

Molekulargenetische Diagnostik

Multiple endokrine Neoplasie Typ 2 (MEN-2) Familiäres Schilddrüsenkarzinom

Mutationen des RET-Protoonkogens (MIM 164761)

Indikationen:

- ***Alle Mitglieder einer MEN-2 Familie***

Bei klinisch betroffenen Familienmitgliedern kann die Art der RET-Mutation ausgehend vom Indexpatienten bestimmt werden. In einem zweiten Schritt können alle Blutsverwandten untersucht werden, ob sie Genträger dieser Mutation sind. Nicht-Genträger können nach Bestätigungsanalyse von weiteren Überwachungsuntersuchungen ausgeschlossen werden. Genträger sollten sich jährlich biochemischen Screeninguntersuchungen unterziehen, um frühzeitig ein medulläres Schilddrüsenkarzinom, ein Phäochromozytom und einen Hyperparathyreoidismus zu sichern. Ziel ist die prophylaktische Thyreoidektomie im präsymptomatischen Stadium.

- ***Alle Patienten mit sporadischem medullärem Schilddrüsenkarzinom***

Es zeigt sich, daß 3-5% der "sporadischen" medullären Schilddrüsenkarzinome in Wahrheit familiäre Formen sind, entweder Neumutationen oder Indexfälle bei unsicheren Angaben zur Familienanamnese. Bei Nachweis einer Keimbahnmutation sollte wie bei MEN-2 Patienten vorgegangen werden.

- ***Alle Patienten mit bilateralem Phäochromozytom***

Pathophysiologie und klinische Bedeutung

Ein Viertel der medullären Schilddrüsenkarzinome kommt familiär gehäuft im Rahmen der multiplen endokrinen Neoplasie Typ 2 (MEN-2) vor. Der Erbgang ist autosomal dominant. Damit beträgt das Risiko eines Nachkommen, betroffen zu sein, 50%. Genträger der MEN-2 Mutation haben eine hohe Wahrscheinlichkeit, ein manifestes medulläres Schilddrüsenkarzinom zu entwickeln. Ursache sind verschiedene Punktmutationen des auf Chromosom 10 lokalisierten RET-Protoonkogens, das für einen Tyrosinkinase-Rezeptor codiert. Die Mutation auf einem Allel führt bereits zu einer Aktivierung des Rezeptors, der über viele Zwischenstufen Wachstumsvorgänge initiiert (aktiviertes Onkogen). Da es sich um eine Keimbahnmutation handelt, läßt sich die Mutation in allen Körperzellen, so auch Blutzellen nachweisen. Der Nachweis kann vor Ausbruch der Erkrankung in einem präsymptomatischen Stadium erfolgen und erlaubt dann eine kurative Therapie (meist bis zum 6. Lebensjahr).

Das MEN-2 Syndrom kommt in 3 Varianten vor: bei der MEN-2A entwickelt die Mehrheit der Genträger im Laufe ihres Lebens ein medulläres Schilddrüsenkarzinom und ein Teil ein Phäochromozytom sowie einen primären Hyperparathyreoidismus. Bei der seltenen MEN-2B fehlt die Nebenschilddrüsenbeteiligung, dafür tritt eine Schleimhautganglioneuromatose und ein marfanoider Habitus hinzu. Daneben existiert auch ein familiäres medulläres Schilddrüsenkarzinom (FMTC) ohne weitere Endokrinopathien. Zwischen den verschiedenen Mutationen des RET-Protoonkogens (Genotyp) und den Varianten des MEN-2 Syndroms (Phänotyp) besteht eine Korrelation (siehe Tabelle). Neben der Keimbahnmutation (erbt) treten RET-Mutationen auch als somatische Mutation (im Laufe des Lebens erworben) allein im Tumorgewebe des sporadischen medullären Schilddrüsenkarzinoms auf.

Die wichtigsten Mutationen des RET -Protoonkogens bei der MEN-2

Genotyp (RET -Mutation)

Exon 10 Codon 609, 611, 618, 620
Exon 11 Codon 634
Exon 13 Codon 768, 790, 791
Exon 14 Codon 804
Exon 15 Codon 891
Exon 15 Codon 883
Exon 16 Codon 918

Phänotyp

Familiäres MTC, MEN2A
MEN-2A, Familiäres MTC
Familiäres MTC
Familiäres MTC
Familiäres MTC
MEN-2B
MEN-2B

Methode

DNA-Extraktion, PCR, Sequenzierung aller Abschnitte des RET-Protoonkogens mit bekannten Mutationen (Exons 8, 10, 11, 13 -16)

Untersuchungsmaterial

2 – 5 ml EDTA Blut; normaler Postversand

Dauer der Untersuchung: 2 - 3 Wochen

Literatur

Brandi ML et al. Consensus - Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2 (2001) J Clin Endocrinol Metab 86: 5658-5671

Stand 02/05