

Multipel Endokrin Neoplasi Klaringsrapport - 2011

Dansk Endokrinologisk Selskab, Dansk Selskab for Klinisk Biokemi og Dansk Selskab for Medicinsk Genetik

Arbejdsgruppe:

Kirstine Stochholm, Medicinsk Endokrinologisk Afdeling, THG, Århus Sygehus
Lone Sunde, Klinisk Genetisk Afdeling, Aalborg Sygehus
Anja Lisbeth Frederiksen, Klinisk Genetisk Afdeling, Aalborg Sygehus
Aina Lihn, Medicinsk Afdeling, Regionshospitalet Randers og Grenaa
Else Marie Vestergaard, Klinisk Biokemisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital Skejby
Per Løgstrup Poulsen, Medicinsk Endokrinologisk Afdeling, NBG, Århus Sygehus
Peter Vestergaard, Medicinsk Endokrinologisk Afdeling, THG, Århus Sygehus
Kim Brixen, Medicinsk Endokrinologisk Afdeling M, Odense Universitetshospital
Peter Claes Eskildsen, Medicinsk Afdeling, Køge Sygehus
Åse Krogh Rasmussen, Medicinsk Endokrinologisk Klinik PE, Rigshospitalet
Ulla Feldt-Rasmussen, Medicinsk Endokrinologisk Klinik PE, Rigshospitalet
Lennart Friis-Hansen, Klinisk Biokemisk Afdeling, Rigshospitalet

Indholdsfortegnelse

Indholdsfortegnelse.....	2
Introduktion	3
MEN1	3
Genetik	3
Primær hyperparathyroidisme	7
Pituitære tumorer.....	9
Pancreatico-duodenale tumorer	10
Binyretumorer	14
Billeddiagnostik.....	14
Kontrol af slægtninge til MEN1-patienter	15
Screening for MEN1 ved tilsyneladende sporadiske tumorer	16
MEN2	17
Genetik	19
Medullært thyroidea carcinom	20
Fækromocytom.....	22
Andre typer af manifestationer ved MEN2.....	24
Genetisk udredning ved mistanke om MEN1 eller MEN2	25
Anamnese og klinik hos index-patienten	25
Familieanamnese	25
Screening for mutation	26
Familiens diagnose.....	27
Den genetiske konsultation.....	28
Tabel 9: Genetiske differentialdiagnoser	30
Genetisk faktaboks.....	40
Reference Liste.....	42

Introduktion

Multiple endokrine neoplasier (MEN) omfatter en række sygdomme og syndromer med hyper- eller neoplasi af endokrine kirtler. Hos mange patienter ses således hormonal hypersekretion og cancer (tabel 1). Sygdommene er alle sjældne, men har betydelige konsekvenser for den enkelte patient. Tidlig behandling af f.eks medullær thyroidea cancer (MTC) er vigtig for at undgå dissemineret og uhelbredelig cancer. Behandlingen af de endokrine manifestationer adskiller sig endvidere på nogle områder fra behandlingen af sporadiske tilfælde af f.eks primær hyperparathyroidisme (PHP). Endelig er alle MEN-syndromerne autosomt dominant arvelige, fraset McCune-Albright syndrom. Derfor har korrekt opsporing og information stor betydning både for den enkelte patient og for familierne.

Arveanlæggene, der betinger udviklingen af MEN-syndromerne, er for en stor del kendte og velbeskrevne i dag og DNA- analyse anvendes rutinemæssigt i diagnostikken. DNA-analyse indebærer imidlertid en række praktiske udfordringer, men også etiske og sociale overvejelser.

Formålet med denne rapport er, at opdatere patientforløbsprogrammet for MEN og dermed sikre en ensartet, høj kvalitet af behandlingen af disse sygdomme i Danmark. Rapporten belyser primært syndromerne MEN1, MEN2A, MEN2B og familiær MTC (FMTC).

Til forklaring af genetiske termer, se genetisk faktaboks side 39 og for oversigt over diagnostiske kriterier, se tabel 2.

MEN1

MEN1, er en autosomal dominant sygdom, der giver anledning til hyper- eller neoplasi i flere endokrine kirtler, primært glandulae parathyroideae, hypofysens forlap og endokrine celler i pancreas, ventrikel og tyndtarm. Hos nogle patienter ses endvidere lipomer i huden.

Genetik

MEN1 skyldes mutation i genet *MEN1* (for yderligere information og referencer, se også <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=men1#men1.REF.klein.2005.131>) og er en sjælden lidelse med en prævalens på 1 af 30.000. Der er ingen kønsforskel. Patogenesen følger Knutsons *two-hit*-model. Mutationen i det ene allel af *MEN1* arves fra den ene af forældrene eller skyldes en *de novo* mutation hos patienten, hvilket i begge tilfælde giver anledning til inaktivering af genet (*first hit*). I tumorer ses inaktivering af det andet allel af *MEN1*, oftest som LOH (*loss of heterozygosity*) (*second hit*). *MEN1* koder for proteinet menin.

Tabel 1. Oversigt over "MEN-syndromer" For en mere detaljeret gennemgang af differentialdiagnoser til MEN1, MEN2 og FMTC, se tabel 9

Syndrom	Gen	Arvegang	Endokrin hypersekretion	Cancer	Andre symptomer
MEN1	<i>MEN1</i>	Autosomal dominant	Parathyrin (PTH) Gastrin Prolaktin Insulin Ghrelin Andre	Maligne tumorer i endokrine pancreas	Lipomer
Familier medullær thyroidea cancer (FMTC)	<i>RET</i>	Autosomal dominant	Calcitonin	Medullær thyroidea cancer	Ingen
MEN2A	<i>RET</i>	Autosomal dominant	Calcitonin Parathyrin (PTH) Katekolaminer	Medullær thyroidea cancer	Lichen amyloides Hirschsprung's sygdom
MEN2B	<i>RET</i>	Autosomal dominant	Calcitonin Katekolaminer	Medullær thyroidea cancer	Neuromer på læber og i tarm Marfanoidt udseende
Carney kompleks	<i>PRKAR1A</i>	Autosomal dominant	Cortisol Væksthormon (GH) Thyroideahormon Prolaktin	Ingen	Spættet pigmentering Myxomer Schwannomer
von Hippel Lindau syndrom	<i>VHL</i>	Autosomal dominant	Katekolaminer Insulin	Renalcelle cancer	Hæmangiomer i cerebellum og retina
Neurofibromatose type-1	<i>NF1</i>	Autosomal dominant	Somatostatin Katekolaminer	Ingen	Neurofibromer café au lait pletter
McCune-Albright syndrom	<i>GNAS1</i>	Autosomal dominant, mosaicisme pga. somatisk mutation	Væksthormon (GH) FSH, LH Kønshormoner Thyroideahormoner Fibroblast growth factor 23 (FGF23)	Osteosarcom	Fibrøs dysplasi café au lait pletter

Der er beskrevet > 300 forskellige mutationer i *MEN1*. Med undtagelse af to mutationer identificeret i den finske population, er der ikke identificeret klinisk relevante "founder mutationer". Der er ikke sikre holdepunkter for, at mutation i andre gener end *MEN1* kan give MEN1, men forskellige dele af MEN1-fænotypen kan ses ved andre arvelige tilstande (se differentialdiagnoser side 30). Penetransen er høj, men aldersafhængig. Ca. 50 % af de, der bærer en mutation i *MEN1*, udvikler kliniske eller biokemiske symptomer fra mindst et endokrint væv inden 20-årsalderen og praktisk taget alle har symptomer inden 60-årsalderen. Der er ikke holdepunkt for anticipation eller genomisk imprinting.

Hos 80-90 % af de patienter, der opfylder de kliniske kriterier for MEN1 og der har en familieanamnese med MEN1, kan der påvises mutation i *MEN1*. Hos MEN1-patienter *uden* afficerede slægtninge kan der kun påvises mutation hos 65 %. Dette kan skyldes, at personen med MEN1 har en *de novo*-mutation og eventuelt har mosaicisme,

Tabel 2. Diagnostiske kriterier for MEN1 og MEN2 samt familiær medullær thyroidea cancer (FMTC)

Diagnostiske kriterier	Hos én person	I én familie
MEN1	Hyperplasi eller neoplasi i to eller flere af følgende organer: parathyroidea, adenohipofysen og endokrine tumorer i pancreas eller gastrointestinalkanalen <i>eller</i> Én af ovennævnte affektioner og patogen mutation i <i>MEN1</i>	
MEN2:		
- FMTC	-	4 tilfælde af medullær thyroidea cancer, og ingen tilfælde af fækromocytom, eller parathyroideahyperplasi/adenom
- MEN2A	Hyperplasi eller neoplasi i to eller flere af følgende organer: thyroidea (C-cellehyperplasi eller medullær thyroidea carcinom), parathyroidea (primær hyperparathyroidisme) eller binyre (fækromocytom)	Blandt nære slægtninge: Hyperplasi eller neoplasi i to eller flere af følgende organer: thyroidea (C-cellehyperplasi eller medullær thyroideacarcinom), parathyroidea (primær hyperparathyroidisme) eller binyre (fækromocytom)
- MEN2B	MTC og neuromer i mukosa på læber eller tunge, gastrointestinalkanalen og i cornea. Patienterne kan endvidere have et marfanoidt udseende og en række andre abnormiteter.	-

dvs. at kun nogle celler bærer mutationen. Hvis f. eks. mutationen er til stede i glandulae parathyroidea, men ikke i leukocytter, kan personen udvikle hyperparathyroidisme, men mutationen vil ikke kunne påvises i en blodprøve. *De novo*-mutation findes hos ca. 10 % af MEN1-patienterne.

Der er variabel ekspressivitet, dvs. nogle personer med MEN1 udvikler hyperplasi/neoplasi i nogle endokrine væv, mens andre personer udvikler hyperplasi/neoplasi i andre væv (tabel 3). Der er ikke identificeret klinisk relevante genofænotypekorrelationer.

Tabel 3: Ekspressivitet ved MEN1

Kirtel/tumor	Subtype	Hormon produktion	Prævalens ved MEN1	
Parathyroidea		Ja	100 % har primær hyperparathyroidisme ved 50 års alderen *	
Hypofysens forlap	Prolaktinom (PRL)	Ja	~10-60 % # har tumor i hypofyse forlap	Hyppigst forekommende tumor type i hypofyse forlap
	Væksthormon (GH)	Ja		Udgør ca. 5 % af hypofyseforlap tumorer ?
	GH/PRL secernerende	Ja		5 % ?
	TSH secernerende	Ja		Sjælden ^α
	ACTH secernerende	Ja		2 % ?
Pancreas og duodenum's endokrine celler	Gastrinom	Ja	Udgør ca. 40 % af højt differentierede endokrine tumorer ~	
	Insulinom	Ja	10 % ?	
	Glucagonom	Ja	2 % ?	
	VIPomer	Ja	2 % ?	
Carcinoid	Bronchier	Nej	10 %	
	Thymus	Nej		
Binyrer	Cortisol-secernerende	Ja	~20-40 % har adrenocorticale tumorer	Sjælden
	Aldosteron-secernerende	Ja		Sjælden
	Fækromocytom	Ja		<1 % ?

*Første kliniske manifestation af MEN1 hos 90 % af tilfældene.

#Første kliniske manifestation af MEN1 i 10 % af familiær forekommende tilfælde og i 25 % af sporadiske tilfælde

? Reference ²

αReference ³

~Klinisk manifestation som Zollinger-Ellison syndrom

Primær hyperparathyroidisme

DD351 Neopl ben glandulae parathyreoideae

Primær hyperparathyroidisme er i ca. 99 % af tilfældene sporadisk, men kan forekomme som led i både MEN1 og MEN2A, men ikke MEN2B. Der er principielt tale om hyperplasi af alle fire parathyreoideae, omend der i sjældne tilfælde kan ses isoleret adenom i én glandel¹. I sådanne tilfælde kan forventes udvikling af hyperplasi i de resterende glandler inden for en årrække.

Der er en række forskelle på primær hyperparathyroidisme ved MEN1 og MEN2. Nogle har isoleret familiær hyperparathyroidisme, medens andre har hyperparathyroidisme ledsaget af manifestationer i andre endokrine kirtler såsom hypofysen og gastrointestinalkanalen (VIPomer, glukagonomer, gastrinomer etc.). Fordelingen af afficerede kirtler kan også variere, idet der ved MEN1 kan ses ektopisk parathyroidea-væv i thymus. Familiær PHP kan udover ved MEN1 og MEN2 også ses ved andre sjældne tilstande. Se differentialdiagnoser, side 30.

For anbefaling af screening for mutation i generne *MEN1* og *MEN2*, se tabel 4.

Tabel 4. Anbefaling af screening for mutation i generne *MEN1* og *MEN2* ved patienter med primær hyperparathyroidisme

Hvornår skal patienter med primær hyperparathyroidisme (PHP) screenes for mutation i generne *MEN1* og *MEN2*?

1. Ved affektion af flere endokrine glandler og normal nyrefunktion
2. Ved recidiv af PHP efter tidligere operation
3. Hos patienter < 40 år
4. Ved familiær forekomst af PHP
5. Ved hyperplasi af parathyroidea påvist ved operation for PHP

Diagnose

Diagnosen stilles ved påvisning af forhøjet ioniseret calcium og forhøjet (eller inappropriat normal) PTH. Diagnosen sikres ved flere målinger. Calcium/kreatinin clearance ratioen ved måling på døgnurin er ofte forhøjet. Andre årsager, såsom D-vitaminmangel, uræmi og familiær hypokalcurisk hyperkalkæmi bør udelukkes.

Præoperativ lokaliseringsdiagnostik med ultralyd af halsen, sestamibi-scintigrafi⁴ eller anden billeddannende undersøgelse kan foretages på indikation. Der forventes dog eksploration af alle fire parathyreoideae.

Biokemisk screening før og efter operation

Blodprøver: Ioniseret calcium og Parathyrin (PTH) én gang om året.

Symptomer og øvrige manifestationer

De fleste patienter med PHP i forbindelse med MEN1 er asymptomatiske, og sygdommen opdages ofte ved blodprøve-screening. Hos nogle patienter ses de klassiske symptomer med træthed, koncentrationsbesvær, glemsomhed, tørst, polyuri, dehydrering, mavesmerter (mavesår, pankreatitis, obstipation, nyresten), kvalme, obstipation, muskel- og ledsmerter, og frakturer som følge af osteoporose.

Efter behov kan foretages ultralyd eller CT af abdomen med henblik på påvisning af nyresten, nefrocalcinose, eller pankreatitis, der dog forekommer sjældent, da PHP som regel påvises i tidligt stade.

DXA-skanning kan komme på tale med henblik på at påvise eventuel osteoporose.

Behandling

Parathyroidektomi: Den foretrukne behandlingen af PHP ved MEN1 er operation med subtotal parathyroidektomi. Som regel fjernes tre og en halv parathyroideae, idet der efterlades (evt. reimplantateres) parathyroideavæv svarende til én normal glandel⁵. Ved MEN1 er thymektomi indiceret af hensyn til risikoen for ektopisk parathyroidea-væv⁵. Patienterne holdes velhydrerede inden operationen. Operation for PHP i relation til MEN1 kompliceres lidt hyppigere end hos patienter med sporadisk PHP af recurrensparese og postoperativ hypoparathyroidisme, fordi der opereres på alle fire parathyroideae. Postoperativ hypokalcæmi behandles efter vanlige retningslinjer med calcium og hydroxyleret D-vitamin. I enkelte tilfælde kan subkutan rekombinant PTH komme på tale⁶⁻⁸.

Medicinsk behandling: Hvis operation er kontraindiceret eller ikke medfører normalisering af ioniseret calcium, kan behandling med calcimimetika komme på tale^{9,10}. Indtil videre findes kun cinacalcet markedsført^{11,12}. Dosis justeres ud fra respons af calcium. De væsentligste bivirkninger er kvalme og muskelsmerter (se www.lmk.dk).

Ved svær hypercalcæmi med hypercalcæmisk krise kan brug af intravenøs calcitonin komme på tale¹³ og/eller højdosis zoledronsyre¹⁴ – cinacalcet er dog at foretrække. Patienter med samtidig C-cellehyperplasi eller MTC, som har kronisk forhøjet calcitonin, er ofte resistente for behandling med calcitonin¹⁵.

Recidiv af hyperparathyroidisme

Primært forsøges risikoen for recidiv begrænset ved at lade den primære operation omfatte alle glandulae parathyreodicae som nævnt ovenfor. Ved recidiv i glandel implanteret på f.eks. låret kan reduktionskirurgi forsøges. Ved recidiv i efterladt væv på halsen bør lokaliseringsdiagnostik med f.eks. ultralyd, sestamibi-scintigrafi etc. foretages før operation. Risikoen for komplikationer herunder persisterende hypocalcæmi bør nøje afvejes mod risikoen ved persisterende hypercalcæmi. Hos nogle patienter kan medicinsk behandling med cinacalcet overvejes. Ved recidiv af PHP hos patienter som ikke primært er udredt for MEN, bør screening foretages, se tabel 4.

Behandling af andre komplikationer

Patienterne med PHP har øget risiko for atherosclerose¹⁶. Hyperkolesterolemie behandles efter vanlige retningslinjer. Hypertension, der ikke er relateret til fæokromocytom, kan ses ved PHP og normaliseres ikke af operationen¹⁷, men behandles efter vanlige retningslinjer. Dog bør thiazid-diuretika, der hos nogle patienter giver anledning til let forhøjet ioniseret calcium og PTH¹⁸, undgås. Osteoporose kan behandles med bisfosfonater.

Lavt 25-hydroxy-vitamin D kan ses som led i PHP på grund af den øgede 1-alpha-hydroxylase aktivitet. Dette behandles med tilskud af vitamin D efter vanlige retningslinjer¹⁷.

Differentialdiagnose

Familiært optrædende PHP ses ved en række andre sygdomme (se side 30), bl.a. familiær isolated hyperparathyroidisme (mutation i *CDC73*)¹⁹ og ved neurofibromatose type 1 (mutation i *NF1*)²⁰. Endvidere kan familiær hypocalcurisk hypercalcæmi (FHH) være vanskelig at adskille klinisk og biokemisk fra PHP. Døgnurin calcium/kreatinin clearance ratioen er imidlertid oftest lav ved FHH²¹. Diagnosen FHH kan oftest bekræftes ved påvisning af mutation i Calcium Sensing Receptor-genet (CaSR).

Pituitære tumorer

DD352 Neopl ben glandulae pituitariae

- DD352A Adenoma pituitarium

DE220 Hypofysær kæmpevækst og akromegali

DE221 Øget dannelse af prolaktin

DE240 Hypofysært betinget Cushing's syndrom

Tumorer i hypofyseforlappen optræder hos 15-40 % af patienter med MEN1. Hyppigst ses prolaktinomer (25-90 %), sjældnere væksthormon-(growth hormone, GH) producerende tumorer (25 %), hvoraf nogle secernerer både prolaktin og væksthormon, og ACTH secernerende tumorer (3 %). Endelig forekommer ikke-hormonproducerende tumorer (0-celle adenomer).

Symptomer

Symptomerne ved affektion af hypofysen ved MEN1 afhænger af, hvilket eller hvilke hormoner, der hypersecernerer: galaktoré, menostasi, infertilitet, hypogonadisme (prolaktinomer), akromegali (GH-producerende), Mb. Cushing (ACTH-secernerende). Desuden ses tryksymptomer som hovedpine, indskrænkning af synsfelt, træthed, og/eller hypofyseinsufficiens ved ekspanderende hypofysetumorer.

Da hypofysetumorer, især prolaktinomer, forekommer langt hyppigere sporadisk end som led i MEN1, er diagnostik rettet mod MEN1-diagnosen i form af screening af *MEN1*-genet kun indiceret ved familiære tilfælde eller samtidig forekomst af PHP.

Biokemisk screening og kontrol efter behandling

Blodprøver: Prolaktin, insulinlignende vækstfaktor I (IGF-I), Insulinlignende vækstfaktor-bindende protein 3 (IGF-BP-3), cortisol og corticotropin (ACTH). Såvel ved tegn på hypersekretion af et eller flere hormoner, som ved tegn på hypofyseinsufficiens, suppleres med billeddiagnostik samt endokrinologiske tests til præcisering af sekretionen (Synachten®-test), Dexametason-suppressions test, oral glukosetolerans test (OGTT) med væksthormonmåling.

Billeddiagnostik

MR-skanning af hypofysen. Ved MEN1 ses oftest makroadenomer.

Operativ behandling

Operation er indiceret ved ekspanderende tumorer med tryksymptomer og hypofyseinsufficiens og tumoren *ikke* er et prolaktinom, og er 1. valg ved akromegali og Mb. Cushing. Indgrebet foretages så vidt muligt transsphenoidalt. Dette afhænger dog noget af tumors størrelse

Medicinsk behandling - prolaktinomer

Specielt indiceret ved prolaktinomer, hvor der ikke er tryksymptomer eller påvirkning af chiasma opticum. Behandlingen er peroral tabletbehandling med dopamin-agonister: Norprolac (Quinagolid®) eller Cabergolin (Dostinex®).

Medicinsk behandling - akromegali

I tilfælde af inoperabel akromegali eller recidiv kan behandles med s.c. sandostatin eller sandostatin LAR (somatostatin analoger, hæmmer GH-sekretionen) eller pegvisomant (GH-receptor blokker).

Substitutionsbehandling efter operation

Ved tegn på hypofyseinsufficiens rettes behandlingen efter den eller de afficerede hypofyseakser ved substitution med relevante perifere hormoner.

Pancreatico-duodenale tumorer

DD132 Neopl ben duodeni

DD137 Neopl ben pancreatis (endokrin)

- DD137A Insulinom

- DD137B Glucagonom syndrom

DC259 Neopl mal pancreatis uden specification

DC170 Neopl mal duodeni

DE168 Forstyrrelser I bugspytkirtlens hormonsekr, andre specific

- DE168A Hypergastrinaemia

- DE168B Pankreatisk polypeptid PPP, øget sekretion

- **DE168C Somatostatin, øget sekretion**
- **DE168D Vasoaktiv intestinal polypeptid VIP, øget sekretion**
- **DE168E Zollinger-Ellison's syndrom**

Pancreatico-duodenale tumorer udgør den næsthøypigste manifestation af MEN1. Tumorerne er multicentriske, og oftest ses hyperplasi af flere celletyper og deraf følgende hypersekretion af flere hormoner. Tumorerne er potentielt maligne, og grundet den multicentriske natur er helbredelse stort set ikke mulig, medmindre der foretages total fjernelse af pancreas og duodenum. De hyppigst forekommende tumorer er gastrinomer og insulinomer. En nylig dansk statusartikel summerer incidens, patologi og klinik ved disse tumorer ²², en anden diskuterer diagnostikken ²³.

Gastrinomer

Gastrinomer ses hos ca. 50 % af MEN1-patienterne. Symptomerne er recidiverende ulcera i ventrikel eller duodenum (90-95 %) og diarré (33 %). Gastrinomerne er multiple og ofte ekstrapankreatiske specielt med lokalisation i duodenum og i lymfeknuder omkring caput pancreatis ²⁴. MEN1-associerede gastrinomer kan i modsætning til sporadiske gastrinomer ikke helbredes med lokal resektion, da de er multiple og hyppigt metastaserer ²⁵. Levermetastaser på diagnosetidspunktet ses hos 6-44 % af patienterne ²⁶⁻²⁹. Størrelsen af primærtumor korrelerer med tilstedeværelsen af levermetastaser: tumor <1 cm, 4 %; 1,1-2,9 cm, 28 %; >3 cm, 61 % (19). 10-års-overlevelse angives at være 63-93 % ²⁶⁻³³. Lymfeknudemetastaser påvirker ikke 10-års-overlevelsen ²⁴⁻³³. Følgende forhold hos patienten er anført at øge sandsynligheden for malign udvikling af gastrinom: Kvinde, kort sygdomsvarighed, høje serum-gastrinværdier og stor tumor (>3 cm) ²⁶. Da syresekretionen kan kontrolleres effektivt med H2-blokkere eller protonpump hæmmere, er risikoen for patienter med gastrinom i dag levermetastaser. Levermetastaser udvikledes hos 9 % af patienterne i en MEN1-population med gastrinom over en 9-års observationsperiode ²⁶.

Diagnostik følger i det væsentlige retningslinierne for udredning af sporadiske gastrinomer med måling af gastrin, basal syresekretion og evt. secretintest . Billeddiagnostik omfatter endoskopisk UL-skanning, 3-faset CT af thorax-abdomen og somatostatinreceptorscintigrafi. Sidstnævnte er væsentlig, idet det er den mest sensitive billeddiagnostiske metode til detektion af gastrinomer i pancreas og duodenum samt af metastaser ³³⁻³⁷. FDG-PET (flourodeoxyglucose) kan foretages hos patienter med tumorer/metastaser med et proliferationsindeks Ki67>15 % ³⁸. Der kan foretages perkutan, transhepatisk portografi med selektiv opsamling af blodprøver direkte fra pancreasvenerne til gastrinbestemmelse og/eller stimuleret selektiv arteriografi, hvis tumor ikke kan visualiseres ved de ovenfor nævnte metoder, eller hvis der er diskrepans imellem disse.

Den primære behandling ved symptomgivende hypergastrinæmi er syresekretionshæmmende medikamenter, specielt synes behandling med omeprazol effektiv. Den gennemsnitlige døgndosis er 60 mg. Ved samtidig tilstedeværelse af

hyperparathyroidisme er behandling heraf vigtig, idet et forhøjet ioniseret calcium stimulerer gastrinsekretionen og dermed forværrer symptomerne ³⁹.

Somatostatin analoger synes at have en god effekt på gastrinkoncentrationen i serum samt den basale og stimulerede syresekretion. Desværre synes der ikke at være effekt på tumorstørrelsen ⁴⁰. Somatostatin analoger vil i udvalgte tilfælde formentlig kunne bruges som supplerende behandling. Angående den kirurgiske behandling af gastrinomer hos MEN1-patienter er der ved gennemgang af den foreliggende litteratur ingen konsensus. Flere grupper argumenterer for en aggressiv kirurgisk behandling af gastrinomer hos disse patienter ⁴¹⁻⁴⁶. Baggrunden for tidlig og aggressiv kirurgisk intervention er et håb om at kunne bremse udviklingen af maligne tumorer. Imidlertid foreligger der ikke overbevisende data, som viser bedret overlevelse efter kirurgisk intervention. Kurativ kirurgi er kun mulig ved total resektion af pancreas og duodenum, idet gastrinomer/pancreastumorer hos MEN1-patienter er multiple, og gastrinomer ofte findes samtidigt i duodenum. Desuden synes kirurgisk behandling af gastrinomer med resektion ikke at forebygge levermetastaser ²⁷ eller at helbrede patienterne ^{27, 47, 48}. Endelig synes gastrinomer at have et mere godartet forløb hos MEN1-patienter end hos patienter med sporadiske gastrinomer og 10-års-overlevelsen er høj.

I større udenlandske centre findes forskellige holdninger til den operative behandling af MEN1-patienter med gastrinom. *Thomson et al*, University of Michigan, USA ⁴², opererer, når der sammen med tumor findes klar gradient ved transhepatisk selektiv venesampling. På NIH, Bethesda, USA ^{26, 52}, opereres disse patienter, hvis tumor er større end 3 cm. Endelig har man på Bichât Hospital, Paris, Frankrig ⁴⁷, helt opgivet operation af disse patienter, medmindre der samtidigt forekommer insulinom. I Danmark opereres patienter med gastrinomer, såvel sporadiske som MEN1-relaterede. Gastrinomer opereres når tumor kan visualiseres, uanset størrelse af tumor. Rent operativt anvendes Whipples operation. Hvis de(n) visualiserede gastrinom(er) er lokaliserede til duodenum og/eller caput/corpus pancreatis, vil man med Whipples operation fjerne dels de visualiserede tumorer samt alle minimale ikke-visualiserede tumorer i duodenum, hvilket udgør langt hovedparten ^{53, 54}. Whipples operation er i amerikanske artikler beskrevet som havende stor morbiditet og mortalitet. Dette er dog næppe tilfældet hos denne patientgruppe med lille tumor/små tumorer, og hvis operationen udføres af kirurger med erfaring i denne procedure.

Palliativ behandling med kemoterapi (zanosar og 5-FU/Doxirubicin), somatostatin analoger eller interferon, eventuelt i kombination, er en mulighed ved inoperable eller metastaserende tumorer. Der findes imidlertid ikke på nuværende tidspunkt standardprotokoller for denne behandling, og der foreligger ingen kontrollerede undersøgelser af effekten. PRRT (peptid receptor radioterapi=radionuklid behandling) anvendes til patienter med progression på anden behandling.

En nylig dansk statusartikel diskuterer både medicinsk og kirurgisk behandling, samt ekstern stråleterapi og radionuklidbehandling ⁴⁹. Uddybende artikler om radionuklidbehandling ⁵⁰ og lokaliseringsdiagnostik ⁵¹ forefindes ligeledes på dansk.

Arbejdsgruppen finder, at alle MEN1-patienter med gastrinom bør vurderes på kirurgisk afdeling med landsfunktion i behandling og kontrol af gastrointestinale neuroendokrine tumorer.

Insulinomer

Insulinomer optræder hos ca. 20 % af patienter med MEN1, men er sjældent maligne (ca. 15 %). Behandlingen er kirurgisk med excision af tumor(erne)⁵⁵. Hvis kirurgisk behandling er umulig eller utilstrækkelig, kan behandling med somatostatin analoger eller diazoxid forsøges, eventuelt i kombination. Maligne tumorer kan forsøges behandlet med kemoterapi⁴⁰.

Ikke-hormonproducerende tumorer

Hyppigheden af disse tumorer synes at variere meget med angivelser fra 0 til 41 %^{41, 44, 56-58}, og man må forvente, at incidensen øges væsentligt i takt med indførelsen af mere sensitive diagnostiske metoder f.eks endoskopisk UL-skanning⁵⁵. Der synes at være tvivl om tumorernes maligne potentiale, idet de anføres at være maligne hos 60-92 % i nogle undersøgelser⁵⁹, mens autopsistudier tyder på et mindre malignt potentiale⁶⁰. Som ved gastrinomer hos MEN1-patienter er der ikke international konsensus omkring den kirurgiske behandling af ikke-hormonproducerende tumorer, og den foreliggende litteratur er sparsom. I en fransk-belgisk konsensusrapport findes kirurgisk behandling indiceret ved store tumorer, ved vækst af tumor eller ved symptomer som følge af tryk fra tumor, mens man ved mindre tumorer anbefaler tilbageholdenhed med kirurgisk behandling⁵⁵. Andre anbefaler omfattende kirurgisk behandling på et tidligt tidspunkt⁴⁶. På baggrund af det tilsyneladende høje maligne potentiale opererer man i Danmark på nuværende tidspunkt, når tumor kan verificeres billeddiagnostisk. Patienter, som er inoperable eller har metastaserende sygdom, behandles med kemoterapi eller interferon, evt. i kombination⁴⁰.

Arbejdsgruppen anbefaler, at alle MEN1 patienter med billeddiagnostisk verificerede ikke-hormonproducerende tumorer vurderes på kirurgiske afdelinger med landsfunktion i diagnostik og behandling af disse tumorer. Aktuelt foregår operationer for endokrine pancreastumorer og operation for neuroendokrine tumorer i tarm på Rigshospitalet, Odense Universitetshospital og på Århus Universitetshospital.

Glucagonomer

Glucagonproducerende tumorer ses hos ca. 3 % af MEN1-patienterne, og 50-80 % af disse tumorer er maligne. Kirurgisk behandling kommer på tale, hvis der ikke kan påvises metastaser, men må også overvejes trods metastasering⁵⁹. Hvis patienten er inoperabel eller har metastatisk sygdom, er behandling med sandostatin, interferon eller kemoterapi en mulighed⁴⁰.

Vipomer

Vipomer ses hos ca. 1 % af patienterne med MEN1, og ca. 60 % er maligne. Behandling er kirurgisk, hvis der ikke er metastaser⁵⁹. Hvis kirurgisk behandling ikke er mulig eller ved metastaserende sygdom, er behandling med somatostatin analoger, interferon og kemoterapi en mulighed⁴⁰.

Somatostatinomer

Somatostatinproducerende tumorer er højmaligne, og der er ofte metastaser på diagnosetidspunktet. Hvis det findes teknisk muligt at fjerne tumor, bør den excideres⁵⁹.

Binyretumorer

Binyresygdom findes hos ca. 33 % af patienterne. Histopatologisk drejer det sig om bilateral kortikal hyperplasi eller adenomer og i meget sjældne tilfælde adrenokortikalt karcinom⁶¹. Oftest er tumorerne ikke-fungerende⁶¹ og benigne^{61, 62}. Udredning/screening for binyretumorer består af CT- og/eller MR-skanning og biokemiske undersøgelser (blodprøver: kalium, aldosteron, renin, metanefriner, overnight dexamethason suppressions test og døgnurin: cortisol og katekolaminer). Risiko for udvikling af malign tumor synes relateret til tumorstørrelse^{63, 64}. Adrenalektomi er indiceret ved vækst af tumor, eller hvis tumor er større end 4 cm samt ved ACTH-uafhængig hormonal hypersekretion⁵⁵.

Billeddiagnostik

For billeddiagnostik ved primær diagnostik og opfølgende kontrol ved MEN1, se tabel 5.

Tabel 5. Billeddiagnostik ved MEN1 (modificeret efter Waldmann⁶⁵)

Primært:	MR/CT af thorax og abdomen Somatostatin receptor scintigrafi/SPECT MR af hypofyse Evt. endoskopisk UL
Kontrol *:	MR/CT af thorax og abdomen (ved tidligere endokrin pancreastumor eller lunge/thymus-carcinoid) Somatostatin receptor scintigrafi (ved tidligere malign endokrin pancreastumor) Evt. endoskopisk UL
* Anbefales obligatorisk 1 år efter pancreasresektion	

Biokemisk kontrol efter behandling

Efter behandling bør personer med MEN1 kontrolleres med biokemi svarende til tabel 6. Biokemien anbefales kontrolleret hvert år, dog anbefales kontrol af ioniseret calcium 2 gange årligt.

Tabel 6. Screening hos disponerede og kontrol efter behandling hos patienter med MEN1

Blodanalyser ved MEN1

Parathyrin (PTH)
Calcium ion (frit) (ioniseret calcium)*
Phosfat
Natrium
Kalium
Kreatinin
Glukose
Gastrin
Chromogranin-A
Koagulationsfaktorer II, VII, X (PP)
Follitropin (FSH)
Lutropin (LH)
Østradiol
Testosteron
Thyrotropin (TSH)
Triiodthyronin (T3)
Thyroxin (T4)
Triiodthyronin-reaktion (T3-test)/T4-uptake
Corticotropin (ACTH)
Insulinlignende vækstfaktor I (IGF-I)
Prolaktin

Metanefriner og/eller naturin katekolaminer (adrenalin og noradrenalin)
Døgnurin-cortisol

*Se i øvrigt tekst.

Kontrol af slægtninge til MEN1-patienter

Prædiktiv gentest bør tilbydes alle førstegradsslægtninge til patienter med MEN1, hvis en sygdomsdisponerende mutation er påvist i den aktuelle familie. Gentest tilbydes, før kontrolprogrammet evt. iværksættes. Hvis den sygdomsdisponerende mutation ikke er påvist eller personen ikke ønsker prædiktiv gentest, bør første-gradsslægtninge tilbydes undersøgelsesprogrammet anført i tabel 6. Tilsvarende for andengrads-slægtninge såfremt første-gradsslægtningen endnu ikke er blevet 60 år.

Screening for MEN1 ved tilsyneladende sporadiske tumorer

Indgangen til MEN1-patienter er ofte fund af tilsyneladende sporadiske tumorer. Nedenfor er anført i hvilke tilfælde udredning for MEN1 (klinisk/paraklinisk screening jf. tabel 5 og 6), familieanamnese, og mutationsscreening for *MEN1*genet anbefales gennemført.

Primær hyperparathyroidisme

Se tabel 4.

Pancreastumorer

10-60 % af endokrine pancreastumorer er relaterede til MEN1^{27, 45, 47, 66-70}, hvorfor udredning for MEN1 anbefales gennemført hos alle patienter med endokrine pancreastumorer.

Hypofysetumorer

Risikoen for tilstedeværelse af MEN1 ved tilsyneladende sporadiske hypofysetumorer synes meget lav. Der anbefales initialt måling af ioniseret calcium samt PTH. Hvis resultaterne heraf er forenelige med PHP, fortsættes med fuld udredning for MEN1.

Binyretumorer

Risikoen for MEN1 synes meget lav. Der anbefales initialt måling af ioniseret calcium samt PTH. Hvis resultaterne heraf er forenelige med PHP, fortsættes med fuld udredning for MEN1.

Carcinoid tumor

Ved carcinoide tumorer lokaliseret til thymus eller bronkier anbefales udredning for *MEN1*-genet. Således anbefales initialt måling af ioniseret calcium samt PTH. Hvis resultaterne heraf er forenelige med PHP, fortsættes med fuld udredning for MEN1. Dette er derimod ikke indiceret ved intestinale carcinoider.

MEN2

Syndromet MEN2, består af varierende kombinationer af medullært thyroidea carcinom (MTC), fækromocytom og primær hyperparathyroidisme (PHP) og skyldes mutationer i *RET* proto-onkogenet ⁷¹. En oversigt over de hyppigst muterede codons ses i tabel 7. Hos nogle patienter kan ses andre manifestationer ⁷², som f.eks en Marfan-lignende fænotype.

Traditionelt skelnes mellem tre typer MEN2:

- Familiær MTC, hvor der findes MTC i familien, uden affektion af øvrige endokrine kirtler.

- MEN2A, hvor der optræder MTC hos næsten alle afficerede familiemedlemmer, og hvor en varierende andel udvikler fækromocytom og/eller PHP.

- MEN2B, hvor der optræder en meget aggressiv form af MTC, og hvor de fleste afficerede familiemedlemmer har en Marfan-lignende fænotype. Nogle patienter udvikler fækromocytom, medens MEN2B ikke er associeret med PHP. En del afficerede familiemedlemmer udvikler neuromer ¹, ofte i tunge eller læber (figur 1). Der er en betydelig geno-/fænotype korrelation, dvs. at fænotypen varierer afhængigt af hvilken mutation der nedarves i familien ⁷¹.

For nærmere beskrivelse af MTC, PHP og fækromocytom henvises til afsnittene om disse.

Tabel 7: Lokalisationen af mutationer i *RET* og hyppighed af de forskellige manifestationer samt anbefalet alder for profylaktisk thyroidektomi

Muteret codon	MTC*	Fæo-kromocytom	PHPT	Marfanlignende fænotype	Neuromer	Diagnose	Anbefalet alder for thyroidektomi (år)
609	? 100 %	Lav#	Lav#	-	-	MEN2A	<5 ^α
611	? 100 %	Lav#	Lav#	-	-	MEN2A	<5 ^α
618	? 100 %	Lav#	Lav#	-	-	MEN2A	<5 ^α
620	? 100 %	Lav#	Lav#	-	-	MEN2A	<5 ^α
634	? 100 %	50 %	25 %	-	-	MEN2A	<5
768	? 100 %	Lav#	Lav#	-	-	FMTC (MEN2A)	<5 ^α
790	? 100 %	Lav#	Lav#	-	-	FMTC (MEN2A)	<5 ^α
791	Lav#	Lav#	Lav#	-	-	Usikker	Usikker
804	? 100 %	Lav#	Lav#	-	-	FMTC (MEN2A)	<5 ^α
883	? 100 %	50 %	Lav#	Ukendt hyppighed	+	FMTC (MEN2A)	<1
891	? 100 %	Lav#	Lav#	-	-	MEN2B	<5 ^α
918	? 100 %	50 %	Lav#	Høj	+	MEN2B	<1

Modificeret efter Kloos⁷¹. Store forskelle kan dog ses både mellem forskellige familier og indenfor samme familie. Årlig måling af calcitonin anbefales. Ved stigende værdier må thyroidektomi anbefales. For hvert codon er der flere sygdomsfremkaldende mutationer (op til 6). Der henvises til (<http://www.arup.utah.edu/database/MEN2>).

^αDen anbefalede alder for thyroidektomi afhænger af klinik og kan udsættes.

* Livstidsrisiko for udvikling af biokemisk sygdom (forhøjet calcitonin) hos en mutationsbærer

Lav risiko, formentlig samme risiko som i baggrundsbefolkningen. Dog stor forskel både i og indenfor familier.

-: Ses sjældent

? 100 %: tæt ved 100 %, regnet som biokemisk præsentation med forhøjet calcitonin i 35 års alderen ⁷³, klinisk præsentation med MTC afhænger af codon og mutations-type ⁷⁴.

+: ses ofte

Genetik

MEN2 nedarves autosomt dominant og skyldes mutation i genet *RET* (re-arranged during transfection) (for yderligere information og referencer, se også <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=men2>). Arvegangen er "ægte" dominant, idet der ikke ses LOH eller anden inaktivering af det andet allel af *RET*. *RET* koder for proteinet ret, der er en membranreceptor med tyrosinkinase-aktivitet. Liganden for ret udgøres af *glia cell line-derived neurotrophic factor* (GDNF) bundet til sin receptor (GDNF-receptoren). Binding af liganden til ret medfører dimerisering og autofosforylering af ret. Den fysiologiske betydning af ret, herunder ekspresionen i forskellige organer er endnu ikke klarlagt i detaljer.

Mutationer i *RET* proto-onkogenet påvirker væksthastigheden af celler udgået fra neuralkammen⁷⁵. De fleste mutationer i *RET* fører til erstatning af cystein med en anden aminosyre. Herved brydes en af de intra-molekylære disulfidbroer, og den »frie« cystein kan binde sig til sin modpart på et andet ret-molekyle og derved aktivere receptoren uden medvirken af liganden. Ved MEN2B er den hyppigste mutation lokaliseret til codon 918, hvor mutation medfører aminosyreskift fra Methionin til Threonin, hvilket leder til aktivering af ret uden dimerisering, tilsyneladende ved at ændre substratspecificiteten af tyrosinkinasen^{76,77}. Forskellige enkeltbasemutationer i *RET* medfører aktivering af ret i varierende omfang, som til en vis grad korrelerer med den kliniske fænotype^{78,79}. F.eks. ses der ved nogle mutationer i *RET* næsten udelukkende MTC, såkaldt familiær MTC (FMTC).

I Danmark er FMTC den hyppigste manifestationsform i familier med mutationer i *RET*. Ved opgørelse af en lang række familier fra flere lande har man kunnet opstille en sammenhæng mellem geno- og fænotype (Tabel 7). Indtil videre er relationerne mellem geno- og fænotype dog behæftet med en del usikkerhed, idet der også er variabel ekspressivitet inden for de enkelte familier. Man er derfor indtil videre henvist til at undersøge alle patienter med MEN2 for alle elementer af fænotypen uanset mutationen. Mutationen kan dog bruges til at vejlede lægen i anbefalet tidspunkt for thyroidektomi.

Hos 95 % af patienter, der opfylder de kliniske kriterier for MEN2 og hos 88 % af patienter, der opfylder kriterierne for FMTC, kan der påvises mutation i *RET*. Ca. 5 % af patienter, der har MEN2A og ca. 50 % af patienterne med MEN2B har sygdommen på grund af en *de novo*-mutation. Man bør derfor være opmærksom på muligheden for mosaicisme.

Der er ikke holdepunkt for, at mutation i andre gener end *RET* kan give MEN2. Forskellige dele af MEN2-fænotypen kan ses ved andre arvelige tilstande (se differentialdiagnoser, side 30).

Penetransen ved MEN2 er høj, men afhænger af den specifikke mutation (tabel 7). Penetransen er afhængig af alder (f.eks. ses MTC typisk tidligere end fækromocytom, se omtalen af de enkelte affektioner for detaljer).

Medullært thyroidea carcinom

DC739 Neopl mal gl thyreoideae

DE070 Forøget sekretion af calcitonin

- DE070A C-celle hyperplasi af thyreoidea
- DE070B Calcitonin, forøget sekretion af

Medullært thyroidea carcinom (MTC) udgår fra de parafollikulære C-celler og secernerer calcitonin, der kan bruges om tumor-markør. Sygdommen udvikles over et stadie med C-celle-hyperplasi. Symptomerne ved MTC er en tumor på halsen samt eventuelt diarré og mavesmerter på grund af øget sekretion af en række hormoner, specielt calcitonin. MTC kan endvidere i sjældne tilfælde være årsag til Cushings syndrom på grund af ektopisk sekretion af ACTH.

Mutationsbærere anbefales operation profylaktisk (se tabel 7 for tilrådet alder for operation). Der anbefales total thyroidektomi ⁷¹. Såfremt forældrene til et disponeret barn ikke ønsker profylaktisk operation inden for de anbefalede rammer, foretages årlig test af calcitonin status (se nedenfor). Ved tilfældigt opdaget MTC hos en ikke tidligere kendt mutationsbærer kan der være risiko for lymfeknudemetastaser og halsdissektion kan være nødvendig ⁷¹. Præoperativ udredning af tumor status kan derfor være indiceret (se nedenfor).

Monitorering af sygdomsstatus

Calcitonin er en specifik og sensitiv markør for tilstedeværelse af C-celler og således for C-celle-hyperplasi og MTC og bruges til monitorering af sygdomsstatus ⁸⁰. Målingen kan ske enten via pentagastrin-test (se denne nedenfor) eller via måling af basal calcitonin med et højsensitivt og specifikt assay. For biokemisk udredning og kontrol, se tabel 8. Før operation måles calcitonin éen gang årligt eller ved behov.

Tabel 8. Biokemiske parametre efter thyroidektomi

Kontrol før og efter total thyroidektomi

Blodprøver

Calcitonin (basal eller pentagastrin stimuleret)

Calcium-ion (frit) (ioniseret calcium)

Thyrotropin (TSH)

Triiodthyronin (T3)

Thyroxin (T4)

Triiodthyronin-reaktion (T3-test)/T4-uptake

Metanefriner

Urinprøver

Døgnurin katekolaminer (adrenalin og noradrenalin)

Biokemiske parametre måles hvert år samt 1 og 6 måneder postoperativt (calcitonin tages på fastende patient).

Efter thyroidektomi tilstræbes umålelige calcitonin-værdier, idet målbare værdier er tegn på resterende C-celler. Forhøjet calcitonin kan ses ved andre cancerformer (f.eks. ved småcellet carcinom i lungerne ^{81, 82}, mamma-cancer, malignt melanom, og carcinomer i pancreas). Øget calcitoninniveau ses også ved akut og kronisk nyreinsufficiens ⁸³, hyperkalkæmi, hypergastrinæmi, behandling med protonpump hæmmere samt forskellige gastrointestinale og pulmonale sygdomme.

Pentagastrin test

Pentagastrin test udføres med patienten liggende med en venflon i en antecubital vene ⁷². Der udtages venøst blod 3 og 1 minutter før pentagastrin bliver injiceret og 2 og 5 minutter efter injektionen. Pentagastrin-opløsningen kan f.eks. fremstilles ved at blande 2 ml pentagastrin (f.eks. Peptavlon ®, 0,25 mg/ml, Wyeth-Ayerst) med 18 ml isoton NaCl. Der gives herved en dosis svarende til 0,5 µg pentagastrin pr. kg kropsvægt ⁷².

Substitution efter operation

Efter total thyroidektomi substitueres med levothyroxin, idet man tilstræber normalt TSH. TSH behøver ikke være supprimeret, da C-celle-tumorer ikke er TSH-afhængige. Hos patienter, som er bærere af mutation i codon 791 er risikoen for MTC lille ⁸⁴. Patienterne opereres derfor kun, hvis der er set MTC i familien. Hos disse patienter accepteres calcitonin niveauer i normalområdet for baggrundsbefolkningen. Opfølgning versus operation er dog afhængig af hvilke manifestationer der er set i patientens familie, og i nogle familier kan profylaktisk operation komme på tale ⁸⁵.

Palliativ behandling

Terminalt syge patienter med metastaserende MTC terminalregistreres, der søges terminaltilskud, tilbydes åben indlæggelse afhængigt af lokale forhold, og kontakt til palliativt team og evt. smerteteam efter behov. Diarré kan ses som paraneoplastisk fænomen og behandles evt. med morfika ⁸⁶.

Skanning for recidiv (18-F-DOPA PET/CT, MR-skanning etc.)

Hos nogle patienter med forhøjet calcitonin eller tilfældigt opdaget MTC (f.eks. på finnål eller efter thyroidea operation i anden anledning) er eftersporing af eventuelle metastaser indiceret. Dette kan ske med ultralydskanning (UL) af halsen eller anden billeddannende metode (CT, MR, PET skanning). Man skal dog gøre sig klart, at med de anvendte målemetoder kan selv meget små klynger af C-celler (få mm store) efterspores biokemisk, men ikke nødvendigvis billeddiagnostisk. I sådanne tilfælde må man anlægge en afventende strategi, hvor værdierne følges. Kun ved betydende stigning i calcitonin gøres fornyet forsøg på metastase-opsporing, idet gevinsten ved ekstensiv kirurgi og strålebehandling ikke nødvendigvis står mål med risikoen ved meget små rest-tumorer.

Der findes specielle nuklearmedicinske teknikker til opsporing af metastaser i form af somatostatin receptor scintigrafi, 18-F-DOPA (Fluorine-18-L-Dihydroxyphenylalanine) PET/CT og FDG-PET/CT ⁸⁷⁻⁸⁹.

Påviste metastaser og restsygdom søges primært opereret. Ekstern strålebehandling mod halsen kan komme på tale ved resttumor, der ikke kan opereres. Hvis metastaser findes somatostatin-receptor-positive, kan behandling med DOTATOC ⁹⁰ komme på tale.

Eksperimentel behandling

Da patogene mutationer i RET delvist påvirker tyrosinkinase, var der store forhåbninger til tyrosinkinasehæmmere såsom gleevec (STI571) ^{91, 92}. Disse har dog ikke vist sig effektive ⁹³⁻⁹⁷. Data fra mindre patientserier har antydnet en vis effekt af sunitinib ^{98, 99}. Patienter bør henvises til Odense Universitetshospital, onkologisk afdeling, til vurdering.

Profylaktisk total thyroidektomi

I dag tilbydes prædiktiv gen-test for *RET*-mutation til børn i 5-6-årsalderen i familier med MEN2A, men allerede i 6-12-måneders-alderen i familier med MEN2B. I tilfælde af mutation tilbydes profylaktisk total thyroidektomi. Operation i 6-8-årsalderen anbefales derfor nu internationalt ved MEN2A ^{100, 101} og i 6-12-måneders-alderen ved MEN2B ¹⁰²⁻¹⁰⁴. Arbejdsgruppen anbefaler, at børn i disse aldersgrupper henvises til særligt interesserede afdelinger (aktuelt Rigshospitalet, Odense Universitetshospital og Århus Sygehus). Alle voksne patienter med *RET*-mutation bør ligeledes tilbydes operation uanset udfaldet af calcitonin måling, undtaget de med mutation i codon 791. Disse overvejelser bygger på vores nuværende viden om sammenhæng mellem fænotype og genotype, og man kan håbe, at nøjere kendskab til denne sammenhæng kan give anledning til mere differentierede behandlingstilbud til disse patienter. For at undgå komplikationer i forbindelse med anæstesi og operation, skal fæokromocytom udelukkes eller behandles før behandling af eventuelt andre manifestationer af MEN2 samt hos patienter med FMTC. Dette foretages ved screening med naturin-katekolaminer og/eller plasma-metanefriner.

Der er ikke enighed om den optimale operationsstrategi, men det anbefales at der forud for operation for MTC udføres CT eller MR af hals og mediastinum (evt helkrops PET-CT) med henblik på at tage stilling til omfanget af lymfeknudeektirpation under operationen. Yderligere information findes på www.dahanca.dk.

Fæokromocytom

DD350 Neopl ben glanulae suprarenalis

- DD350A Phaechromocytom

Fæokromocytom optræder hos 40-50 % af patienter med MEN2A og MEN2B ¹⁰⁵. Omvendt havde kun ca 5 % af mutationsscreenede patienter med fæokromocytom mutationer i *RET* ¹⁰⁶. Flertallet af patienter med MEN2 udvikler bilaterale fæokromocytomer ¹⁰⁷ eventuelt tidsforskudt (metakronicitet). Hos 10-30 % af patienter med MEN2 er fæokromocytom

debutmanifestation. Geno-/fænotype associationer med hensyn til risiko for udvikling af fæokromocytom blandt patienter med forskellige mutationer i *RET* erkendes i stigende grad ¹⁰⁸. Som et kuriosum kan nævnes, at den først beskrevne patient med fæokromocytom havde MEN2A som baggrund ¹⁰⁹.

Diagnose

Anfaldsvis hovedpine, svedtendens, palpitationer og hypertension, ofte med meget højt blodtryk, er centrale symptomer ¹¹⁰. Det kliniske billede varierer imidlertid betydeligt, hvorfor patienter med MEN2 må screenes med regelmæssige intervaller (se tabel 8). I særdeleshed er vurdering af katekolaminudskillelse essentiel i den præoperative evaluering af andre MEN2-manifestationer, idet sanering af eventuel katekolamin-hypersekretion har førsteprioritet. Urin-udskillelse af katekolaminer har indtil for nylig været den mest anvendte screeningsprocedure. Bestemmelse af plasma-metanefriner finder tiltagende anvendelse nationalt og internationalt og synes at have højere sensitivitet sammenlignet med katekolaminbestemmelse på døgnurin ^{111, 112}. Videre diagnostik omfatter billeddiagnostik (CT og/eller MR) samt funktionsbestemmelser (MIBG, evt. octreotidscintigrafi eller (18)F-DOPA PET¹¹³), såfremt diagnosen er biokemisk sandsynliggjort.

Medicinsk forbehandling før operation

Grundet risiko for hypertensive kriser er effektiv alfa-blokade obligat forud for operation for fæokromocytom ¹¹⁴. I Danmark anvendes hyppigst tablet phenoxybenzamin (dibenyline-dibenzyran) med startdosis på 10 mg x 2, der efterfølgende kan øges hver 2.-3. dag. Opstår der efter iværksat alfa-blokade generende takykardi, kan behandlingen efterfølgende suppleres med beta-blokade. Beta-blokade før iværksat alfa-blokade kan resultere i paradoks blodtryksstigning og er således kontraindiceret.

Flertallet af patienter med fæokromocytom kan opereres laparoskopisk, hvilket indebærer kortere indlæggelse og kortere rekonvalecensperiode ¹¹⁵. Det anæstesiologiske beredskab skal være i stand til at håndtere såvel hyper- som hypotensive episoder perioperativt ¹¹⁶. Alfa-blokade skal seponeres umiddelbar ved operationen.

Som ovenfor nævnt optræder bilaterale fæokromocytomer hyppigt ved MEN2. Bilateral adenektomi nødvendiggør livslang glukose- og mineralokortikoid-substitution, hvorfor der er udviklet binyrebarkbevarende (e.g. "cortical sparing" eller heterotopisk cortex autotransplantation) kirurgiske teknikker ¹¹⁷, disse har dog ikke vundet indpas i Danmark.

Postoperativ opfølgning og behandling

Udvikling af malignt fæokromocytom ses sjældent blandt patienter med MEN2 ¹⁰⁵. Patienter der ikke er kandidater til kirurgi, kan, udover alfa-blokade, behandles med radionukleider som ¹³¹I-MIBG ^{118, 119}, eller DOTATOC ¹²⁰ afhængigt af receptorstatus. Tyrosinkinasehæmning er et nyt behandlingsprincip til patienter med malignt

fækromocytom ¹²¹, men data vedrørende dette behandlingsprincip er endnu yderst begrænsede.

Andre typer af manifestationer ved MEN2

Marfan-lignende fænotype

Med MEN2B ses en Marfan-lignende fænotype hos 85-94 % ¹²². Der kan ses pes cavus, kyfose, scoliose, lordose, hypermobilitet af led, svaghed af proximale extremitetsmuskulatur, medens der ikke er beskrevet ectopia lentis eller aorta-abnormiteter, der er typiske for Marfan syndrom.

Neuromer

Mukokutane neuromer ses ved MEN2B, især i tungespidsen og i læberne. Der er tale om neuromer som led i ganglioneuromatosis (se figur 1). Ganglioneuromerne kan ses i hele gastrointestinalkanalen. De kan give anledning til forstoppelse, diarré og kvalme og opkastning. Forekomst af neuromer kan også ses i øjnene med fortykkelse af corneanerverne. Isoleret forekomst af neuromer kan også ses ved MEN2A ¹. Neuromerne er godartede og har oftest kun kosmetisk betydning.



Figur 1. Slimhinde neuromer ved MEN2B.
Bemærk underlæben og tungens laterale kant.

Hudforandringer

I sjældne tilfælde er beskrevet kutan lichen amyloidosis og andre hudforandringer ¹²².

Genetisk udredning ved mistanke om MEN1 eller MEN2

Diagnoserne MEN1 og MEN2 stilles som udgangspunkt på de diagnostiske kriterier, se tabel 2. I de fleste familier kan man dog identificere den disponerende mutation, og i disse familier kan personer, der endnu ikke har udviklet symptomer eller tegn på MEN, identificeres (prædiktiv gentest). I familier med MEN1 eller MEN2, hvor der ikke er identificeret en disponerende mutation, kan en given persons risiko vurderes ud fra forekomsten af sygdom i familien og personens alder og familiære relation til de afficerede i slægten.

Den genetiske udredning ved mistanke om MEN bygger på tre "redskaber": 1) Anamnesen og klinikken (fænotypen) hos index-patienten. 2) Familieanamnesen (stamtræet) og 3) Screening for mutation.

Anamnese og klinik hos index-patienten

Hvis indekspatienten opfylder de kliniske kriterier for MEN1 eller MEN2 (se Tabel 1), har vedkommende denne diagnose. Hvis index-patienten ikke har fuldført det kliniske udredningsprogram, der anbefales ved MEN1 og MEN2 (se andetsteds), når den genetiske udredning påbegyndes, anbefales dette fuldført inden udredningen endeligt afsluttes.

Familieanamnese

Familieanamnesen indhentes ved interview af index-patienten. Stamtræet bør være så omfattende, at man kan afgøre, om der forekommer MEN1, MEN2 eller en anden klinisk relevant arvelig disposition i familien. Hvis der identificeres en arvelig disposition, skal stamtræet også være omfattende nok, til at man kan afgøre hvilke familiemedlemmer, der skal tilrådes forebyggelse.

Idet MEN har nedsat penetrans samt kan medføre sygdom allerede i barnealderen, anbefales det, at man indhenter så mange oplysninger som muligt, såvel "opad" som "nedad" samt "på begge sider" i stamtræet. Også oplysninger om forældres og bedsteforældres søskende og disses efterkommere kan være informative. Det gælder også oplysninger om uafficerede slægtninge, især disses fødsels- og evt. dødsdato (alternativt alder ved død). Dog er oplysninger om uafficerede personer, der er efterkommere til uafficerede personer, der har opnået høj alder samt oplysninger om andengrads-slægtninge mindre væsentlige.

Man bør tilstræbe, at stamtræet indeholder følgende oplysninger på alle personer: For- og efternavne, cpr-nr, dødsdato, alder på dødstidspunkt og alle "muligt relevante diagnoser". "Muligt relevante diagnoser" er bl.a.: Benigne og maligne tumorer udgået fra endokrint væv og symptomer, der kan relateres til endokrin sygdom, andre

tumorer, andre påfaldende "pletvise" forandringer i eksempelvis hud og slimhinder. Oplysninger om medfødte misdannelser, infertilitet samt øget forekomst af spontan abort kan også være af relevans.

Relevante diagnoser verificeres og detaljeres ved opslag i Patologibank, gennemgang af journaler, histologibeskrivelser, dødsattester osv. Kan dette ikke opnås, søges diagnoserne verificeret ved detaljeret interview af familiemedlemmer.

I nogle tilfælde kan det være relevant at foretage supplerende kliniske undersøgelser af index-patienten (f.eks. gennemgang hos dermatolog med særlig ekspertise) eller af slægtinge (f.eks. endokrinologisk udredning).

Screening for mutation

Ved klinisk indikation screenes det relevante gen for mutation. Optimalt foretages screeningen for mutation hos en afficeret person, der har en afficeret forælder, eller hos en anden obligat anlægsebærer. Mindre optimalt screenes en afficeret person, der fremtræder som den første i familien (dette er mindre optimalt, idet personen kan være mosaik og muligvis ikke bære mutationen i leukocytterne) eller en uafficeret person, der er efterkommer af afficeret person. Hvis der påvises mutation, gentages undersøgelsen på en uafhængig prøve. I enkelte laboratorier screenes altid 2 prøver på samme person. Den fundne mutation vurderes: 1) Hvor sandsynligt er det at mutationen er patogen? 2) I hvilket omfang kan mutationen "forklare" fænotypen hos de afficerede familiemedlemmer?

Hvis der ikke påvises mutation, og den kliniske diagnose er overbevisende, kan man evt. supplere med undersøgelse for andre mutationer end de, der er omfattet af "standard" mutationsscreening.

Ved klinisk mistanke om MEN1 screenes *MEN1*. Rutinemæssigt undersøges for mutationer i alle exons og intron/exon overgange. Screeningen bør suppleres med undersøgelse for større rearrangementer, - deletion af exons eller af hele genet), som er årsag til syndromet i 1-4 % af tilfældene.

Ved klinisk mistanke om MEN2 screenes *RET*. Hos mere end 95 % af patienterne, der opfylder de kliniske kriterier for MEN2 og har en positiv familieanamnese kan der påvises mutation i *RET*. Rutinemæssigt undersøges for mutationer i exons 10, 11, 13, 14, 15 og 16. Hvis denne undersøgelse er negativ kan de resterende 15 exons evt. undersøges. Der er ikke beskrevet større rearrangementer af *RET* som årsag til MEN2.

Hvis mutationsscreeningen er foretaget på en person, der kan være mosaik, kan man screene DNA fra andet væv, f.eks. afficeret væv, eller så mange forskellige typer væv som muligt (hud, urinsediment, mundskrab, osv.), eller fra efterkommere til personen. Hvis mutationsscreeningen er udført på et uafficeret familiemedlem, kan man screene yderligere familiemedlemmer.

Hvis en differentialdiagnose er sandsynlig, kan man screene det relevante gen, se differentialdiagnoser (side 30).

Familiens diagnose

På baggrund af stamtræet vurderes *familiens* kliniske diagnose: Hvis familieanamnesen opfylder de diagnostiske kriterier for MEN1 eller MEN2 (se tabel 2), har *familien* denne diagnose, uanset om der kan påvises en mutation. Hvis dette ikke er tilfældet, eller der på anden måde er observationer i familien, der tyder på en anden diagnose, vurderes stamtræet også i forhold til relevante differentialdiagnoser, se side 30. Hvis man ikke kan stille en entydig diagnose i forhold til de eksisterende diagnostiske kriterier, overvejes det om MEN1, MEN2 eller en af differentialdiagnoserne alligevel kan være den korrekte. En sådan situation kunne f.eks. være følgende: De diagnostiske kriterier for MEN1 er ikke opfyldt, men familieanamnesen tyder på MEN1 og der påvises en patogen mutation i *MEN1* hos de afficerede familiemedlemmer. Tilsvarende for MEN2. Denne situation kunne f.eks. opstå, hvis der kun forligger få oplysninger om familien (lille familie, adoption, eller lignende). Hvis familieanamnesen synes at indeholde en nymutant må man tage højde for, at den første afficerede eller en af dennes forældre kan være mosaik for den disponerende mutation, og derfor kan have en mildere fænotype.

Hvis familieanamnesen tyder på MEN1 eller MEN2, men de kliniske kriterier *ikke* er opfyldte og der *ikke* kan påvises mutation, anbefales individuelt tilpassede kliniske kontrol-programmer til afficerede og evt. første-gradsslægtinge.

Prædiktiv gen-test

Hvis der påvises en patogen mutation, orienteres slægtinge om muligheden for såvel præ- som postnatal prædiktiv gentest. Idet MEN1 og MEN2 kan debutere i barnealderen, er der indikation for prædiktiv gentest tidligst muligt.

Postnatal prædiktiv gentest: Relevante forhold gennemgås med patienten eller forældrene (se "Den genetiske konsultation"). To uafhængige blodprøver sendes til det laboratorium, der har identificeret "familiens mutation", vedlagt information om mutation, samt navn og CPR-nr. på den person, hvor mutationen primært er påvist.

Svar afgives mundtligt ved en ny konsultation. Relevante dele af præ-test-informationen gentages. Hvis personen bærer familiens mutation, henvises han/hun til endokrinologisk afdeling, til planlægning af kontrolprogram.

Prænatal prædiktiv gentest. Denne forudsætter, at familiens mutation er identificeret. Det er hensigtsmæssigt, at muligheden for prænatal gentest er drøftet inden planlægning af graviditet. Når graviditeten er indtrådt, bør der lægges en "køreplan" for forløbet og laboratoriet, der skal foretage analysen, "varsles".

Placentabiopsi kan tages i 10. graviditetsuge og der tilstræbes at svar foreligger inden udgangen af uge 12.

Præimplantationsdiagnostik kræver metodeudvikling med henblik på at påvise familiens mutation i 1-2 celler. Dette tager typisk måneder. Endvidere er der en række

særlige forhold ved metoden vedr. bl.a. succesraten og udtagning af æg, der anbefales drøftet med fertilitetsklinikk i god tid inden graviditet planlægges.

Prænatal diagnostik på fostervandsprøve kan først udføres i 15.-18. graviditetsuge og må betragtes som obsolet ved MEN.

Hvis en graviditet fuldføres efter at der er foretaget prænatal diagnostik foretages kontrolundersøgelsen hurtigst muligt efter fødslen, f.eks. på 0,5 ml EDTA-blod, der tages samtidigt med prøven til screening for medfødte stofskiftesygdomme.

Den genetiske konsultation

Inden udredning/gen-test påbegyndes, orienteres råde søger (patienten) om:

- at genetisk diagnostik og risikovurdering baseres på klinik, stamtræ, og evt. undersøgelse af gener i en blodprøve.

- at man samtidigt med at man får oplysninger om sin egen risiko, indirekte vil få oplysninger om slægtnings risiko. Det er derfor tilrådeligt at informere slægtnings tidligt i et udredningsforløb.

- at det som hovedregel er råde søger selv, der giver sine slægtnings en første orientering om risikoen og mulige konsekvenser.

- om hovedtrækkene i det kliniske kontrolprogram, man vil blive anbefalet, hvis der foreligger MEN1 eller MEN2, og hvilken endokrinologisk afdeling personen i givet fald vil blive henvist til (i det omfang personen ikke allerede er i kontakt med en endokrinologisk afdeling).

- forsikringsmæssige forhold, herunder: bl.a.: Advarselsregisteret (et register der gemmer oplysninger om alle personer, der efter ansøgning om en personlig forsikring ikke får den tilbudt på almindelige vilkår), at forsikrings selskaber og pensionskasser må indhente oplysninger om familieanamnese, men *ikke* resultater af molekylærgenetiske analyser, at der ved tegning af gruppe livsforsikring ofte indhentes mindre detaljerede oplysninger end ved tegning af individuelle forsikringer, at forsikringer tegnes på baggrund af de oplysninger, der foreligger i tegningsøjeblikket, og at man er udelukkende forpligtiget til at informere om konkret sygdom, ikke om dispositioner, eventuelle genetiske konsultationer eller forbyggende undersøgelser, så længe man er rask.

Hvis konsultationen er et led i den primære genetiske udredning af familien, fortsætter man herefter med at gennemgå den råde søgendes anamnese og familieanamnese. Der optegnes stamtræ og suppleres evt. med gen-test.

Hvis konsultationen gives i en familie, der er genetisk udredt, informeres om klinik, arvegang, penetrans osv. Rådsøgers status og risiko gennemgås. Der orienteres om mulighed for præ- og postnatal prædiktiv gen-test. Hvis det er relevant iværksættes DNA-analyse.

Endelig gennemgås betydningen for slægtninge og der tilbydes genetisk konsultation til relevante slægtninge.

Tabel 9: Genetiske differentialdiagnoser

Affektion og differentialdiagnoser	Genetisk ætiologi*	Arvegang#	MIM-nr.	Bemærkning
<u>Hyperparathyroidisme:</u>				
Familier hypocalcurisk hyperkalkæmi (FHH)	CASR (loss-of function-mutationer)	AD	145980	20 % har forhøjet PTH
Familial isolated hyperparathyroidism	CDC73, MEN1	AD	145000	
Hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome	CDC73	AD	145001	
MEN4	CDKN1B/p27	AD	610755	
<i>Mindre sandsynlige</i>				
Familial Non-Medullary Thyroid Cancer	Ukendt	Multifakt? /AD?	188550	
von Hippel-Lindau	VHL	AD	193300	
<i>Kasuistiske</i>				
Gastric Carcinoid and Hyperparathyroidism syndrome	Ukendt	Sporadisk? /AD?		
Pheochromocytoma, Paraganglioma and Papillary Thyroid Cancer	Ukendt	Sporadisk? /AD?		
<u>Tumor i gl. parathyroidea</u>				
Familial isolated hyperparathyroidism	CDC73, MEN1	AD	145000	
Hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome	CDC73	AD	145001	
MEN4	CDKN1B	AD	610755	
<i>Mindre sandsynlige</i>				
Carney triade	Ukendt	Sporadisk /multifakt?	604287	Gastrisk epitheloidt leiomyosarcoma, pulmonale chondromer, og extraadrenale paragangliomer m.m.
Mb. Cowden	PTEN	AD	158350	Multiple hamartomer og andre tumorer m.m.
Cowden like syndrom	SDHB, SDHD	AD	612359	
Familial Non-Medullary Thyroid Cancer	Ukendt	Multifakt? /AD?	188550	
Turner	45,X	Sporadisk		

Rothmund-Thomsen	<i>RECQL4</i>	AR	268400	Poikiloderma congenitale, m.m.
<i>Kasuistiske</i>				
Pheochromocytoma, Paraganglioma and Papillary Thyroid Cancer	Ukendt	Sporadisk? /AD?		
<u>Hypofysetumorer</u>				
Familial isolated pituitary adenoma (FIPA)/ Pituitary adenoma predisposition (PAP)	<i>AIP</i>	AD	102200	
Isolated Familial Somatotropinoma (FIS)	<i>AIP</i> , i nogle familier kobling til 11q13	AD	102200	Min. 2 slægtninge med acromegali /giantisme (andre årsager udelukket). Udgør 18 % af FIPA/PAP
Familiært prolaktinom	<i>AIP</i>	AD	600634	
McCune-Albright	<i>GNAS</i>	AD, mosaicisme pga. somatisk mutation	174800	90 % har hyperprolactineæmi, 20 % har GH excess
MEN4	<i>CDKN1B</i>	AD	610755	
Carney complex	<i>PRKAR1A</i>	AD	160980	10 % har acromegali
Enchondromatosis, multiple (Maffuci syndrom/Mb. Ollier)	<i>PTH1R</i>	Sporadisk /AD?	166000	
Piebald trait	<i>KIT</i>	AD	172800	
<i>Mindre sandsynlige</i>				
Familiær adenomatøs polypose	<i>APC</i>	AD	175100 175400	
Prader-Willi	<i>NDN, SNRPN</i> , cgd(15q), UPDpat15	Sporadisk /AD, imprinting	176270	
Saethre-Chotzen	<i>FGFR2, FGFR3, TWIST1</i>	AD	101400	Craniosynostosis, syndactyli, m.m.
Familial Malignant Melanoma and Tumors of the Nervous System	<i>CDKN2A, CDKN2B, CDKN2D</i> , cgd(9p21)	AD	155755	
Smith-Lemli-Opitz	DHCR7	AR	270400	Skyldes 7-dehydro-cholesterol reductasemangel
Familial Clustering of Salivary Gland Tumors	Ukendt	Multifakt.?		

<u>Gastrinomer</u>				
<u>Kasusistiske</u>				
Neurofibromatosis type I	<i>NF1</i>	AD	162200	
Tuberøs sclerose	<i>TSC1, TSC2</i>	AD	191100/ 613254	
<u>Insulinomer</u>				
<u>Mulige</u>				
Familier hyperinsulinæmisk hypoglycæmi (HHF1)	<i>ABCC8</i> , m.fl.	AR		
<u>VIP-omer</u>				
MEN4	<i>CDKN1B</i> og muligvis andre CDKN-gener	AD	610755	
<u>Carcinoide tumorer</u>				
Neurofibromatosis type I	<i>NF1</i>	AD	162200	
Familial Clustering of Carcinoid	Ukendt	AD? multifakt.?	114900	
von Hippel-Lindau	<i>VHL</i>	AD	193300	
MEN4	<i>CDKN1B</i> og muligvis andre CDKN-gener	AD	610755	
<u>Mulige</u>				
Beckwith-Wiedemann	<i>H19, KCNQ1OT1, NSD1, CDKN1C, cgd(11p15.5), UPDpat11</i>	AD /sporadisk /imprinting	130650	Overvækst, m.m.
MYH-associeret polypose	<i>MUTYH</i>	AR		
Familial Clustering of Prostate Cancer	Ukendt	Multifakt?		
<u>Adrenocorticale tumorer</u>				
Carney complex	<i>PRKAR1A</i>	AD	160980	Medfører Cushing syndrom hos 25 %
Primary pigmented nodular adrenocortical disease (PPNAD)	<i>PRKAR1A, PDE11A</i>	AD	610489 /610475	
Li-Fraumeni	<i>TP53, CHEK2</i> , og locus i 1p23	AD	151623, 609265, 609266	Høj risiko for udvikling af div. cancere

Familial Hyperaldosteronism type I	<i>CYP11B1/2</i>	AD	103900	
Familial Hyperaldosteronism type II	Ukendt		605635	
Beckwith-Wiedemann	<i>H19, KCNQ1OT1, NSD1, CDKN1C, cgd(11p15.5), UPDpat11</i>	AD /sporadisk /imprinting	130650	Overvækst, m.m.
<i>Mulige</i>				
Familial adenomatøs polypose	<i>APC</i>	AD	175100	
Hereditær desmoidsygdom	<i>APC</i>	AD	135290	
Enchondromatosis, multiple (Marffuci syndrom/Mb. Ollier)	<i>PTH1R</i>	Sporadisk /AD?	166000	
<u>Medullær thyroidea carcinom</u>				
Birt-Hogg-Dubé (BHD)	<i>FLCN</i>	AD	135150	Nyrecancer, lungecyster, og tumorer i hårfollikler, m.m.
Neurofibromatosis type I	<i>NF1</i>	AD	162200	
<i>Kasuistisk</i>				
Pheochromocytoma, Paraganglioma and Papillary Thyroid Cancer	Ukendt	Sporadisk? /AD?		
<u>Pheochromocytom</u>				
von Hippel-Lindau	<i>VHL</i>	AD	608537	
Neurofibromatosis type I	<i>NF1</i>	AD	162200	
MEN4	<i>CDKN1B</i> og muligvis andre CDKN-gener	AD	610755	

Hereditary paraganglioma-pheocromocytoma, type 1/2/3/4	<i>SDHD, SDHAF2, SDHC, SDHB</i>	AD, <i>SDHD</i> reguleres ved genomic imprinting, penetransen af mutation nedarvet fra moderen er lav. Muligvis tilsvarende for <i>SDHAF2</i>	168000/ 601650/ 605373/ 115310	
Paraganglioma and gastric stromal sarcoma (Carney-Stratakis)	<i>SDHB, SDHC, SDHD</i>	AD (<i>SDHD</i> reguleres ved genomic imprinting, penetransen af mutation nedarvet fra moderen er lav)	606864	
Mulige				
Carney complex	<i>PRKAR1A</i>	AD	160980	
Kasuistisk				
Paraganglioma and Papillary Thyroid Cancer	Ukendt			
<u>Paragangliomer</u>				
Hereditary paraganglioma-pheocromocytoma type 1/2/3/4	<i>SDHD, SDHAF2, SDHC, SDHB</i>	AD (<i>SDHD</i> reguleres ved genomic imprinting, penetransen af mutation nedarvet fra moderen er lav. Muligvis tilsvarende for <i>SDHAF2</i>)	168000/ 601650/ 605373/ 115310	
Paraganglioma and gastric stromal sarcoma (Carney-Stratakis)	<i>SDHB, SDHC, SDHD</i>	AD (<i>SDHD</i> reguleres ved genomic imprinting, penetransen af mutation nedarvet fra moderen er lav.)	606864	

Carney triade	Ukendt	Multifaktoriel etiologi?	604287	Gastrisk epitheloidt leiomyosarcoma, pulmonale chondromer, og extraadrenale paragangliomer m.m.
von Hippel-Lindau	<i>VHL</i>	AD	608537	
Neurofibromatosis type I	<i>NF1</i>	AD	162200	
Mulige				
Down	Trisomi-21			
Kasuistiske				
Pheochromocytoma, Paraganglioma and Papillary Thyroid Cancer	Ukendt	Sporadisk? /AD?		
Mucosaneuromer				
Mb. Cowden	<i>PTEN</i>	AD	158350	Multiple hamartomer og andre tumorer m.m.
Juvenile Hyaline Fibromatosis	<i>ANTXR2</i>	AR	228600	
Kasuistisk				
Mucosal Neuroma Syndrome	Ukendt	AD? /de novo-mutation?		
Ganglioneuromatosis				
Kasuistisk				
Mucosal Neuroma Syndrome	Ukendt	AD? /de novo-mutation?		
Marfanoid-body habitus				
Marfan	<i>FBN1</i>	AD	154700	
Marfanoid habitus with situs inversus	Ukendt	Sporadisk	609008	
Leiomyomer				
Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cell Cancer	<i>FH</i>	AD	150800	
Alport syndrome with Diffuse Leiomyomatosis	<i>COL4A5, COL4A6</i>	XD	308940	
Leiomyomata of Vulva and/or Alimentary tract	Ukendt	AD	150700	

Mb. Cowden	<i>PTEN</i>	AD	158350	Multiple hamartomer og andre tumorer m.m.
Carney triade		Sporadisk /multifakt.?	604287	Gastrisk epitheloidt leiomyosarcoma, pulmonale chondromer, og extraadrenale paragangliomer m.m.
Carney complex	<i>PRKAR1A</i>	AD	160980	
<i>Mulige</i>				
Ataxia Telangiectasia	<i>ATM</i>	AR	208900	
Basal Cell Nevus syndrome	<i>PTCH1, /PTCH2, SUFU</i>	AD	109400	
Birt-Hogg-Dubé	<i>FLCN</i>	AD	135150	
Hereditary Desmoid Disease	<i>APC</i>	AD	135290	
Sotos	<i>NSD1</i>	Sporadisk /AD//XL?	117550	Overvækst, m.m.
<i>Kasuistiske</i>				
Multiple Schwannomas, Nevi and Vaginal Leiomyomas	Ukendt	AD?/ XL?		
<u>Faciale angiofibromer</u>				
Tuberøs sclerose	<i>TSC1, TSC2</i>	AD	191100/ 613254	
Mb. Cowden	<i>PTEN</i>	AD	158350	Multiple hamartomer og andre tumorer m.m.
<u>Faciale noduli</u>				
Costello	<i>HRAS</i>	AD, <i>de novo</i> -mutationer	218040	
Mb Cowden	<i>PTEN</i>	AD	158350	Multiple hamartomer og andre tumorer m.m.
Juvenile Hyaline Fibromatosis	<i>ANTXR2</i>	AR	228600	
Familial Multiple Trichoepithelioma,	CYLD, også locus i 9q21	AD	601606	
<i>Kasuistiske</i>				
Multiple Eruptive Milia, Familial	Ukendt	AD? /multifakt?	157400	
Multiple Hereditary Infundibulocystic Basal Cell Carcinomas	Ukendt	AD?	604451	

Familial Clustering of Multiple Basaloid Follicular Hamartoma	Ukendt	AD?	605827	
<u>Collagenomer</u>				
Familial Cutaneous Collagenoma	Ukendt	AD	115250	
<u>Lipomer</u>				
Mb. Cowden	<i>PTEN</i>	AD	158350	Multiple hamartomer og andre tumorer mm
Proteus	<i>PTEN</i>	Sporadisk /AD / <i>de novo</i> -mutation og mosaicisme	176920	Overvæksts med asymmetri af krop, bindevævsnævi, dysreguleret fedtvæv, vaskulære malformationer mm
Familial Multiple Lipomatosis	<i>HMGA2</i>	AD	151900	
Aicardi	<i>AIC</i>	XD	304050	Malformation af corpus callosum, retinale abnormiteter, kramper, mm
Klippel-Trenaunay	Ukendt	Sporadisk /AD /AR	149000	Portvinsmærker, varicøse vener, hypertrofi af knogle og bløddele, underudviklet lymfesystem, mm
Hyperparathyroidism, Familial Isolated	<i>CDC73, MEN1</i>	AC	145000	
<u>Mulige</u>				
Beckwith-Wiedemann	<i>H19, KCNQ1OT1, NSD1, CDKN1C, cgd(11p15.5), UPDpat11</i>	AD /sporadisk /imprinting	130650	Overvækst, mm
CLOVE	Ukendt			
Currarino triade	MNX1	AD	176450	Os sacrumdeformitet, malformation af rectum, evt anterior meningocele, mm
Familial Multiple Symmetric Lipomatosis	Ukendt	AD?	151800	
Hereditært retinoblastom	<i>RB1</i>	AD	180200	

Hyperparathyroidism, Familial Isolated	<i>CDC73, MEN1</i>	AD	145000	
Simpson-Golabi-Behmel	<i>GPC3</i>	XR	312870	Overvækst, brede hænder og fødder, polydactyli, pectus excavatum, ventrikelseptumdefekt, intestinal malrotation, mm
Smith-Lemli-Opitz	<i>DHCR7</i>	AR	270400	
Angiolipomatosis, Familial	Ukendt	AD? /AR?	206550	
<u>Kasuistiske</u>				
Multiple Spindle Cell Lipomas, Familial		AD?		
Pelvic Lipomatosis, Familial		AD?		
Angiolipomatosis, Familial	Ukendt	AD? /AR?	206550	
<u>Ependymer</u>				
Tuberøs sclerose	<i>TSC1- TSC2</i>	AD	191100/ 613254	
Brain Tumors, Familial Clustering of	Ukendt	Multifakt? /AR?/AD?	137800	
Ependymoma, Familial	Ukendt	AD? /multifakt?	131445	
<u>Mulige</u>				
Basal Cell Nevus syndrome	<i>PTCH1, PTCH2, SUFU</i>	AD	109400	
Familial Malignant Melanoma and Tumors of the Nervous System	<i>CDKN2A, CDKN2B, CDKN2D, cgd(9p21)</i>	AD	155755	
<u>Kasuistiske</u>				
Meningioma, Familial Clustering of	Ukendt	Multifakt? / AD?/AR?	607174	
<u>Meningiomer</u>				
Neurofibromatose type II	<i>NF2</i>	AD	101000	
Mb. Cowden	<i>PTEN</i>	AD	158350	Multiple hamartomer og andre tumorer mm
Werner	Ukendt	AR	277700	
Proteus	<i>PTEN</i>	Sporadisk/AD /de novo-mutation og mosaicisme	176920	

Li-Fraumeni	<i>TP53, CHEK2,</i> og locus i 1p23	AD	151623, 609265, 609266	
Familjær adenomatøs polypose	<i>APC</i>	AD	175100	
Klippel-Trenaunay	Ukendt	Sporadisk/ AD/AR	149000	
Brain Tumors, Familial Clustering of	Ukendt	Multifakt? / AR?/AD?	137800	
Familial Malignant Melanoma and Tumors of the Nervous System	<i>CDKN2A</i> <i>CDKN2B,</i> <i>CDKN2D,</i> cgd(9p21)	AD	155755	
Rubinstein-Taybi	CREBBP, EP300	AD	180849	
Mulige				
Basal Cell Nevus syndrome	<i>PTCH1,PTCH2,</i> <i>SUFU</i>	AD	109400	
Hunter-MacDonald		AD		
Turner	45,X	Sporadisk		
Kasuistiske				
Meningioma, Familial Clustering of	Ukendt	Multifakt? /AD?/AR?	607174	

*Ikke alle mutationer kan påvises. For mange af tilstandene er der genetisk heterogenitet, og den/de sygdomsfremkaldende mutation/mutationer kan findes i andre gener. Desuden er der pleiotropi for mange af de anførte gener. Derfor kan påvisning af mutation støtte den kliniske diagnose, men fravær af påviselig mutation kan ikke bruges til at udelukke en diagnose, som der er klinisk holdepunkt for.

#AD: Autosomat dominant; AR: Autosomalt recessivt; XL: X-bundet; XD: X-bundet dominant; XR: X-bundet recessivt; Imprinting: ekspresionen afhænger af om mutationen er nedarvet fra patientens far eller mor; UPD: uniparental disomi

Genetisk faktaboks

Autosomer: Kromosomerne 1-22 (dvs. ikke kønskromosomer)

Autosomal dominant/recessiv arvelig tilstand: Monogent betinget arvelig tilstand, genet er lokaliseret til kromosom 1-22 og tilstanden følger dominant/recessiv arvegang.

Amniocentese: Fostervandsprøve – kan foretages fra uge 15. Der er relativt få celler i en fostervandsprøve. Det er derfor nogle gange nødvendigt at dyrke celler før, der kan laves analyser. Dermed forsinkes svar på analysen med ca. 2 uger.

Anticipation: Fænomen, der ses ved visse arvelige sygdomme, hvor de kliniske symptomer præsenterer sig tidligere og med sværere sygdomsmanifestationer fra den generation til den næste (forværring over generationer).

CVS: Chorionvillusbiopsi (placentabiopsi) – kan foretages fra midten af uge 10. Resultat af genetisk analyse af en placentabiopsi kan ofte foreligge indenfor 1 uge, således indenfor tidsrammen for fri abort.

De novo-mutation: Nyopstået mutation.

Dominant arvelig sygdom: Tilstand, hvor fænotypen (sygdom) udtrykkes hos individer, der bærer én muteret kopi (et muteret allel) af det relevante gen (heterozygoti).

Ekspressivitet (variabel): En mutation udviser variabel ekspressivitet, hvis fænotype kan variere fra person til person.

Founder-mutation: Mutation, der observeres med høj prævalens i den aktuelle population pga. fælles forfader. (Eks. på populationer, hvor der ofte er fundet founder-mutationer: Finner, ashkenazi-jøder, færingere)

Fænotype: Den kliniske præsentation af en genetisk betinget tilstand.

Genotype: Det/de allel/alleler i et bestemt locus, der findes hos et individ. Dvs. den/de konkrete udgave/udgaver af et bestemt gen, som et individ bærer.

Genomisk imprinting: Et gen, der reguleres ved *genomic imprinting*, er et gen, hvis udtryk er afhængigt af den parentale oprindelse. Dvs. et gen, hvor udelukkende/overvejende det allel som individet har arvet fra sin far eller udelukkende/overvejende det allel som individet har arvet fra sin mor, udtrykkes.

Heterozygot for gen "n": Individ, der har to forskellige alleler (versioner) af gen "n".

Homozygot for gen "n": Individ, der har to ens alleler (versioner) af gen "n".

Indexpatient: Patient, der som den første i familien udredes for sygdom/disposition. Indexpatienten kan være afficeret eller uafficeret. Se også proband.

Knutsons two-hit model: En nedarvet mutation i det ene allel af et *tumor suppressor-gen* fører til udvikling af cancer, hvis der senere opstår endnu en mutation, der inaktiverer det andet allel af *tumor suppressor-genet*.

Locus: Område på et kromosom. Bruges f.eks. om lokalisation af gener.

Loss of heterozygosity (LOH): Tab af det ikke muterede allel af et gen, hos en person der er heterozygot for mutationen. LOH skyldes en somatisk mutation, typisk en deletion.

Mosaik: Individ der indeholder to eller flere cellelinier med forskellig genetisk sammensætning. De forskellige cellelinier er opstået efter konceptionen. Individ hvor mutation kan påvises i visse celler/væv (f.eks. gll. parathyroidea) men ikke i andre celler/væv (f.eks. blod).

Mutationscreening: Metode hvor der screenes med en/flere metoder for at identificere mutation. (Påvises mutation tolkes herefter, hvorvidt det drejer sig om sygdomsfremkaldende mutation eller en normalvariant)

Nymutant: Individ, der som den første i familien bærer en given mutation.

Penetrans: Den andel af individer, der bærer en given mutation, som udvikler kliniske symptomer på tilstanden.

Pleiotropi: Gener der udviser pleiotropi, er gener, hvori mutationer kan give anledning til forskellige fænotyper.

Proband: Den første afficerede person i en familie eller det afficerede familiemedlem der henleder opmærksomheden på den arvelige sygdom/disposition. Se også indexpatient.

Prædiktiv gentest: Genetisk test, der tilbydes asymptotiske individer og hvis resultat siger noget om personens risiko for at udvikle en given sygdom.

Præimplantationsdiagnostik: Procedure, der anvendes til at nedsætte sandsynligheden for at der etableres en graviditet, hvor fostret har arvet en given genetisk tilstand: Der foretages *in vitro* fertilisering på så mange ægceller som muligt. Fra hvert embryon undersøges 1-2 celler. På baggrund af testresultaterne vælges de(t) embryon(er), der skal lægges op i uterus.

Recessiv arvelig sygdom: Tilstand, hvor fænotypen (sygdom) udtrykkes hos individer, der bærer to muterede kopier (to muterede alleller) af det relevante gen (homozygoti eller compound heterozygoti).

Uniparental disomi: Et kromosom/en del af et kromosom udviser uniparental disomi, hvis begge udgaver af kromosomet/området på begge udgaver af kromosomet stammer fra samme forælder og ikke som normalt en udgave fra hver af forældrene.

Reference Liste

- (1) Vestergaard P, Kroustrup J, Rønne H, Eng C, Laurberg P. Neuromas in multiple endocrine neoplasia type 2A with a RET Codon 611 mutation. *The Journal of Endocrine Genetics* 2008;1 (1999):33-7.
- (2) Brandi ML, Gagel RF, Angeli A et al. CONSENSUS: Guidelines for Diagnosis and Therapy of MEN Type 1 and Type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 December 1;86(12):5658-71.
- (3) Socin HV, Chanson P, Delemer B et al. The changing spectrum of TSH-secreting pituitary adenomas: diagnosis and management in 43 patients. *Eur J Endocrinol* 2003 April 1;148(4):433-42.
- (4) Rasmussen K, Larsen LP., Arveschoug A et al. Predictive value of parathyroid scintigraphy in the preoperative evaluation of patients with primary hyperparathyroidism. *Scandinavian journal of surgery* 2006;95(3):199-204.
- (5) Akerstrøm G, Stålberg P. Surgical Management of MEN-1 and -2: State of the Art. *Surgical Clinics of North America* 2009 October;89(5):1047-68.
- (6) Winer KK, Yanovski JA, Cutler G, Jr. Synthetic human parathyroid hormone 1-34 vs calcitriol and calcium in the treatment of hypoparathyroidism. *JAMA* 1996;276(8):631-6.
- (7) Winer KK, Ko CW, Reynolds JC et al. Long-Term Treatment of Hypoparathyroidism: A Randomized Controlled Study Comparing Parathyroid Hormone-(1-34) Versus Calcitriol and Calcium. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 September 1;88(9):4214-20.
- (8) Winer KK, Sinaii N, Peterson D, Sainz B, Jr., Cutler GB, Jr. Effects of Once Versus Twice-Daily Parathyroid Hormone 1-34 Therapy in Children with Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2008 September 1;93(9):3389-95.
- (9) Vestergaard P, Nielsen LR, Mosekilde L. Cinacalcet--a new drug for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients with uraemia, parathyroid cancer or primary hyperparathyroidism. *Ugeskr Laeger* 2006;168(1):29-32.
- (10) Falchetti A, Cilotti A, Vagelli L et al. A patient with MEN1-associated hyperparathyroidism, responsive to cinacalcet. *Nat Clin Pract End Met* 2008 June;4(6):351-7.
- (11) Peacock M, Bilezikian JP, Klassen PS, Guo MD, Turner SA, Shoback D. Cinacalcet Hydrochloride Maintains Long-Term Normocalcemia in Patients with Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 January 1;90(1):135-41.
- (12) Peacock M, Bolognese MA, Borofsky M et al. Cinacalcet Treatment of Primary Hyperparathyroidism: Biochemical and Bone Densitometric Outcomes in a Five-Year Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009 December 1;94(12):4860-7.

- (13) Wisneski LA, Croom WP, Silva OL, Becker K. Salmon calcitonin in hypercalcemia. *Clinical pharmacology and therapeutics* 1978;24(2):219-22.
- (14) Vestergaard P. Current Pharmacological Options for the Management of Primary Hyperparathyroidism. *Drugs* 2006;66(17):2189-211.
- (15) Wuster C, Raue F, Meyer C, Bergmann M, Ziegler R. Long-term excess of endogenous calcitonin in patients with medullary thyroid carcinoma does not affect bone mineral density. *J Endocrinol* 1992 July 1;134(1):141-7.
- (16) Vestergaard P, Mollerup CL, Frokjaer VG, Christiansen P, Blichert-Toft M, Mosekilde L. Cardiovascular events before and after surgery for primary hyperparathyroidism. *World journal of surgery* 2003;27(2):216-22.
- (17) Vestergaard P, Mosekilde L. Medical treatment of patients with primary hyperparathyroidism. *Ugeskr Laeger* 2009;171(33):2284-7.
- (18) Rejnmark L, Vestergaard P, Heickendorff L, Andreasen F, Mosekilde L. Effects of thiazide- and loop-diuretics, alone or in combination, on calcitropic hormones and biochemical bone markers: a randomized controlled study. *Journal of internal medicine* 2001;250(2):144-53.
- (19) Newey PJ, Bowl MR, Cranston T, hakker R. Cell division cycle protein 73 homolog (CDC73) mutations in the hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome (HPT-JT) and parathyroid tumors. *Human mutation* 2010;31(3):295-307.
- (20) Altinova AE, Toruner F, Cimen AR et al. The association of neurofibromatosis, bilateral pheochromocytoma and primary hyperparathyroidism. *Experimental clinical and endocrinology & diabetes* 2007;115(7):468-70.
- (21) Christensen SE, Nissen PH, Vestergaard P, Heickendorff L, Brixen K, Mosekilde L. Discriminative power of three indices of renal calcium excretion for the distinction between familial hypocalciuric hypercalcaemia and primary hyperparathyroidism: a follow-up study on methods. *Clin Exp Immunol* 2008;69(5):713-20.
- (22) Federspiel B, Hansen CP, Vainer B, Hasselby JP, Bardram L, Knigge U. Incidens, patologi og klinik ved neuroendokrine gastrointestinale tumorer. *Ugeskr Laeger* 2011;172(43):2946-50.
- (23) Rehfeld JF, Friis-Hansen L, Gøtze JP, Hilsted L, Nielsen FC. Diagnostik af neuroendokrine tumorer i mave-tarm-kanalen. *Ugeskr Laeger* 2011;172(43):2956-60.
- (24) Marx SJ. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. *Vogelstein B, KinnzlerKW, eds The Genetic Basis of Human Cancer New York: McGraw-Hill* 1998;489-506.
- (25) Norton JA, Doppman JL, Jensen R. Curative resection in Zollinger-Ellison syndrome. Results of a 10-year prospective study. *Annals of surgery* 1992;215:8-18.
- (26) Weber HC, Venzon DJ, Lin JT et al. Determinants of metastatic rate and survival in patients with Zollinger-Ellison syndrome: a prospective long-term study. *Gastroenterology* 1995;108(6)(0016-5085 (Print)):1637-49.

- (27) Ruzsniowski P, Podevin P, Cadiot G et al. Clinical, anatomical, and evolutive features of patients with the Zollinger-Ellison syndrome combined with type I multiple endocrine neoplasia. *Pancreas* 1993;8(3):295-304.
- (28) Jensen RT, Gardner JD. Gastrinoma. *Go VLW, ed The Pancreas: Biology, Pathobiology and Disease New York: Raven* 1998;373-93.
- (29) Oberg U, Skogseid B, Eriksson B. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN-1). Clinical, biochemical and genetical investigations. *Acta oncologica* 1989;28(3)(0284-186X (Print)):383-7.
- (30) Zollinger RM. Gastrinoma: factors influencing prognosis. *Surgery* 1985;97(1)(0039-6060 (Print)):49-54.
- (31) Malagelada JR, Edis AJ, Adson MA, van Heerden JA, Go V. Medical and surgical options in the management of patients with gastrinoma. *Gastroenterology* 1983;84(6):1524-32.
- (32) Wilkinson S, Teh BT, Davey KR, McArdle JP, Young M, Shepherd JJ. Cause of Death in Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. *Arch Surg* 1993 June 1;128(6):683-90.
- (33) Gibril F, Reynolds JC, Doppman JL et al. Somatostatin receptor scintigraphy: its sensitivity compared with that of other imaging methods in detecting primary and metastatic gastrinomas. A prospective study. *Annals of Internal Medicine* 1996;126(9):741-2.
- (34) Termanini B, Gibril F, Doppman JL et al. Distinguishing small hepatic hemangiomas from vascular liver metastases in gastrinoma: use of a somatostatin-receptor scintigraphic agent. *Radiology* 1997;202(1):151-8.
- (35) Corleto VD, Scopinaro F, Angeletti S et al. Somatostatin Receptor Localization of Pancreatic Endocrine Tumors. *World journal of surgery* 1996 February 21;20(2):241-4.
- (36) Kisker O, Bartsch D, Weinel RJ et al. The value of somatostatin-receptor scintigraphy in newly diagnosed endocrine gastroenteropancreatic tumors. *Journal of the American College of Surgeons* 1997;184(5):487-92.
- (37) Krenning EP, Kwkkeboom DJ, Oei HY et al. Somatostatin receptor scintigraphy in carcinoids, gastrinomas and Cushing's syndrome. *Digestion* 1994;Suppl 3:54-9.
- (38) Binderup T, Knigge U, Loft A et al. Functional Imaging of Neuroendocrine Tumors: A Head-to-Head Comparison of Somatostatin Receptor Scintigraphy, 123I-MIBG Scintigraphy, and 18F-FDG PET. *J Nucl Med* 2010 May 1;51(5):704-12.
- (39) Norton JA. Advances in the management of Zollinger-Ellison syndrome. *Advances in surgery* 1994;27:129-59.
- (40) Mignon M, Jensen RT. Endocrine tumors of the pancreas. *Basel: Karger*, 1995;385-414.
- (41) Grama D, Skogseid B, Wilander E et al. Pancreatic tumors in multiple endocrine neoplasia type 1: clinical presentation and surgical treatment. *World journal of surgery* 1992;16(4):618-9.

- (42) Thompson NW, Bondeson AG, Bondeson L, Vinik A. The surgical treatment of gastrinoma in MEN I syndrome patients. *Surgery* 1989;106(6):1085-6.
- (43) Skogseid B, Eriksson B, Lundqvist G et al. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1: A 10-Year Prospective Screening Study in Four Kindreds. *J Clin Endocrinol Metab* 1991 August 1;73(2):281-7.
- (44) Veldhuis JD. An Overview: Clinical Management for MEN I Patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1997 February 1;82(2):357-64.
- (45) Fraker DL, Norton JA, Alexander HR FAU, Venzon DJ, Jensen R. Surgery in Zollinger-Ellison syndrome alters the natural history of gastrinoma. *Annals of surgery* 1994;220(3):328-30.
- (46) Thompson NW. The surgical management of hyperparathyroidism and endocrine disease of the pancreas in the multiple endocrine neoplasia type 1 patient. *Journal of internal medicine* 1995;238(39):269-80.
- (47) Mignon M, Ruszniewski P, Pödevin P et al. Current approach to the management of gastrinoma and insulinoma in adults with multiple endocrine neoplasia type I. *World journal of surgery* 1993;17(4):489-97.
- (48) Melvin WS, Johnson JA, Sparks J, Innes JT, Ellison E. Long-term prognosis of Zollinger-Ellison syndrome in multiple endocrine neoplasia. *Surgery* 1993;114(6):1183-8.
- (49) Hansen CP, Langer S, Frevort S, Mortensen J, Kjær A, Knigge U. Behandling af neuroendokrine gastrointestinale tumorer. *Ugeskr Laeger* 2011;172(43):2942-5.
- (50) Mortensen J, Oturai P, Højgaard L et al. Radionuklidbehandling af neuroendokrine tumorer. *Ugeskr Laeger* 2011;172(43):2950-3.
- (51) Kjær A, Knigge U, Mortensen J, Hansen CP, Fallentin E. Lokalisationsdiagnostik af neuroendokrine gastrointestinale tumorer. *Ugeskr Laeger* 2011;172(43):2953-6.
- (52) Fraker DL, Norton J. The role of surgery in the management of islet cell tumors. *Gastroenterology clinics of North America* 1989;18(4)(805):830.
- (53) Proye CA. Endocrine tumours of the pancreas: an update. *The Australian and New Zealand journal of surgery* 1998;68(2):90-100.
- (54) Norton JA, Fraker DL, Alexander HR et al. Surgery to Cure the Zollinger-Ellison Syndrome. *New England Journal of Medicine* 1999 August 26;341(9):635-44.
- (55) Chanson P, Cadiot G, Murat A. Management of patients and subjects at risk for multiple endocrine neoplasia type 1: MEN 1. GENEM 1. Groupe d'Etude des Neoplasies Endocriniennes Multiples de type 1. *Hormone Research* 1997;47(4-6):211-20.
- (56) Marx S, Spiegel AM, Skarulis MC, Doppman JL, Collins FS, Liotta LA. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1: Clinical and Genetic Topics. *Annals of Internal Medicine* 1998 September 15;129(6):484-94.

- (57) Vasen HFA, Lamers CBHW, Lips CJM. Screening for the Multiple Endocrine Neoplasia Syndrome Type I: A Study of 11 Kindreds in the Netherlands. *Arch Intern Med* 1989 December 1;149(12):2717-22.
- (58) Eriksson B, Oberg K, Skogseid B. Neuroendocrine pancreatic tumors. Clinical findings in a prospective study of 84 patients. *Acta oncologica* 1989;28(3):373-7.
- (59) Jensen RT, Norton JA. Endocrine tumors of the pancreas. Gastrointestinal diseases: Pathophysiology, diagnosis and management. *WB Saunders, Philadelphia* 1993;1695-721.
- (60) Kimura W, Kuroda A, Morioka Y. Clinical pathology of endocrine tumors of the pancreas. Analysis of autopsy cases. *Digestive diseases and sciences* 191;36(7):933-42.
- (61) Skogseid B, Larsson C, Lindgren PG et al. Clinical and genetic features of adrenocortical lesions in multiple endocrine neoplasia type 1. *J Clin Endocrinol Metab* 1992 July 1;75(1):76-81.
- (62) Skogseid B, Rastad J, Gobl A et al. Adrenal lesion in multiple endocrine neoplasia type 1. *Surgery* 1995;118(6):1077-82.
- (63) Desforges JF, Ross NS, Aron DC. Hormonal Evaluation of the Patient with an Incidentally Discovered Adrenal Mass. *New England Journal of Medicine* 1990 November 15;323(20):1401-5.
- (64) Kloos R, Gross M, Francis IR, Korobkin M, Shapiro B. Incidentally Discovered Adrenal Masses. *Endocr Rev* 1995 August 1;16(4):460-84.
- (65) Waldmann J, Fendrich V, Habbe N et al. Screening of Patients with Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN-1): A Critical Analysis of Its Value. *World journal of surgery* 2009 June 1;33(6):1208-18.
- (66) Benya RV, Metz DC, Venzon DJ et al. Zollinger-Ellison syndrome can be the initial endocrine manifestation in patients with multiple endocrine neoplasia-type I. *The American Journal of Medicine* 1994 November;97(5):436-44.
- (67) Jensen RT, Fraker D. Zollinger-Ellison syndrome. Advances in treatment of gastric hypersecretion and the gastrinoma. *JAMA* 1994;271(18):1429-35.
- (68) Vassilopoulou-Sellin R, Ajani J. Islet cell tumors of the pancreas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994;23(1):53-65.
- (69) Migeon BR, Jensen RT. Endocrine tumors of the pancreas. Basel: Karger. *Basel: Karger* 1995;342-59.
- (70) Mignon M, Jensen RT. Endocrine tumors of the pancreas. *Basel: Karger* 1995;223-39.
- (71) Kloos C, Eng C, Evans DB et al. Medullary Thyroid Cancer: Management Guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid* 2009 June 1;19(6):565-612.

- (72) Calmettes C, Ponder BA, Fischer JA, Raue F. Early diagnosis of the multiple endocrine neoplasia type 2 syndrome: consensus statement. European Community Concerted Action: Medullary Thyroid Carcinoma. *European Journal of Clinical Investigation* 1992;22(11):755-60.
- (73) Ponder BA, Ponder MA, Coffey R et al. Risk estimation and screening in families of patients with medullary thyroid carcinoma. *Lancet* 1988;1(8582):397-401.
- (74) Yip L, Cote GJ, Shapiro SE et al. Multiple endocrine neoplasia type 2: evaluation of the genotype-phenotype relationship. *Arch Surg* 2003;138(4):409-16.
- (75) Machens A, Ukkat J, Brauckhoff M, Gimm O, Dralle H. Advances in the management of hereditary medullary thyroid cancer. *Journal of Internal Medicine* 2005;257(1):50-9.
- (76) Cirafici AM, Salvatore G, De Vita G et al. Only the Substitution of Methionine 918 with a Threonine and Not with Other Residues Activates RET Transforming Potential. *Endocrinology* 1997 April 1;138(4):1450-5.
- (77) Bocciardi R, Mograbi B, Pasini B et al. The multiple endocrine neoplasia type 2B point mutation switches the specificity of the Ret tyrosine kinase towards cellular substrates that are susceptible to interact with Crk and Nck. *Oncogene* 1997;15(19):2257-65.
- (78) Carlomagno F, Salvatore G, Cirafici AM et al. The Different RET-activating Capability of Mutations of Cysteine 620 or Cysteine 634 Correlates with the Multiple Endocrine Neoplasia Type 2 Disease Phenotype. *Cancer Research* 1997 February 1;57(3):391-5.
- (79) Ito S, Iwashita T, Asai N et al. Biological Properties of Ret with Cysteine Mutations Correlate with Multiple Endocrine Neoplasia Type 2A, Familial Medullary Thyroid Carcinoma, and Hirschsprung's Disease Phenotype. *Cancer Research* 1997 July 15;57(14):2870-2.
- (80) Vestergaard P, Jonsson AL, Christiansen P, Frohnert J. [Can measurement of basal calcitonin replace the pentagastrin test?]. *Ugeskr Laeger* 2008 October 6;170(41):3238-42.
- (81) Karanikas G, Moameni A, Poetzi C et al. Frequency and Relevance of Elevated Calcitonin Levels in Patients with Neoplastic and Nonneoplastic Thyroid Disease and in Healthy Subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 February 1;89(2):515-9.
- (82) Gagel RF. The abnormal pentagastrin test. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996;44(2):221-2.
- (83) Borchhardt KA, Heinzl H, Gessl A, Horl WH, Kaserer K, Sunder-Plassmann G. Calcitonin concentrations in patients with chronic kidney disease and medullary thyroid carcinoma or c-cell hyperplasia. *Kidney Int* 2006 October 18;70(11):2014-20.
- (84) Vestergaard P, Vestergaard EM, Brockstedt H, Christiansen P. Codon Y791F mutations in a large kindred: is prophylactic thyroidectomy always indicated? *World J Surg* 2007 May;31(5):996-1001.

- (85) Gimm O, Ukkat J, Niederle BE et al. Timing and extent of surgery in patients with familial medullary thyroid carcinoma/multiple endocrine neoplasia 2A-related RET mutations not affecting codon 634. *World journal of surgery* 2004;28(12):1312-6.
- (86) Vestergaard P. Multiple endocrine neoplasia type 2a and 2b. *Ugeskr Laeger* 1996 January 29;158(5):590-3.
- (87) Beheshti M, Pã¶cher S, Vali R et al. The value of 18F-DOPA PET-CT in patients with medullary thyroid carcinoma: comparison with 18F-FDG PET-CT. *European Radiology* 2009 June 1;19(6):1425-34.
- (88) Beuthien-Baumann B, Strumpf A, Zessin J, Bredow J, Kotzerke J. Diagnostic impact of PET with 18F-FDG, 18F-DOPA and 3- O -methyl-6-[18F]fluoro-DOPA in recurrent or metastatic medullary thyroid carcinoma. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2007 October 1;34(10):1604-9.
- (89) Brandt-Mainz K, Muller SP, Gorges R, Saller B, Bockisch A. The value of fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET in patients with medullary thyroid cancer. *European journal of nuclear medicine* 2000;27(5):490-6.
- (90) Waldherr C, Pless M, Maecke HR, Haldemann A, Mueller-Brand J. The clinical value of [90Y-DOTA]-D-Phe1-Tyr3-octreotide (90Y-DOTATOC) in the treatment of neuroendocrine tumours: A clinical phase II study. *Annals of Oncology* 2001 July;12(7):941-5.
- (91) Cohen MS, Hussain HB, Moley JF. Inhibition of medullary thyroid carcinoma cell proliferation and RET phosphorylation by tyrosine kinase inhibitors. *Surgery* 2002 December;132(6):960-7.
- (92) Ezzat S, Huang P, Dackiw A, Asa SL. Dual Inhibition of RET and FGFR4 Restrains Medullary Thyroid Cancer Cell Growth. *Clinical Cancer Research* 2005 February 1;11(3):1336-41.
- (93) Frank-Raue K, Fabel M, Delorme S, Haberkorn U, Raue F. Efficacy of imatinib mesylate in advanced medullary thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol* 2007 August 1;157(2):215-20.
- (94) Gross DJ, Munter G, Bitan M et al. The role of imatinib mesylate (Glivec) for treatment of patients with malignant endocrine tumors positive for c-kit or PDGF-R. *Endocr Relat Cancer* 2006 June 1;13(2):535-40.
- (95) Skinner MA, Safford SD, Freemerman A. RET tyrosine kinase and medullary thyroid cells are unaffected by clinical doses of STI571. *Anticancer research* 2003;23(5A):3601-6.
- (96) de Groot JWB, Plaza Menacho I, Schepers H et al. Cellular effects of imatinib on medullary thyroid cancer cells harboring multiple endocrine neoplasia Type 2A and 2B associated RET mutations. *Surgery* 2006 June;139(6):806-14.
- (97) de Groot JWB, Zonnenberg BA, van Ufford-Mannesse PQ et al. A Phase II Trial of Imatinib Therapy for Metastatic Medullary Thyroid Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 September 1;92(9):3466-9.

- (98) Bugalho MJ, Domingues R, Borges A. A Case of Advanced Medullary Thyroid Carcinoma Successfully Treated with Sunitinib. *Oncologist* 2009 November 1;14(11):1083-7.
- (99) Chow LQM, Eckhardt SG. Sunitinib: From Rational Design to Clinical Efficacy. *J Clin Oncol* 2007 March 1;25(7):884-96.
- (100) Dralle H, Gimm O, Simon D et al. Prophylactic Thyroidectomy in 75 Children and Adolescents with Hereditary Medullary Thyroid Carcinoma: German and Austrian Experience. *World journal of surgery* 1998 July 21;22(7):744-51.
- (101) Hotz HG, Runkel NSF, Frank-Raue K, Raue F, Buhr HJ. Prophylactic thyroidectomy in MEN IIA: does the calcitonin level correlate with tumor spread? *Langenbeck's Archives of Surgery* 1998 April 7;383(2):170-3.
- (102) O'Riordain DS FAU, O'Brien TF, Crotty TB FAU, Gharib HF, Grant CS FAU - van Heerden, van Heerden JA. Multiple endocrine neoplasia type 2B: more than an endocrine disorder. *Surgery* 1995;118(6):936-42.
- (103) Skinner MA, DeBenedetti MK, Moley JF, Norton JA, Wells SA. Medullary thyroid carcinoma in children with multiple endocrine neoplasia types 2A and 2B. *Journal of Pediatric Surgery* 1996 January;31(1):177-82.
- (104) van Heurn LWE, Schaap C, Sie G et al. Predictive DNA testing for multiple endocrine neoplasia 2: A therapeutic challenge of prophylactic thyroidectomy in very young children. *Journal of Pediatric Surgery* 1999 April;34(4):568-71.
- (105) Modigliani E, Vasen HM, Raue K et al. Pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2: European study. The Euromen Study Group. *Journal of internal medicine* 1995;238(4):363-7.
- (106) Gimenez-Roqueplo AP, Lehnert H, Mannelli M et al. Pheochromocytoma, new genes and screening strategies. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;65(6):699-705.
- (107) Bryant J, Farmer J, Kessler LJ, Townsend RR, Nathanson K. Pheochromocytoma: the expanding genetic differential diagnosis. *Journal of the National Cancer Institute* 2003;95(16):1196-204.
- (108) Toledo RA, Wagner SM, Coutinho FL et al. High Penetrance of Pheochromocytoma Associated with the Novel C634Y/Y791F Double Germline Mutation in the RET Protooncogene. *J Clin Endocrinol Metab* 2010 March 1;95(3):1318-27.
- (109) Neumann HPH, Vortmeyer A, Schmidt D et al. Evidence of MEN-2 in the Original Description of Classic Pheochromocytoma. *N Engl J Med* 2007 September 27;357(13):1311-5.
- (110) Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Pheochromocytoma. *The Lancet* 2005 August 20;366(9486):665-75.
- (111) Lenders JWM, Keiser HR, Goldstein DS et al. Plasma Metanephrines in the Diagnosis of Pheochromocytoma. *Annals of Internal Medicine* 1995 July 15;123(2):101-9.

- (112) Lenders JWM, Pacak K, Walther MM et al. Biochemical Diagnosis of Pheochromocytoma: Which Test Is Best? *JAMA* 2002 March 20;287(11):1427-34.
- (113) Fiebrich HB, Brouwers AH, Kerstens MN et al. 6-[F-18]Fluoro-L-Dihydroxyphenylalanine Positron Emission Tomography Is Superior to Conventional Imaging with 123I-Metaiodobenzylguanidine Scintigraphy, Computer Tomography, and Magnetic Resonance Imaging in Localizing Tumors Causing Catecholamine Excess. *J Clin Endocrinol Metab* 2009 October 1;94(10):3922-30.
- (114) Pacak K. Preoperative Management of the Pheochromocytoma Patient. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 November 1;92(11):4069-79.
- (115) Brunt LM, Lairmore TC, Doherty GM, Quasebarth MA, DeBenedetti M, Moley J. Adrenalectomy for familial pheochromocytoma in the laparoscopic era. *Annals of surgery* 2002;235:713-20.
- (116) Bruynzeel H, Feelders RA, Groenland THN et al. Risk Factors for Hemodynamic Instability during Surgery for Pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2010 February 1;95(2):678-85.
- (117) Inabnet WB, Caragliano P, Pertsemlidis D. Pheochromocytoma: Inherited associations, bilaterality, and cortex preservation. *Surgery* 2000 December;128(6):1007-12.
- (118) Goniais S, Goldsby R, Matthay KK et al. Phase II Study of High-Dose [131I]Metaiodobenzylguanidine Therapy for Patients With Metastatic Pheochromocytoma and Paraganglioma. *J Clin Oncol* 2009 September 1;27(25):4162-8.
- (119) Castellani MR, Seghezzi S, Chiesa C et al. 131I-MIBG treatment of pheochromocytoma: low versus intermediate activity regimens of therapy. *The quarterly journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2010;54:100-13.
- (120) Forrer F, Riedweg I, Maecke HR, Mueller-Brand J. Radiolabeled DOTATOC in patients with advanced paraganglioma and pheochromocytoma. *The quarterly journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2008;52:334-40.
- (121) Joshua AM, Ezzat S, Asa SL et al. Rationale and Evidence for Sunitinib in the Treatment of Malignant Paraganglioma/Pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2009 January 1;94(1):5-9.
- (122) Gagel RF. Multiple endocrine neoplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994;23(1):1-228.