktuellen Leitlinien ist bezüglich der niedrigeren Risikogruppen A und B, dass die Möglichkeit aufgeführt wird, unter

Tabelle 2: Genotyp-Phänotyp-Korrelation bei MEN-2. Erstellt nach [2] und aus eigenen Daten.

Mutation Kodon	Exon	ATA-Risiko	Phänotyp überwiegend	Penetranz		
				MTC	PHEO	pHPT
321	5	A	FMTC	M		
531	8	A	FMTC	M		
609	10	B	FMTC/MEN-2A	M	H/S	S
611	10	B	FMTC/MEN-2A	M	H/S	S
618	10	B	FMTC/MEN-2A	M	H/S	S
620	10	B	FMTC/MEN-2A	M	H/S	S
630	11	B	FMTC	M		
634	11	C	MEN-2A	M	M/H	H/S
790	13	A	FMTC	M	S	S
791	13	A	FMTC	M	S	S
804	14	A	FMTC	M	S	S
883	15	D	MEN-2B	M	M/H	–
891	15	A	FMTC	M	S	S
919	16	D	MEN-2B	M	M/H	–

ATA: „American Thyroid Association“; MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom; PHEO: Phäochromozytom; pHPT: primärer Hyperparathyreoidismus; FMTC: familiäres medulläres Schilddrüsenkarzinom; M: Mehrheit (bis zu 100 %); H: häufig (bis zu 50 %); S: selten (< 5 %)

Tabelle 3: Management von Patienten mit verschiedenen RET-Mutationen. Mod. nach [2].

Kodon	321, 515, 533, 600, 603, 606, 635, 649, 666, 768,	609, 611, 618, 620, 630, 631	634	918, 883
ATA-Risikograd	A	B	C	D
MEN-2-Subtyp	FMTC	FMTC/MEN-2A	MEN-2A	MEN-2B
MTC-Aggressivität	Moderat	Hoch	Höher	Am höchsten
MTC-Alter bei Manifestation	Erwachsene	5 Jahre	Vor dem 5. LJ	1. LJ
Empfohlenes Alter bei prophylaktischer Thyreoidektomie	Wenn Kalzitinin ansteigt/ 5. oder 10. LJ	5 Jahre	< 5 Jahre	So früh wie möglich im 1. LJ
Screening Phäochromozytom	Ab dem 20. LJ regelmäßig	Ab dem 20. LJ jährlich	Ab dem 8. LJ jährlich	Ab dem 8. LJ jährlich
Screening primärer Hyperparathyreoidismus	Ab dem 20. LJ regelmäßig	Ab dem 20. LJ regelmäßig	Ab dem 8. LJ jährlich	–

LJ: Lebensjahr; ATA: „American Thyroid Association“; MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom; FMTC: familiäres medulläres Schilddrüsenkarzinom

bestimmten, klar definierten Umständen die Thyreoidektomie hinauszuschieben: normaler Kalzitoninspiegel, normaler jährlich erhobener Ultraschallbefund der Schilddrüse, wenig aggressiver Verlauf des MTC in der betroffenen Familie und Wunsch der Eltern/des Patienten [2]. Wird die prophylaktische Thyreoidektomie in jungen Jahren durchgeführt, ist die Heilungsrate hoch [13, 14]. Die Heilungsrate wird durch das Alter bei der Thyreoidektomie, den Risikograd der Mutation, den präoperativen Kalzitoninspiegel und durch die Präsenz von Lymphknotenmetastasen beeinflusst [15].

■ Empfehlungen zum Screening bezüglich Phäochromozytom und primärem Hyperparathyroidismus

Genträger einer RET-Mutation im Exon 11 Kodon 634 (klassische MEN-2A) und Genträger der RET-Mutation im Exon 16 Kodon 918 (klassische MEN-2B) haben ein Risiko von etwa 50 %, im Laufe ihres Lebens ein Phäochromozytom zu entwickeln [16, 17]. Das Risiko der Phäochromozytomentwicklung liegt bei Genträgern von Mutationen im Exon 10 (Kodons 609, 611, 618 und 620) bei etwa 20 % [18], bei allen übrigen Kodons liegt das Risiko z. T. deutlich < 5 %. Bei den Mutationen 918, 883, 634 und 630 (ATA-D und ATA-C) wird das Phäochromozytom-Screening jährlich ab dem 8. Lebensjahr, bei den Mutationen der ATA-B-Risikogruppe ab dem 20. Lebensjahr jährlich und bei allen anderen Mutationen ab dem 20. Lebensjahr in „regelmäßigen“ Abständen empfohlen [2]. Letztere sind nicht genauer definiert, die Autorin schlägt hier einen 3–5-Jahres-Abstand vor. Vor jeder geplanten Schwangerschaft oder so früh wie möglich in der Schwangerschaft sowie vor jedem operativen Eingriff sollte bei MEN-2-Patienten ein Phäochromozytom ausgeschlossen werden.

Ein primärer Hyperparathyroidismus ist bei MEN-2-Genträgern im Kindesalter selten, denn das Alter bei Diagnose liegt im Mittel bei 38 Jahren [19]. Eine jährliche Kalzium- und Parathormon-Bestimmung wird bei Patienten mit Kodon-630- und -634-Mutation ab dem 8. Lebensjahr empfohlen, bei allen anderen MEN-2A-Mutationen ab dem 20. Lebensjahr, bei FMTC-Mutationen in größeren Abständen [2].

■ Interessenkonflikt

Die Autoren verneinen einen Interessenkonflikt.

PD Dr. med. Karin Frank-Raue

Medizinstudium an der Universität Heidelberg, 1983–1996 wissenschaftliche Assistentin, Abteilung Endokrinologie und Stoffwechsel, Medizinische Universitätsklinik Heidelberg, seit 1991 Fachärztin für Innere Medizin, Endokrinologie, Venia legendi 1997 für Innere Medizin, derzeit tätig in endokrinologischer Gemeinschaftspraxis mit molekulargenetischem Labor.



■ Relevanz für die Praxis

Durch eine molekulargenetische Untersuchung des RET-Protoonkogens lässt sich die multiple endokrine Neoplasie Typ 2 je nach betroffenem Kodon in verschiedene Subtypen klassifizieren. Bei der MEN-2A kommt es zum gemeinsamen Auftreten eines medullären Schilddrüsenkarzinoms mit Phäochromozytomen und pHPT. Beim FMTC sind weitere Endokrinopathien neben dem MTC sehr selten. Die MEN-2B ist durch ein typisches Äußeres in Assoziation mit einem MTC und Phäochromozytom gekennzeichnet, ein pHPT kommt nicht vor. Durch Familienscreening lassen sich Genträger von Nicht-Genträgern abgrenzen, die keiner weiteren Abklärung bedürfen. Je nach betroffenem Kodon lässt sich eine Aussage bezüglich der Aggressivität, des Alters, der Manifestation des medullären Schilddrüsenkarzinoms und des Zeitpunkts der prophylaktischen Thyreoidektomie im präklinischen Stadium treffen. Durch dieses Vorgehen können in den Familien die Betroffenen von ihrem potenziellen Tumorleiden geheilt werden, bezüglich der anderen Manifestationen sind meist jährliche Kontrolluntersuchungen angezeigt.

Literatur:

- Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5658–71.
- Kloos RT, Eng C, Evans DB, et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid* 2009; 19: 565–612.
- Frank-Raue K, Rondot S, Raue F. Molecular genetics and phenomics of RET mutations: Impact on prognosis of MTC. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 322: 2–7.
- Vasen HF, van der Feltz M, Raue F, et al. The natural course of multiple endocrine neoplasia type 1b. A study of 18 cases. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1250–2.
- Berndt I, Reuter M, Saller B, et al. A new hot spot for mutations in the RET proto-oncogene causing familial medullary thyroid carcinoma and multiple endocrine neoplasia type 2A. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 770–4.
- Brauckhoff M, Gimm O, Weiss CL, et al. Multiple endocrine neoplasia 2B syndrome due to codon 918 mutation: clinical manifestation and course in early and late onset disease. *World J Surg* 2004; 28: 1305–11.
- Mulligan LM, Kwok JB, Healey CS, et al. Germ-line mutations of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2A. *Nature* 1993; 363: 458–60.
- Donis-Keller H, Dou S, Chi D, et al. Mutations in the RET proto-oncogene are associated with MEN-2A and FMTC. *Hum Mol Genet* 1993; 2: 851–6.
- Schilling T, Burck J, Sinn HP, et al. Prognostic value of codon 918 (ATG → ACG) RET proto-oncogene mutations in sporadic medullary thyroid carcinoma. *Int J Cancer* 2001; 95: 62–6.
- Frank-Raue K, Rondot S, Schulze E, et al. Change in the spectrum of RET mutations diagnosed between 1994 and 2006. *Clin Lab* 2007; 53: 273–82.
- Eng C, Clayton D, Schuffenecker I, et al. The relationship between specific RET proto-oncogene mutations and disease phenotype in multiple endocrine neoplasia type 2. International RET mutation consortium analysis. *JAMA* 1996; 276: 1575–9.
- Frank-Raue K, Machens A, Scheuba C, et al. Difference in development of medullary thyroid carcinoma among carriers of RET mutations in codons 790 and 791. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 69: 259–63.
- Machens A, Niccoli-Sire P, Hoegel J, et al. Early malignant progression of hereditary medullary thyroid cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 1517–25.
- Frank-Raue K, Buhr H, Dralle H, et al. Long-term outcome in 46 gene carriers of hereditary medullary thyroid carcinoma after prophylactic thyroidectomy: impact of individual RET genotype. *Eur J Endocrinol* 2006; 155: 229–36.
- Schreinemakers JM, Vriens MR, Valk GD, et al. Factors predicting outcome of total thyroidectomy in young patients with multiple endocrine neoplasia type 2: a nationwide long-term follow-up study. *World J Surg* 2010; 34: 852–60.
- Machens A, Brauckhoff M, Holzhausen HJ, et al. Codon-specific development of pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3999–4003.
- Quayle FJ, Fialkowski EA, Benveniste R, et al. Pheochromocytoma penetrance varies by RET mutation in MEN-2A. *Surgery* 2007; 142: 800–5.
- Frank-Raue K, Rybicki LA, Erlic Z, et al. Risk profiles and penetrance estimations in multiple endocrine neoplasia type 2A caused by germline RET mutations located in exon 10. *Hum Mutat* 2011; 32: 51–8.
- Raue F, Kraimps JL, Dralle H, et al. Primary hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 2A. *J Intern Med* 1995; 238: 369–73.

NEUES AUS DEM VERLAG

Abo-Aktion zum Kennenlernen

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte. Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

➔ [Bestellung kostenloses e-Journal-Abo](#)

Besuchen Sie unsere **zeitschriftenübergreifende Datenbank** mit zahlreichen Artikeln, Fallberichten und Abbildungen – teilweise durch Videoclips unterstützt!

➔ [Bilddatenbank](#)

➔ [Artikeldatenbank](#)

➔ [Fallberichte](#)

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

Wir stellen vor:



Unser neues Journal:

Journal für Pneumologie

Homepage:

www.kup.at/pneumologie