


Empfehlungen zur Durchführung von Gentests bei Patienten mit multipler endokriner Neoplasie (MEN)¹

Bei den multiplen endokrinen Neoplasien (MEN) 1 und 2 handelt es sich um autosomal-dominant vererbte Krankheiten, die zur Bildung meist funktioneller endokriner Tumoren führen [1–14]. Tabelle 1 und 2  fassen die relevanten klinischen und genetischen Angaben für beide Unterformen zusammen. 1993 wurde der Gendefekt der MEN-1 (*MENIN* auf Chromosom 11) und 1997 derjenige für MEN-2 (*RET*-Protoonkogen auf Chromosom 10) bekannt.

Damit wurde eine diagnostische sowie präsymptomatische genetische Abklärung für beide Krankheitsformen ermöglicht. Die Entscheidung, ob ein Patient auf eine MEN-Mutation hin getestet werden soll oder nicht, hängt von vielen Fak-


toren ab. Dabei steht die individuelle Abklärung und Beratung an erster Stelle (Tab. 3 ). Während eine genetische Diagnose der Krankheit vorteilhafte Auswirkungen auf die Behandlungs- und Präventionsmassnahmen haben kann, sollten die möglichen familiären und psychosozialen Konsequenzen eines pathologischen Testresultats (insbesondere im Rahmen einer präsymptomatischen Abklärung) nicht unterschätzt werden. Erfahrungen mit präsymptomatischen Gentests für Chorea Huntington oder für familiäre Krebsleiden haben gezeigt, wie wichtig die genetische Beratung und das Einverständnis des Patienten, der sogenannte «informed consent» (die freie und informierte Zustimmung) bei der Durchführung von präsymptomatischen Genanalysen sind. Aufgrund der Komplexität solcher Abklärungen ist auch bei der MEN-1 und der MEN-2 eine multidisziplinäre Zusammenarbeit der Spezialisten, namentlich von Endokrinologen, medizinischen Genetikern, Chirurgen und Pathologen, mit dem Hausarzt unabdingbar. Die folgenden Empfehlungen dienen als Richtlinien zur Betreuung von Patienten und ihren Familien.

Tabelle 1. MEN-2.

Prävalenz
1:30 000
Betroffene Organe
MEN-2a: MTC (99%), Phäochromozytom (50%) und primärer Hyperparathyreoidismus (15–30%; oft nicht schwerwiegend)
MEN-2b: MTC (100%), Phäochromozytom (50%) und zusätzliche Krankheitszeichen (Neurome der Schleimhäute, Ganglioneuromatose des Intestinums, verdickte korneale Nervenfasern, marfanoider Habitus)
FMTC: MTC (100%)
Gendefekte und Vererbbarkeit
Autosomal-dominant vererbte Krankheit (Wiederholungsrisiko bei Kindern von betroffenen Personen 50%), verursacht durch Mutationen im <i>RET</i> -Protoonkogen auf dem langen Arm von Chromosom 10 (10q11), das für eine Rezeptortyrosinkinase kodiert. Mutationen finden sich an spezifischen «hot spots» für MEN-2a/FMTC und für MEN-2b (siehe Punkt 2.3.2.).
Keimbahnmutationen im <i>RET</i> -Protoonkogen finden sich bei >90% der Patienten mit MEN-2 (MEN-2a >98%, MEN-2b >97%, FMTC 88%).
Patienten mit MTC weisen in 2–25% der Fälle eine <i>RET</i> -Mutation auf.
Sehr selten findet man eine <i>RET</i> -Mutation beim sporadischen Phäochromozytom (<1%) oder beim primären Hyperparathyreoidismus (<0,1%).
Penetranz und Alter, in dem sich die Krankheit manifestiert
Die Penetranz ist altersabhängig, wobei 70% der Patienten mit 70 Jahren einen oder mehrere Tumoren aufweisen. Ein MTC tritt bei Patienten mit MEN-2a am häufigsten im dritten Lebensjahrzehnt und damit später als bei Patienten mit MEN-2b auf.

1. Wer sollte getestet werden und wann?

1.1. MEN-2

1.1.1. Auswirkungen eines Gentests auf die Patientenbetreuung

Zu den wichtigsten medizinischen Konsequenzen eines pathologischen Gentests für MEN-2 gehören die Empfehlung einer prophylaktischen Thyreoidektomie sowie die lebenslange klinische und biochemische Überwachung im Hinblick auf die Entwicklung eines Phäochromozytoms. Bei Patienten mit MEN-2a gehört auch die Überwachung eines allfälligen primären Hyperparathyreoidismus dazu.

¹ Genehmigt von den Schweizerischen Gesellschaften für Endokrinologie und Diabetologie, Pädiatrische Endokrinologie und Medizinische Genetik, die durch folgende Personen vertreten waren:

Schweizerische Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie:

Dr. med. Michael Brändle (St. Gallen), Dr. med. Thomas Clerici (St. Gallen), Dr. med. Fulgencio Gomez (Lausanne), Prof. Dr. med. Paul Komminoth (Baden), Prof. Dr. med. Christoph A. Meier (Genf), Dr. Christian Meier (Basel), Prof. Dr. med. Primus-Eugen Mullis (Bern), Dr. Luc Portmann (Lausanne), Prof. Dr. med. François Pierre Pralong (Lausanne), Prof. Dr. med. Christoph Schmid (Zürich), Dr. med. Urs Willi Zumsteg (Basel)

Schweizerische Gesellschaft für Pädiatrische Endokrinologie:

Prof. Dr. med. Primus-Eugen Mullis (Bern), Dr. med. Urs Willi Zumsteg (Basel)

Schweizerische Gesellschaft für Medizinische Genetik:

Dr. med. Siv-Marit-Désirée Fokstuen (Genf), Prof. Dr. med. Stylianos Emmanuel Antonarakis (Genf), Dr. med. Jean-Louis Blouin (Genf), Dr. med. Suzanne Braga (Bern), Prof. Dr. med. Peter Miny (Basel), Prof. Dr. med. Albert Schinzel (Zürich), Prof. Dr. med. Daniel F. Schorderet (Lausanne)

Das biochemische Screening (Pentagastrintest), das sich als Alternative zur genetischen Diagnose anbietet, hat sich vor allem bei Kindern als zu umständlich und unzuverlässig erwiesen, da der diagnostische Wert der Serumcalcitoninmessungen und der Pentagastrinstimulationstests durch falsch-positive und -negative Resultate reduziert wird [15].

Tabelle 2. MEN-1.

Prävalenz 1:10 000
Betroffene Organe Primärer Hyperparathyreoidismus (95%), Hypophysenadenome (15–50%) und neuroendokrine enteropankreatische Tumoren (50–80%). Ungefähr 50% der betroffenen Patienten entwickeln bis zu ihrem 50. Altersjahr Gastrinome. Karzinoide des Dünn darmes, inklusive Karzinoide des Thymus und Bronchialtraktes, treten bei >10% auf. Ependymome, Gesichtsangiofibrome, Phäochromozytome, Leiomyome und Lipome kommen selten vor. Läsionen der Nebennierenrinde werden bei 40% der Patienten beobachtet, sind aber selten von klinischer Bedeutung.
Gendefekte und Vererbbarkeit Autosomal-dominant vererbte Krankheit (Wiederholungsrisiko bei Kindern von betroffenen Personen 50%), verursacht durch Mutationen des MEN-1-Gens (<i>MEN1</i>) auf dem langen Arm von Chromosom 11 (11q13) mit Tumorsuppressorfunktion. Bis heute wurden viele verschiedene Mutationen, die sich über alle neun kodierenden Exons erstrecken, beschrieben. Mehr als 10% der MEN-1-Mutationen bilden sich de novo. In 10–30% der klinisch diagnostizierten MEN-1-Familien werden keine Mutationen in den kodierenden Exons gefunden. Ungefähr 2–5% der primären Hyperparathyreoidismen, 3% der Hypophysentumoren, 15–40% der Gastrinome und 5–10% der Insulinome weisen eine Mutation im <i>MEN1</i> -Gen auf.
Penetranz und Alter, in dem sich die Krankheit manifestiert Mit 20 Jahren zeigen >50% der Patienten biochemische oder klinische Krankheitszeichen, und diese Zahl steigt auf 95% mit 40 Jahren. Primärer Hyperparathyreoidismus ist die erste Manifestation bei >85% der Patienten und tritt fast immer vor klinisch relevanten Gastrinomen auf. Insulinome treten typischerweise im zweiten und dritten Lebensjahrzehnt auf und sind nur in 10% der Fälle die erste Manifestation der Krankheit.

Tabelle 3. Gentests.

Nutzen Konsequenzen für Prävention, Therapie und Überwachung von Trägern einer MEN-1- oder MEN-2-Mutation Entlastung und Ausschluss einer lebenslangen Überwachung von Familienmitgliedern ohne krankheitsauslösende Mutation Hilfe und Unterstützung bei familiären und familienplanerischen Fragen
Potentielle Probleme Psychische Verarbeitung eines pathologischen Testresultats (Patient und dessen Familie) Auswirkungen auf die Arbeitswelt, auf den Abschluss einer Lebens- und/oder Krankenversicherung Kostenrückerstattung für Gentests durch die Versicherung
Grenzen von Gentests Die Entdeckungsrate von Mutationen abhängig von der angewandten Methode Genotyp-Phänotyp-Korrelationen, vor allem bei MEN-1 Keine individuelle Voraussage über den Krankheitsverlauf möglich

1.1.2. Indikationen für eine molekulargenetische Abklärung

a) Diagnostischer Test

- Patienten mit Verdacht auf eine familiäre Vorgeschichte für MEN-2 (mindestens eine Läsion beim Patienten selbst und bei einem direkten Angehörigen; Tab. 1)
- Sporadische Fälle
 - Alter <40 Jahre
 - Isoliertes Phäochromozytom oder medulläres Schilddrüsenkarzinom (MTC)
 - Alle Altersgruppen
 - ≥2 MEN-2-assoziierte Läsionen (Tab. 1)
 - Bilaterale oder multiple Phäochromozytome
 - Multifokale MTC
 - MTC in Kombination mit multifokaler C-Zellhyperplasie

b) Präsymptomatischer Test

- Gesunde Nachkommen von Familien mit diagnostiziertem MEN-2-Syndrom oder mit familiärem isoliertem medullärem Schilddrüsenkarzinom (FMTC)

1.1.3. Wahl des richtigen Zeitpunktes für den präsymptomatischen Gentest bei bekannten MEN-2- und FMTC-Familien

Obwohl medulläre Schilddrüsenkarzinome bei MEN-2a am häufigsten im dritten Lebensjahrzehnt auftreten (bei MEN-2b etwas früher), können sich *RET*-Mutationen bereits im Kindesalter klinisch manifestieren. Aus diesem Grunde und da effiziente präventive Massnahmen ergriffen werden können, wird ein entsprechender Gentest bei Angehörigen aus Familien mit bekannten MEN-2-Mutationen bereits vor dem fünften Lebensjahr empfohlen. Die prophylaktische Thyreoidektomie nach einem pathologischen Testresultat sollte von einem erfahrenen Chirurgen auch bei asymptomatischen Kindern durchgeführt werden. Der Zeitpunkt einer solchen präventiven Thyreoidektomie bei Trägern von MEN-2a-Mutationen lässt sich durch die Bestimmung des Genotyps beeinflussen, da das Risiko für MTCs je nach mutiertem Codon verschieden ist. Mit einem sehr hohen Risiko für MTCs sind Mutationen der Codone 883, 918 und 922 verbunden. Ebenfalls hoch ist das Risiko bei Mutationen der Codone 634, 630, 609, 611, 618 und 620. Entsprechend ist eine präventive Thyreoidektomie in diesen Fällen früh indiziert, das heisst im Alter von sechs Monaten bis fünf Jahren [6, 16–18].

1.2. MEN-1

1.2.1. Auswirkungen eines Gentests auf die Patientenbetreuung

Die Auswirkungen eines pathologischen Gentestresultats auf die Morbidität und Mortalität von Patienten mit MEN-1 ist zurzeit unklar, da

im Moment eine prophylaktische Chirurgie der betroffenen Organe nicht empfohlen wird. Dies ist vor allem darauf zurückzuführen, dass die Auswirkungen eines frühzeitigen chirurgischen Eingriffs auf den Krankheitsverlauf asymptomatischer (oder medizinisch behandelter) endokriner Pankreastumoren wie Gastrinome, welche die Hauptursache der Morbidität und Mortalität von Patienten mit MEN-1 bilden, kontrovers beurteilt werden [19, 20]. Da bei 90% der MEN-1-Patienten ein primärer Hyperparathyreoidismus die erste Manifestation darstellt, ist die Kenntnis einer Mutation bei diesen Patienten für den Chirurgen dennoch hilfreich, weil er eine totale Parathyreoidektomie mit einer Autotransplantation (oder als Alternative mit einer 3,5-Resektion der Drüsen) mit einer Thyrektomie kombinieren kann. Dieses Verfahren ist bei MEN-1-Patienten die Operation der Wahl. Die Identifikation einer Mutation im MEN-1-Gen ist ausserdem für die adäquate langfristige Überwachung wichtig, wobei die Art der optimalen Screeningtests und die Häufigkeit ihrer Durchführung umstritten sind.

1.2.2. Indikationen für eine molekulargenetische Abklärung

a) Diagnostischer Test

- Patienten mit Verdacht auf eine familiäre Vorgeschichte für MEN-1 (mindestens zwei Läsionen beim Patienten selbst und bei einem direkten Angehörigen; Tab. 2)
- Sporadische Fälle
 - Alter <30–50 Jahre
 - Primärer Hyperparathyreoidismus (vor allem falls multiglandulär), neuroendokrine enteropankreatische Tumoren oder bilaterale/multiple Nebennierenadenome
 - Alle Altersgruppen
 - ≥ 2 MEN-1-assoziierte Läsionen (Tab. 2; Nebennierenläsionen zählen nur einmal, auch wenn diese bilateral oder multipel vorliegen)
 - Multiglandulärer primärer Hyperparathyreoidismus

b) Präsymptomatischer Test

- Gesunde Nachkommen von Familien mit diagnostiziertem MEN-1-Syndrom

1.2.3. Wahl des richtigen Zeitpunktes für den präsymptomatischen Gentest bei Familien mit bekanntem MEN-1-Syndrom

Nur sehr selten führt ein MEN-1-Syndrom bereits in der frühen Kindheit zu einer klinisch relevanten Erkrankung. Während das Resultat des Gentests die biochemische und radiologische Überwachung der Patienten beeinflusst, gibt es zurzeit keinen Hinweis auf einen Vorteil in bezug auf prophylaktische medizinische Interventionen bei asymptomatischen Patienten, abgesehen

von den unter Punkt 1.2.1. erwähnten chirurgischen Massnahmen an der Parathyreoidea. Aus diesem Grund existieren momentan keine Altersempfehlungen für einen präsymptomatischen Gentest. Das Abwarten bis ins Erwachsenenalter, das heisst bis der Patient selber seine freie und informierte Zustimmung («informed consent») geben kann, sollte deshalb mit den Eltern diskutiert werden.

Für Risikoangehörige, die einem Gentest ablehnend gegenüberstehen, bietet sich als potentielle Alternative das Screening der Kalziumserumkonzentrationen an, da, wie bereits erwähnt, bei 90% der Patienten mit MEN-1 ein primärer Hyperparathyreoidismus die erste klinische Manifestation darstellt.

2. Wie und wo soll getestet werden?

2.1. Genetische Beratung

Da genetische Untersuchungen weitreichende persönliche und familiäre Konsequenzen haben können, besteht ein allgemeiner Konsens, dass jede genetische Untersuchung im engeren Sinne, vor allem pränatale und präsymptomatische genetische Abklärungen, von einer genetischen Beratung begleitet werden sollten. Ziel der Beratung ist es, den Betroffenen die Möglichkeit zu geben, seinem «genetischen Schicksal» in Übereinstimmung mit seinen eigenen religiösen, weltanschaulichen und ethischen Haltungen begegnen zu können. Für die Erhebung genetischer Daten ist somit die freie und informierte Zustimmung der Person oder seines gesetzlichen Vertreters notwendig. Mehrere Aspekte, die in Tabelle 3 zusammengestellt sind, müssen vor allem vor einem präsymptomatischen Gentest angesprochen werden. Das Abwägen dieser Fragen sollte am Ende zu einer persönlichen Entscheidung für oder gegen einen Test führen. Eine «zweistufige» genetische Beratung hat sich dabei als hilfreich erwiesen: Ein erstes Informationsgespräch vor dem präsymptomatischen Gentest ermöglicht es, die medizinisch-genetischen Fakten zu diskutieren und lässt dem Betroffenen genügend Zeit sich über allfällige Konsequenzen dieses Tests Klarheit zu verschaffen und sich eine Meinung zu bilden. Erst nach einem zweiten Gespräch wird bei Zustimmung der Person der genetische Test durchgeführt. Diese allgemeinen Empfehlungen für Gentests wurden bereits 1993 von der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften erarbeitet [21]. Mitte der 1990er Jahre wurde zudem eine Expertengruppe vom Bundesrat beauftragt, einen Entwurf für ein Gesetz über genetische Untersuchungen beim Menschen zu erarbeiten. Dieses Bundesgesetz will die Menschenwürde schützen, Missbräuche verhindern und die Qualität der Untersuchungen sichern. Genetische Untersuchungen zu medizinischen

Zwecken müssen einen präventiven oder therapeutischen Zweck haben oder als Grundlage für Familien- oder Lebensplanung dienen. Sie müssen zudem mit einer genetischen Beratung verbunden sein. Das Parlament hat das Gesetz im Oktober 2004 verabschiedet.

2.2. Pränatale Diagnostik

Eine sichere pränatale Diagnostik für MEN-1 und MEN-2 ist theoretisch möglich, wenn bei einem betroffenen Elternteil die krankheitsverursachende Mutation identifiziert wurde. Es müssen allerdings verschiedene medizinische, genetische und ethische Aspekte vor einem entsprechenden pränatalen Gentest im Rahmen einer genetischen Beratung im Detail diskutiert werden:

- Das a priori bestehende Übertragungsrisiko für die Nachkommen (50%)
- Die Prognose der Erkrankung, deren Penetranz und Expressivität
- Die prophylaktischen und therapeutischen Massnahmen
- Die ethischen und religiösen Anschauungen bezüglich eines eventuellen Schwangerschaftsabbruchs
- Die Risiken und Grenzen einer invasiven pränatalen Diagnostik

Da für Patienten mit MEN-2 erfolgreiche prophylaktische und therapeutische Massnahmen bestehen, wird in diesen Familien im allgemeinen auf eine pränatale Diagnostik verzichtet. Für Familien mit MEN-1 ist die Situation schwieriger, da für die meisten betroffenen Organe noch keine effizienten präventiven und therapeutischen Massnahmen vorliegen. Der Wunsch nach einer pränatalen Diagnostik hängt bei Familien mit MEN-1 somit stark von den persönlichen Erfahrungen der Eltern mit der Erkrankung ab und sollte in einem multidisziplinären Rahmen diskutiert werden.

2.3. Methodologische Aspekte

2.3.1. Allgemeine Aspekte

Aufgrund der Empfehlungen der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften sowie des Bundesgesetzes sollten Gentests in Institutionen durchgeführt werden, die sich einer regelmässigen internen und externen Qualitätskontrolle unterziehen [21]. Die meisten diagnostischen molekulargenetischen Labors der Schweizerischen Universitätsspitäler sowie einiger Kantonsspitäler führen molekulare Analysen des *RET*-Protoonkogens für MEN-2 durch. Einige bieten auch die komplexere *MENIN*-Genanalyse für MEN-1 an. Die untersuchten Genregionen, die Zeit bis zum Vorliegen der Resultate, die angewandte Methode, die Qualitätskontrolle sowie die Kosten unterscheiden sich je nach Labor. Grundsätzlich sind zwei EDTA-Blutröhrchen notwendig.

2.3.2. Spezifische Aspekte

Die Suche nach einer Mutation im *MENIN*-Gen oder im *RET*-Protoonkogen kann entweder mittels einer indirekten Screeningtechnik (SSCP, DHPLC) mit anschliessender Bestätigung durch eine direkte Sequenzierung oder von vornherein durch eine direkte Sequenzierung der Exons und Intron-Exon-Verbindungen erfolgen. Der Gebrauch von sogenannten «Microarrays» für das Screening von *RET*-Mutationen wurde kürzlich entwickelt und wird im Hinblick auf ihre Brauchbarkeit für diagnostische Zwecke getestet [22].

MEN-1

Die Mutationssuche im *MENIN*-Gen sollte die Exons 2 bis 10 mit einschliessen, da Mutationen in allen kodierenden Exons (Exon 1 ist nicht kodierend) gefunden wurden [14, 23].

MEN-2

Die Mutationssuche im *RET*-Protoonkogen sollte sich anfänglich nach dem Subtyp der Krankheit richten [24]:

- MEN-2a: Exons 10 und 11
- MEN-2a/FMTC: Exons 8, 10, 11 und 13 bis 15
- MEN-2b: Exons 15 und 16

Wird in keinem der obenerwähnten Exons eine Mutation gefunden, sollte bei starkem klinischem Verdacht auf MEN-2 die Sequenzierung des ganzen *RET*-Protoonkogens in Betracht gezogen werden.

Bei Abwesenheit einer Punktmutation in den kodierenden Exons, kann zudem mittels Southern-Blots eine Deletionssuche durchgeführt werden.

Danksagung

Ganz besonderer Dank gebührt Frau Dr. Siv-Marit-Désirée Fokstuen (Service de Génétique Médicale, Hôpitaux Universitaires, Genf) für die Revision und die Aktualisierung des Textes sowie Frau Dr. Sibylle Meier-Heusler (Genf) für die deutsche Übersetzung.

Literatur

- 1 Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type I. In: DeGroot LJ, Jameson JL, eds. *Endocrinology*. 5th edition: Philadelphia: W. B. Saunders Company; 2006. p. 3509–31.
- 2 Hoff AO, Gagel RF. Multiple endocrine neoplasia type II. In: DeGroot LJ, Jameson JL, eds. *Endocrinology*. 5th edition: Philadelphia: W. B. Saunders Company; 2006. p. 3533–70.
- 3 Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2000;29:541–67.
- 4 Schussheim DH, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1. New clinical and basic findings. *Trends Endocrinol Metab* 2001;12:173–8.
- 5 Carling T. Multiple endocrine neoplasia syndrome: genetic basis for clinical management. *Curr Opin Oncol* 2005; 17:7–12.
- 6 Eng C, et al. Genetic testing for cancer predisposition. *Ann Rev Med* 2000;52:371–400.
- 7 Karges W, et al. Concepts for screening and diagnostic follow-up in multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2000;108:334–40.
- 8 Stratakis CA. Clinical genetics of multiple endocrine neoplasias, carney complex and related syndromes. *J Endocrinol Invest* 2001;24:370–83.
- 9 GENEM. Diagnostic, suivi, prise en charge génétique et les recommandations thérapeutiques des lésions associées à la néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM1) et pathologies familiales associées. Livret technique. 2nd edition; 1999.
- 10 Clerici T, et al. 10 Swiss kindreds with multiple endocrine neoplasia type 1. Assessment of screening methods. *Swiss Med Wkly* 2001;131:381–6.
- 11 Komminoth P, Muletta-Feurer S, Soltermann A, Genssenjäger E, Bürgi H, Staub JJ, et al. Nachweis von *RET*-Proto-Onkogen-Mutationen zur Diagnostik der multiplen endokrinen Neoplasie Typ 2 (MEN 2). *Schweiz Med Wochenschr* 1996;126:1329–38.
- 12 Komminoth P, Heitz PU, Klöppel G. Pathology of MEN-1. Morphology, clinicopathologic correlations and tumor development. *J Intern Med* 1998;243:455–64.
- 13 Komminoth P. Multiple endocrine neoplasia type 1, sporadic neuroendocrine tumors and MEN1. *Diagn Mol Pathol* 1999;8:107–12.
- 14 Giraud S, et al. Germ-line mutation analysis in patients with multiple endocrine neoplasia type 1 and related disorders. *Am J Hum Genet* 1998;63:455–67.
- 15 Lips C, et al. Clinical screening as compared with DNA analysis in families with multiple endocrine neoplasia type 2A. *NEJM* 1994;331:828–35.
- 16 Szinnai G, Meier C, Komminoth P, Zumsteg UW. Review of multiple endocrine neoplasia type 2A in children: therapeutic results of early thyroidectomy and prognostic value of codon analysis. *Pediatrics* 2003;111:E132–9.
- 17 Machens A, Niccoli-Sire P, Hoegel J, Frank-Raue K, van Vroonhoven TJ, Roehrer HD, Wahl RA, et al. European Multiple Endocrine Neoplasia (EUROMEN) Study Group. Early malignant progression of hereditary medullary thyroid cancer. *NEJM* 2003;349:1517–25.
- 18 Machens A, Ukkat J, Brauckhoff M, Gimm O, Dralle H. Advances in the management of hereditary medullary thyroid cancer. *J Intern Med* 2005;257:50–9.
- 19 Norton JA, et al. Surgery to cure the Zollinger-Ellison syndrome. *NEJM* 1999;341:635–44.
- 20 Gauger PG, et al. Early surgical intervention and strategy in patients with multiple endocrine neoplasia type I. *Best Pract & Res Clin Endocrinol Metab* 2001;15:213–23.
- 21 Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften. Medizinisch-ethische Richtlinien für genetische Untersuchungen am Menschen. *Schweiz Ärztezeitung* 1993;74: 1454–8.
- 22 Kim IJ, et al. *RET* oligonucleotide microarray for the detection of *RET* mutations in multiple endocrine neoplasia type 2 syndromes. *Clin Cancer Res* 2002;8:457–63.
- 23 Bassett JHD, Forbes SA, Pannett AAJ, Lloyd SE, Christie PT, Wooding C, et al. Characterization of mutations in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Am J Hum Genet* 1998;62:232–44.
- 24 Eng C. *RET* proto-oncogene in the development of human cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:380.

Korrespondenz:

Prof. Dr. med. Christoph A. Meier
 Unité d'Endocrinologie
 Hôpital Cantonal Universitaire
 Rue Micheli-du-Crest 24
 CH-1211 Genève 14
christoph.meier@medecine.unige.ch