

## Editorial

Liebe Leserinnen, lieber Leser,

wir freuen uns sehr, dass wir Ihnen heute eine neue Ausgabe von GLANDULIN vorlegen können. Schwerpunkt der aktuellen Ausgabe ist ein seltenes Krankheitsbild, die Multiple Endokrine Neoplasie Typ 2 (MEN 2), das Ihnen von Frau Prof. Dr. med. Frank-Raue aus Heidelberg vorgestellt wird. Das Krankheitsbild ist insbesondere für betroffene Familien wichtig, denn durch eine genetische Untersuchung können Kinder frühzeitig diagnostiziert und operiert werden, bevor das medulläre Schilddrüsenkarzinom entsteht.



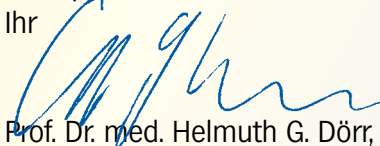
Prof. Dr. med. Helmuth G. Dörr

Zusätzlich berichten wir über die gemeinsame 7. Jahrestagung der Kinder-Endokrinologen und -Diabetologen (JA-PED), die vom 23.–25. November 2012 in Erlangen stattfand. Sie wurde von den Fachgesellschaften „Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie“ (DGKED) e. V. und der „Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Diabetologie“ (AGPD) e. V., ausgerichtet. Die Themenschwerpunkte waren: Insulinallergie und Immunmodulation, seltene Störungen der Steroidbiosynthese der Nebenniere, Versorgungsstrukturen in der pädiatrischen Diabetologie, die Historie der Vitamin D-Prophylaxe, Insulin als anaboles Hormon, fetale Programmierung, Essstörungen bei Diabetes mellitus Typ 1 und 2, Diabetesschulungen und Fertilität (Fruchtbarkeit) nach onkologischen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter. Wir haben für Sie aus dem wissenschaftlichen Programm zwei Beiträge zur Fertilität ausgewählt.

Erlangen, im Mai 2013

Viel Spaß beim Lesen.

Ihr



Prof. Dr. med. Helmuth G. Dörr,  
Schwerpunkt Endokrinologie und Diabetologie  
Kinder- und Jugendklinik der Friedrich-Alexander-  
Universität Erlangen-Nürnberg

Die diesjährige JA-PED in Hannover (siehe auch S. 12) wird folgende Hauptthemenschwerpunkte haben:

- Neuroendokrinologie und Hypogonadismus
- Endokrinologie des Neu- und Frühgeborenen
- Epigenetik
- Psychologische und psychosomatische Aspekte von Essverhalten
- Therapie Burnout und Langzeitmotivation
- Diagnoseakzeptanz
- Pumpen, Sensoren und Closed-Loop
- Hypoglykämie
- Neue Insuline und Biosimilars
- Cerebrale Krise bei diabetischer Ketoazidose

# Drei Tage im Zeichen der Kinderendokrinologie und -diabetologie

Mit ca. 560 in der Regel ärztlichen Fachbesuchern fand JA-PED, die Gemeinsame Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie und der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Diabetologie, eine glänzende Resonanz. Als Tagungsleiter des großen Kongresses, der diesmal in Erlangen stattfand, zeichneten Dr. med. Holger Blessing, Dr. med. Horst Seithe und GLANDUlinchen-Herausgeber Prof. Dr. med. Helmuth-Günther Dörr verantwortlich. Vom 23. bis 25.11.2012 konnten die Besucher aus einer Vielzahl hochaktueller Vorträge, Arbeitsgruppen, Kurse, Symposien und Seminare wählen.

„Die in Klinik und Praxis tätigen Kinderendokrinologen und -diabetologen – seien sie nun bereits Fachärzte oder noch in Weiterbildung befindlich – haben bei diesem Kongress Gelegenheit, ihren Kenntnisstand zu aktualisieren bzw. zu erweitern. Umgekehrt haben die in der Forschung engagierten Kollegen hier die Möglichkeit, im Gespräch mit ihren in der Patientenversorgung tätigen Kollegen zu erfahren, auf welche Fragen letztere Antworten suchen“, so Prof. Dr. Dr. h.c. Jürgen Schüttler, Dekan der Medizinischen Fakultät Erlangen, in seinem Grußwort. Prof. Schüttler betonte, dass das Wohl der Patientinnen und Patienten entscheidend sei und dass es insofern sehr sinnvoll sei, dass auch auch „Angehörige der medizinischen Assistenzberufe und Patientenorganisationen“ einbezogen worden sind.

Schon am ersten Tag, noch vor der feierlichen Eröffnung am frühen Abend, fiel manchem Teilnehmer die Wahl aus dem überaus großen Angebot nicht leicht. Arbeitsgruppen befassten sich unter anderem mit „Pubertät und Gonaden“, „Pädiatrischer Endokrinologie in der

Praxis“, „Adipositas“, „Wachstum und Hypophyse“ sowie „Störungen der Geschlechtsentwicklung“ und vergleichende Qualitätssicherung bei AGS und Hyperthyreose. Bei der AG „Wachstum und Hypophyse“ stand die Zunahme von Prüfungen des Medizinischen Dienstes der Krankenkassen bei der Wachstumshormontherapie im Mittelpunkt. Die Ergebnisse dieser Prüfungen sind oft fragwürdig und können zum verfrühten Therapie-Abbruch führen. Mit dem Stand der Leitlinien und aktuellen Studien zur Intersexualität, die keine eindeutige Geschlechtszuordnung möglich macht, befasste sich die AG „DSD (disorders of sex differentiation)/Störungen der Geschlechtsentwicklung“. Die Osteogenesis imperfecta, die sogenannte Glasknochenkrankheit, und die Osteopenie, eine Minderung der Knochendichte als Vorstufe der Osteoporose, waren hingegen die Themen der AG „Kalzium-Phosphat-Knochenstoffwechsel“. Natürlich spielte auch die Volkskrankheit Diabetes eine große Rolle. Angeboten wurde außerdem ein Ultraschallkurs endokrine Organe, spezielle Seminare für Assistenzärztinnen und -ärzte sowie für



Endokrinologie-Schwestern und -Arztshelferinnen.

Nach der Mitgliederversammlung der DGKED wurde die Eröffnung der JA-PED mit Klängen des „jungenChors nürnberg“ untermalt. Neben Grußworten und einem abschließenden „Get together“ war auch ein interessanter Festvortrag von Prof. Dr. med. Michael Buchfelder zur „Modernen Hypophysenchirurgie bei Kindern“ geboten.

Für Informationen sorgten außerdem verschiedene Informationsstände. Darunter offerierte auch das Netzwerk Hypophysen- und Nebennierenerkrankungen umfassendes Infomaterial. Sehr gute Resonanz fand des Weiteren die Posterausstellung. Themen waren unter anderem „Jugendlicher mit konstitutionellem Hochwuchs, Akromegalie und Marfan-Syndrom“, „Cushing-Syndrom im Kindes- und Jugendalter - eine diagnostische Herausforderung“, „Prolaktin-Sitztest zur Differenzierung zwischen stressinduzierter und pathologischer Hyperprolaktinämie“, „Therapie mit Dextroamphetaminsulfat bei hypothalamischer Adipositas“, „Kraniopharyngeom





Kinder- u



Prof. Dr. med. Hauffa,  
Präsident der DGKED



Prof. Dr. med.  
Christof Schöff.



Prof. Dr. med. Neu (Vorsitzender der AG Diabetologie)  
mit der Preisträgerin Frau Dr. med. von Schnurbein  
(Mitte)



Dr. med. Seithe,  
Tagungsleitung



Dr. med. Blessing,  
Tagungsleitung



Impressionen



Prof. Dr. med.  
Martin Wabitsch



Verabschiedung



und Silver-Russell-Syndrom bei einem 12-jährigen Mädchen” und „Pubertas praecox bei einem 3-jährigen Jungen”.

Am Samstag wurden zusätzlich Expertentreffen zu verschiedenen kinderendokrinerologischen Themen offeriert. Bei den Vortragsveranstaltungen referierte auch GLANDULA-Herausgeber Prof. Dr. med. Christof Schöfl zur internistischen Sicht des Themas „Vitamin D – Von der Historie bis zur Gegenwart”. Prof. Dr. med. Martin Wabitsch hatte zuvor die pädiatrische Sicht dargestellt. „Die Aufnahme über die Ernährung halte ich für relativ schwierig”, so Prof. Schöfl. Das Vitamin ist hier im Wesentlichen in Fettfischen enthalten. Ansonsten wird es vor allem durch UV-Licht im Körper gebildet. Ursachen für einen Mangel können insofern die Verwendung von Sonnencremes und Indoor-Arbeit sein. Bei Kindern kann ein Mangel zu Rachitis, bei Erwachsenen zu Osteoporose führen. Eine Substitution wird in Deutschland bei den meisten Säuglingen durchgeführt. Bei älteren Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen gehen die Meinungen zu pauschalen Substitutionsempfehlungen auseinander, zumal große individuelle Unterschiede existieren. Es sind auch Überdosierungen möglich. „Schwangerschaft und fetale Programmierung”, „Seltene Enzymdefekte der Nebenniere: Update 2012” sowie freie Vorträge, ein Methodenkolloquium und „Breaking News” zu vielfältigen Themen waren weitere Programmpunkte des Tages.

Angemessen beendete man den Samstag mit einem festlichen Abend im Markgrafen-theater, dem ältesten Barocktheater Süddeutschlands. Nach einer Thea-



tenvorstellung des Weihnachtsmärchens „Der Froschkönig” wurden verschiedene Preise und Stipendien übergeben: Das Weiterbildungsstipendium der DGKED e. V. erhielt Dr. Heike Vollbach, den „Leonard-Thompson Gedächtnispreis” Dr. Julia von Schnurbein, das Klaus-Kruse-Stipendium Dr. S. Thiele-Schmitz, den Förderpreis pädiatrische Diabetologie für die „Tübinger Grillstudie” Dr. Roland Schweizer und den Jürgen-Bierich-Preis 2012 die Arbeitsgruppe Steroidhormonforschung an der Gießener Kinderklinik. Die

Band ANDORRAS setzte im Anschluss musikalische Akzente.

Im Anschluss an den Themenblock „Fertilität nach Tumorthera-pie im Kindes- und Jugendalter” berichteten am Sonntag noch die Stipendiaten und Preisträger. Zum Abschluss wurde den Tagungsprä-sidenten Prof. Dr. Dörr, Dr. Seithe und Dr. Blessing sehr herzlich für ihr großes Engagement gedacht. Eingeladen wurde bereits zur nächsten JA-PED in Hannover.

Christian Schulze Kalthoff

# Hypogonadismus und Infertilität (Unfruchtbarkeit) nach antineoplastischer Therapie (Chemotherapie) im Kindes- und Jugendalter

Die mittlere 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit für alle Krebserkrankungen im Kindesalter erreicht derzeit 81%. Diese ausgezeichneten Überlebensraten sind auf den Einsatz multimodaler, also vielfältiger Therapiestrategien zurückzuführen, die die Krebszellen nachhaltig schädigen. Störungen der Funktionen der Gonaden (Geschlechtsdrüsen) gehören zu den häufigsten endokrinen Spätfolgen. Art, Ausprägung und Manifestationszeitpunkt der Störung von Gonadenfunktion und Fruchtbarkeit werden entscheidend durch die eingesetzten Zytostatika (das Zellwachstum hemmende Substanzen), ihre kumulative (anflutende) Dosis, die Dosierung und Fraktionierung (Unterteilung der Gesamtdosis in Teildosen) der Radiotherapie sowie das Alter des Patienten zum Therapiezeitpunkt bestimmt.

So können eine echte frühe Pubertät und eine frühnormale Pubertät Folgen einer Strahlentherapie des Schädels mit Dosen  $>18$  Gy sein. Weibliches Geschlecht und ein jüngeres Alter zum Behandlungszeitpunkt sind hierbei besondere Risikofaktoren. Demgegenüber können sich eine verzögerte Pubertät oder fehlende Pubertät ab Bestrahlungsdosen  $>40$  Gy entwickeln.

Ganzkörperbestrahlung, Bestrahlung des Bauchs und der Wirbelsäule schädigen die ovarielle

Funktion. Neben der Entwicklung einer primären Ovarialinsuffizienz, also einer Unterfunktion der Eierstöcke, besteht für die betroffenen Frauen ein deutlich erhöhtes Risiko für eine frühzeitige Menopause. Als besondere Risikogruppe müssen Mädchen gelten, deren Pubertätsentwicklung zum Zeitpunkt der Behandlung bereits begonnen hat und die Strahlendosen  $>10$  Gy erhalten haben. Die strahlenbedingte Schädigung des Hodengewebes ist stark dosisabhängig. Eine zumeist reversible Azoospermie (Fehlen von reifen Spermien) tritt ab Dosen von 1–3 Gy auf, bei 3–6 Gy ist die Reversibilität der Schädigung bereits deutlich weniger wahrscheinlich und ab einer Dosis von 6 Gy weisen die betroffenen Patienten mit hoher Wahrscheinlichkeit eine permanente Azoospermie auf. Demgegenüber sind die Leydig-Zellen des Hodens deutlich weniger strahlensensibel; erst ab Dosen  $>20$  Gy werden Einschränkungen der Testosteronsynthese und die Entwicklung eines primären Hypogonadismus (fehlende endokrine Aktivität der Hoden) beobachtet.

Das Zellwachstum hemmende Alkylantien, Schwermetalle und nichtklassische Alkylatoren verursachen dosisabhängig bei männlichen und weiblichen Patienten eine gonadale Fehlfunktion. Ähnlich wie bei der radiogenen Gonadenschädigung wird die

Keimzellfunktion von männlichen Patienten bereits von deutlich geringeren Dosen beeinträchtigt als die Leydig-Zellfunktion. Eine alkylantienbedingte Gonadenschädigung bei weiblichen Patienten kann zu einer Verzögerung bzw. auch einem ausbleibenden Abschluss der Pubertätsentwicklung führen, darüber hinaus erhöht die Alkylantientherapie das Risiko für Fruchtbarkeitsstörungen und eine vorzeitige Menopause. Für alle Patienten gilt, dass insbesondere die Kombination einer hoch dosierten Alkylantientherapie mit einer Becken- oder Ganzkörperbestrahlung, aber auch einer Schädelbestrahlung das Risiko für das Auftreten gonadaler Fehlfunktion deutlich erhöht.

*Dr. med. C. Denzer  
Universitätsklinikum Ulm,  
Klinik für Kinder- und Jugend-  
medizin, Sektion Pädiatrische  
Endokrinologie und Diabetologie,  
Ulm, Deutschland*

**Sind Sie bereits Mitglied im  
Netzwerk Hypophysen- und  
Nebennierenerkrankungen?**



Eine Mitgliedschaft für nur Euro 20,- bietet Ihnen viele Vorteile und Informationen, auch im Bereich Kinder- und Jugendendokrinologie. Weitere Informationen erhalten Sie bei der Geschäftsstelle (Netzwerk Hypophysen- und Nebennierenerkrankungen e.V., Waldstr. 53, 90763 Fürth, Tel.: 0911-9792009-0) oder im Internet unter [www.glandula-online.de](http://www.glandula-online.de)  
 $>$  Vorteil Mitgliedschaft.



# Gibt es in den aktuellen Therapiestudien der GPOH\* Strategien, die den Schutz der Gonaden (Geschlechtsdrüsen) im Fokus haben?

## Hintergrund

Über 80 % der krebserkrankten Kinder und Jugendliche werden geheilt.

### Sind sie aber auch gesund?

Diese Frage ist besonders wichtig, da Kinder und Jugendliche noch ihr ganzes Leben vor sich haben. Die Behandlung von krebserkrankten Kindern und Jugendlichen erfolgt nach Leitlinien in sog. klinischen Studien – Therapieoptimierungsstudien der Gesellschaft für Onkologie und Hämatologie (GPOH).

Von denen in Deutschland jährlich ca. 1.800 neu an Krebs erkrankten Kindern und Jugendlichen unter 15 Jahren überleben mittlerweile jedes Jahr ca. 1.450. Viele leben anschließend ohne Einschränkungen mitten unter uns. **Jedoch nicht alle!**

Die 10-Jahres-Sterblichkeit der langzeitüberlebenden jungen Erwachsenen ist fünf Jahre nach Diagnosestellung im Vergleich zur Normalbevölkerung allerdings dreifach erhöht. Die Sterblichkeit durch Rezidive und Zweitmalignome (bösartige Tumore) ist dabei nicht berücksichtigt. Zu den bedeutsamen Spätfolgen nach einer Krebserkrankung im Kindesalter gehören Herzmuskerkrankungen, Hörverluste, Einschränkung der Nierenfunktion, Störungen endokriner Funktionen

mit Kleinwuchs, Schilddrüsenunterfunktionen und Unfruchtbarkeit, neuropsychologische und kognitive Leistungsstörungen und Zweitmalignome.

Da die Erkrankungen und deren Behandlungen auch ein unterschiedlich hohes Risiko für eine spätere Unfruchtbarkeit mit sich bringen, ist ein differenziertes – je nach Krebserkrankung und Behandlung – Vorgehen vor der Erkrankung notwendig, um Fruchtbarkeitserhaltende Maßnahmen einzuleiten.



Heutzutage leben in den USA mehr als 10 Millionen Überlebende einer Krebserkrankung, davon 250.000 Überlebende einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter. In Deutschland leben

fast 30.000 ehemalige krebserkrankte Kinder und Jugendliche. Die Gesamtzahl der Überlebenden nimmt pro Jahr zu. Für die Erforschung der Kollektive ehemaliger Patienten wurden in den USA und in Großbritannien große retrospektive Studien initiiert, die Childhood Cancer Survivor Study (CCSS) in den USA und die British Childhood Cancer Survivor Study (BCCSS) in Großbritannien. In Deutschland wurde 1998 das Late Effects Surveillance System (LESS) gestartet, in dem prospektiv, also über einen längeren Zeitraum die Überlebenden bundesweit auf Spätfolgen untersucht werden.

Das Risiko einer Infertilität (Unfruchtbarkeit) nach einer Krebserkrankung und der notwendigen Behandlung ist in der folgenden Abbildung dargestellt:

GPOH = Deutsche Gesellschaft für Kinder-Onkologie und -Hämatologie

| Risiko einer Infertilität nach Krebserkrankung  |   |   |
|---|---|---|
| Nach Entitäten/Therapie   |   |   |
| Niedriges Risiko  | Mittleres Risiko  | Hohes Risiko  |
| ALL<br>Wilms-Tumor<br>Weichteilsarkom (I)<br>Keimzelltumor<br>Retinoblastom<br>Hirntumor<br>(OP, RT <24 Gy) | AML<br>Hepatoplastom<br>Ostosarkom<br>Ewing-Sarkom (M0)<br>Weichteilsarkom (II/III)<br>Neuroblastom<br>NHL<br>Hirntumor<br>(RT > 24 Gy) | Ganzkörperbestrahlung<br>Becken-/<br>Hodenbestrahlung<br>Konditionierung für SZT<br>Weichteilsarkom (iV)<br>Ewing-Sarkom (M1)<br>M. Hodgkin |

In den Aufklärungen für Patienten und deren Eltern wird diesem Risiko zunehmend Rechnung getragen, die Risiken werden benannt und Vorschläge für fertilitätserhaltende Maßnahmen (Sicherstellung von Spermien und Ovargewebe) werden beschrieben. Limitierend sind bei den meisten Krebserkrankungen im Kindes- und Jugendalter die rasch voranschreitende Krebserkrankung, der schnelle Start der Krebstherapie und die fehlende Zeit für längerdauernde Verfahren (wie z. B. Kryoservierung, die längerfristige Aufbewahrung durch Einfrieren und Lagerung in flüssigem Stickstoff von Eizellen).

### **Nachsorge-/Vorsorgeuntersuchungen nach einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter**

Aufgrund der Krebserkrankung und -behandlung lassen sich die Kinder und Jugendlichen in der Nachsorge in sog. Risikogruppen einteilen. Entsprechend des Risikoprofils (Erkrankung, Behandlung, Alter, Prädisposition, das heißt die Erkrankung begünstigende Umstände u. a. Faktoren) werden die Nachsorgeuntersuchungen geplant und durchgeführt. Eine Zusammenstellung der Untersu-

chungsempfehlung für die einzelnen Patientengruppen findet man unter den Nachsorge-Leitlinien der AWMF (<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/025-003.html>), auf der Homepage der GPOH [www.kinderkrebsinfo.de](http://www.kinderkrebsinfo.de) oder unter [www.less-studie.de](http://www.less-studie.de). Dies ist insofern bedeutend, dass die Weiterbetreuung außer im erstbehandelnden kideronkologischen Zentrum auch durch niedergelassene Kinderärzte erfolgen wird.

### **Ziel der Nachsorge**

Ist es, diese Nebenwirkungen/Spätfolgen möglichst früh zu entdecken und dann zu behandeln. Dementsprechend benötigen wir Spezialisten in der Nachsorge aus verschiedenen Fachgebieten, gerade wenn die Kinder Erwachsene geworden sind. Diese Spezialisten sollten ehemals krebserkrankte Kinder und Jugendliche, aber auch ehemals krebserkrankte junge Erwachsene in einer Nachsorgesprechstunde/-klinik in Zusammenarbeit mit den niedergelassenen Kollegen betreuen und behandeln. Solche Nachsorgesprechstunden/-klinien entstehen derzeit in Deutschland an den großen kideronkologischen Zentren.

### **Perspektive**

Im Rahmen der Weiterentwicklung der Krebsbehandlungen wird in den einzelnen Therapieoptimierungsstudien dem Problem der dauerhaften Infertilität insofern Rechnung getragen, dass – wenn möglich – eine bestehende gonadotoxische, also die Geschlechtsdrüsen schädigende Therapie durch eine weniger gonadotoxische Therapie ersetzt wird.



### **Fertiprotect**

Fertiprotect wurde 2006 gegründet und umfasst ein Netzwerk aus universitären und nicht-universitären reproduktionsmedizinischen Zentren in Deutschland, Österreich und der Schweiz. Das Ziel von Fertiprotect ist die Beratung von Frauen und Männern vor und nach einer Chemo- oder Strahlentherapie hinsichtlich Fruchtbarkeit und ggf. auch Information zum Schutz der Fertilität.

*Prof. Dr. med. Thorsten Langer,  
Kinder- und Jugendklinik,  
Universitätsklinikum Erlangen*

## **17. Überregionaler Hypophysen- und Nebennierentag in Berlin**

Der 17. Überregionale Hypophysen- und Nebennierentag findet vom 18.-20.10.2013 in der Hauptstadt Berlin statt. Auch die Besonderheiten bei Kindern und Jugendlichen werden dabei berücksichtigt. So wird sich ein Workshop von Prof. Dr. med. Christoph Keck und PD Dr. med. Sven Diederich dem Thema „Hypophysenerkrankungen – Besonderheiten im Kindesalter“ widmen.

Ausführliche Informationen zu Programm und Anmeldung finden Sie in der aktuellen GLANDULA auf S. 10-12 oder auf unserer Webseite [www.glandula-online.de](http://www.glandula-online.de) oder wenden Sie sich an unsere Geschäftsstelle (Netzwerk Hypophysen- und Nebennierenerkrankungen e.V., Waldstr. 53, 90763 Fürth, Tel.: 0911-9792009-0).

# Neue Erkenntnisse bei der Multiplen endokrinen Neoplasie Typ 2

**Dank der genetischen Untersuchung und der frühzeitigen operativen Schilddrüsenentfernung werden betroffene Kinder aus MEN 2-Familien zukünftig gesünder sein als Betroffene früherer Generationen!**

Eltern wünschen sich, dass es ihren Kindern einmal besser gehen möge als ihnen selbst. Dieser Wunsch kann in Familien mit der Erbkrankheit Multiple Endokrine Neoplasie Typ 2 (MEN 2) zumindest bezüglich der Gesundheit in Erfüllung gehen.

Dies soll anhand einer Fallbeschreibung mit zusätzlichen Erläuterungen dargestellt werden.

## Aus der täglichen Praxis

**Befund:** Eine damals 20-jährige Patientin stellt sich nach zwei Schilddrüsenoperationen vor. Vor der ersten Operation hatte die Patientin einen Knoten im Bereich des rechten Schilddrüsenlappens bemerkt, bei der Ultraschalluntersuchung waren mehrere Knoten in der Schilddrüse auffällig, der größte Knoten stellte sich im Schilddrüsenszintigramm als minderspeichernder (kalter) Knoten dar. Es wurde zunächst eine nicht vollständige Schilddrüsenentfernung, dann nach Erhalt der Gewebe-Untersuchungen im zweiten Schritt eine Rest-Schilddrüsenentfernung und zentrale sowie seitliche Lymphknotenentfernung vorgenommen. Histologisch fand sich ein medulläres Schilddrüsenkarzinom (C-Zell-Karzinom) mit Infiltration (Einwachsen von Tumorzellen) in die Halsweichteile rechts mit kleinen Herden im linken Schilddrüsenlappen sowie mit Befall von 14 Lymphknoten am Hals beidseits.

## Was ist ein medulläres Schilddrüsenkarzinom?

Die Schilddrüse enthält zwei verschiedene hormonerzeugende Zellarten, die Schilddrüsenfollikel-Zellen und die C-Zellen. Die Schilddrüsenfollikel-Zellen produzieren das Schilddrüsenhormon, ein Hormon, das den Energie-Stoffwechsel reguliert, Wachstum und Gehirnfunktion beeinflusst. Die C-Zellen produzieren Calcitonin, ein Hormon, das im Calciumstoffwechsel eine Rolle spielt. Das medulläre Schilddrüsenkarzinom (MTC), auch C-Zell-Karzinom genannt, entwickelt sich häufig in den oberen Anteilen der Schilddrüsenlappen, da hier die Anzahl der C-Zellen am höchsten ist. Das medulläre Schilddrüsenkarzinom kann in einer sporadischen, nicht erblichen Form (etwa 70–75 % der Fälle) auftreten, das bedeutet, nur eine Person in einer Familie hat diesen Tumor. Die meisten Patienten mit der sporadischen Variante sind bei Diagnosestellung schon etwas älter, im Mittel zwischen 50 und 60 Jahre. Das medulläre Schilddrüsenkarzinom kann aber auch in ca. 25–30 % der Fälle in einer hereditären, erblichen Form auftreten, das heißt, auch andere Familienmitglieder haben diesen Tumor oder haben ein Risiko ihn zu entwickeln. Bei den Menschen, die das medulläre Karzinom ererbt haben, entwickelt sich zunächst eine C-Zell-Vermehrung (C-Zell-Hyperplasie (CCH)) und daraus kann sich



Prof. Dr. med. Karin Frank-Raue  
Endokrinologische  
Gemeinschaftspraxis,  
Molekulargenetisches Labor  
Heidelberg

im weiteren Verlauf ein medulläres Schilddrüsenkarzinom bilden.

Bei unserer Patientin legen das multifokale Auftreten (Auftreten mehrerer Herde) des medullären Karzinoms und das junge Alter bei Diagnosestellung den Verdacht auf eine erbliche Form der multiplen endokrinen Neoplasie Typ 2 nahe.

## Was ist eine MEN 2? – Beschreibung des Krankheitsbildes

Das erbliche medulläre Schilddrüsenkarzinom ist ein seltener bösartiger Tumor der Schilddrüse, der bei frühzeitiger Diagnosestellung durch eine Operation geheilt werden kann. Dieser Tumor kann zusammen mit gutartigen Tumoren der Nebenniere und der Nebenschilddrüse auftreten, die Erkrankung wird dann "Multiple Endokrine Neoplasie Typ 2A" (MEN 2A) genannt.



Die **MEN 2** kann in verschiedenen Varianten auftreten: Die **MEN 2A** ist die häufigste und durch das gemeinsame Auftreten von C-Zell-Karzinom, Nebennierenmarktumoren (Phäochromozytome) und einer Nebenschilddrüsenüberfunktion (primärer Hyperparathyreoidismus, pHPT) gekennzeichnet. Bei der erblichen Form der Erkrankung sind potenziell alle C-Zellen, Nebennierenmarkszellen und Nebenschilddrüsenzellen verändert, dies führt oft zu multifokalen C-Zell-Karzinomen, beidseitigen Phäochromozytomen oder Mehrdrüsenerkrankung der Nebenschilddrüsen. Die Kenntnis des erblichen Risikos ermöglicht mittels gezielter Untersuchungen eine frühzeitige Diagnosestellung und Heilung des medullären Schilddrüsenkarzinoms durch frühzeitige Operation. Wichtig ist eine Vermeidung von Hochdruckkrisen mit möglichem tödlichem Ausgang beim Phäochromozytom bzw. Vermeidung von Nierensteinen bei der Nebenschilddrüsenüberfunktion.

Die Abgrenzung/Definition des **familiären medullären Schilddrüsenkarzinoms (FMTC)**, das alleinige Auftreten eines medullären Schilddrüsenkarzinoms in den Familien mit seltenen oder ohne weitere endokrine Erkrankungen, in eine eigenständige Gruppe wird in den letzten Jahren zunehmend kontrovers diskutiert. Zum einen bestünde bei der vorschnellen Einordnung des Krankheitsbildes in die FMTC-Gruppe das Risiko ein Phäochromozytom/eine Nebenschilddrüsenüberfunktion zu übersehen, zum anderen ist die diagnostische Kategorie FMTC uneinheitlich definiert. Deshalb geht heute die Tendenz dahin, den diagnostischen Begriff FMTC durch MEN 2A mit geringer Penetranz von Phäochromo-

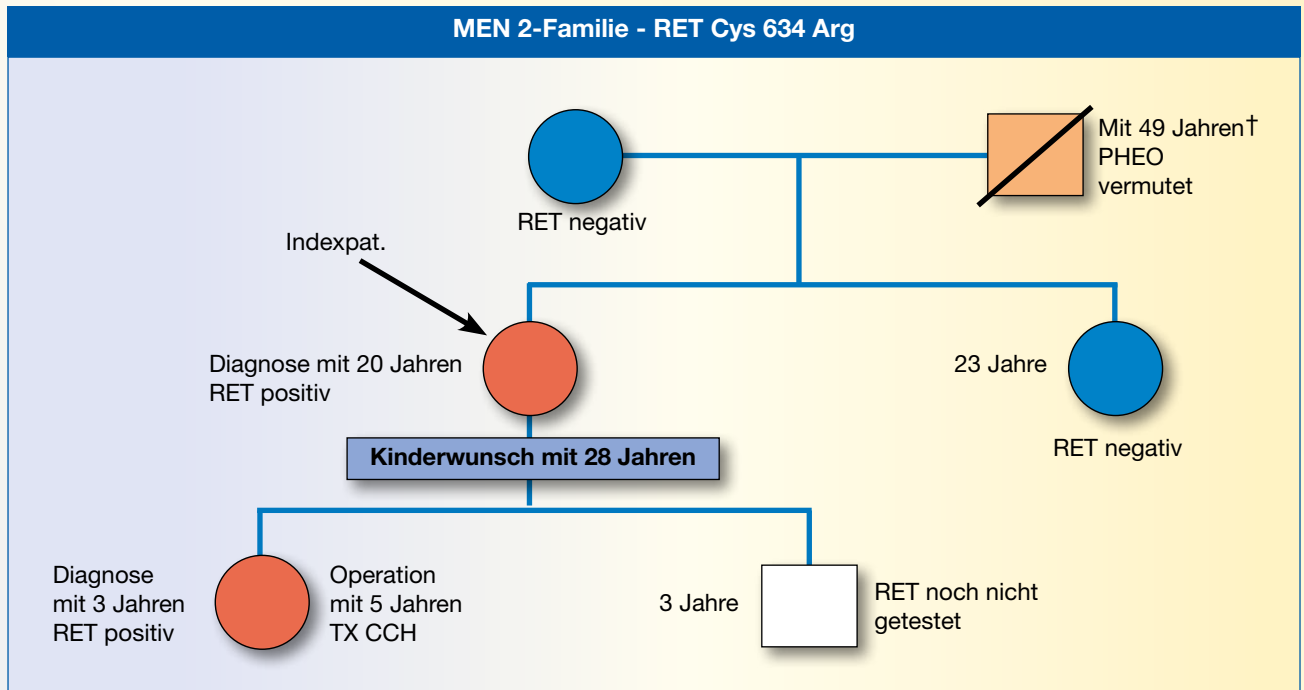
zytom oder pHPT zu ersetzen, um durch regelmäßige Verlaufsuntersuchungen bezüglich weiterer Erkrankungen die Diagnosestellung dieser Erkrankungen nicht zu verpassen. Die **MEN 2B** ist erfreulicherweise am seltensten, aber leider durch ein sehr aggressives C-Zell-Karzinom gekennzeichnet, das schon im ersten Lebensjahr entstehen kann und oft rasch wächst. Die MEN 2B-Patienten haben ein typisches Äußeres (marfanoider Habitus): Überlänge von Beinen und Armen, Überstreckbarkeit der Gelenke und knotige Veränderungen (Ganglioneuromatose) im Magendarmtrakt sowie auf Zunge und Lippen. Dieses klinische Erscheinungsbild entwickelt sich erst langsam im Verlauf der Kindheit und im Jugendalter, sehr frühe Zeichen können die reduzierte/fehlende Tränenproduktion sein sowie eine massive Stuhlverstopfung bereits nach der Geburt.

**Befund:** Die Patientin hat nach der Operation keine Schilddrüse mehr und nimmt L-Thyroxin 100 µg/Tag ein. Sie berichtet über gutes Befinden, hat keine Beschwerden, macht sich aber natürlich Sorgen wegen der Tumordiagnose: Wie geht es weiter, ist sie geheilt? Nach der OP sollten folgende Fragen geklärt werden: Ist die Schilddrüsenhormonsubstitution richtig dosiert? Ist das medulläre Karzinom komplett entfernt? Besteht eine Unterfunktion der Nebenschilddrüsen nach der OP? Besteht eine sporadische oder vererbte Variante des MTC? Dazu werden Blutuntersuchungen durchgeführt: TSH, Calcitonin und CEA, Calcium und Parathormon. Die Gen-Untersuchung bezüglich Mutationen im RET-Proto-Onkogen erfolgt nach ausführlicher Beratung ebenfalls aus einer Blutprobe.

## Wie wird die Vererbbarkeit des multiplen endokrinen Neoplasie Typ 2 geklärt? Was ist eine molekulargenetische Untersuchung?

Die MEN 2A wird durch eine Veränderung der Erb-Information (Mutation) auf dem Chromosom 10 verursacht. Durch verschiedene meist punktförmige Mutationen im Bereich des "RET-Proto-Onkogens" wird dieses Onkogen (Krebs-Gen) aktiviert und bewirkt z. B. das krankhaft gesteigerte Wachstum der betroffenen Zellen und im weiteren Verlauf die Entwicklung eines medullären Schilddrüsenkarzinoms oder eines Nebennierenmarktumors. Bei nahezu allen Familien, bei denen das medulläre Schilddrüsenkarzinom gehäuft auftritt, kann eine Mutation im RET-Proto-Onkogen nachgewiesen werden. Nur die Person in einer Familie, die diese Mutation trägt, kann sie auch an ihre Nachkommen weitergeben.

Jedes Kind eines Elternteils mit MEN 2 hat ein Risiko von 50 % das veränderte, krebsbildende Gen zu erben (autosomal dominant). Männer und Frauen sind gleichermaßen betroffen. Menschen, die das kranke Gen geerbt haben, haben das Risiko im Laufe ihres Lebens einen oder mehrere der mit der Erkrankung verbundenen Tumoren zu bekommen. Dieses Risiko variiert je nach Lage der Mutation. Die häufigste Lokalisation der Mutationen im RET-Gen liegt auf Codon 634, hier wird durch eine Punktmutation eine Base der DNA ausgetauscht, es verändert sich dadurch das codierende Eiweißmolekül, ein Tyrosinkinase-Rezeptor. Allein durch diese Mutation wird der Tyrosinkinase-Rezeptor dauerhaft aktiviert. Dies führt an der Zelle zu einem ständigen Wachstumsreiz



und letztendlich zu einem bösartigen Tumor.

Über die letzten zwei Jahrzehnte wurde weltweit Information gesammelt über die Zusammenhänge zwischen der Lage der Mutation und dem klinischen Erscheinungsbild (Genotyp/Phänotyp-Korrelation), insbesondere wie früh sich bei den Genträgern ein medulläres Schilddrüsenkarzinom entwickelt, wie rasch es wächst und wie häufig und ab welchem Alter bei jeder speziellen Mutation ein Phäochromozytom auftritt. Daraus sind Empfehlungen entstanden, ab wann der Gentest durchgeführt werden soll, in welchem Alter die Schilddrüsenentfernung empfehlenswert ist und ab welchem Alter nach den anderen Erkrankungen gesucht werden soll. Genträger haben durch die Kenntnis ihres Risikos die Chance einer frühzeitigen Diagnose und Heilung! Der Gentest erfolgt in einer Blutprobe aus Leukozyten (Vollblut). Prinzipiell gilt, dass bei der Häufigkeit von 25-30 % an erblichen Fällen, bei allen Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom

einmal bei Diagnosestellung eine Mutationsanalyse des RET-Proto-Onkogens durchgeführt werden sollte.

**Befund:** Bei der Patientin fand sich bei der Genanalyse eine Mutation im RET-Gen im Codon 634 mit Austausch einer Base in der DNA, die einen Austausch der Aminosäuren Cystein durch Arginin im Tyrosinkinase-Rezeptor bewirkt. Genträger dieser Mutation haben ein nahezu 100%-Risiko im Laufe ihres Lebens ein medulläres Schilddrüsenkarzinom zu entwickeln, 50 % der Genträger entwickeln ein Phäochromozytom und ca. 20 % einen pHPT. Die Analyse der familiären Krankengeschichte ergab, dass der Vater der Patientin im Alter von 49 Jahren bei lange bestehendem Bluthochdruck im Rahmen einer Hochdruckkrise verstorben war, vermutlich an einem Phäochromozytom erkrankt und damit wahrscheinlich auch Genträger war. Bei der Mutter der Patientin wurde keine Mutation im RET-Gen nachgewiesen (siehe Abbildung oben).

Bei der Patientin ist jetzt nach der OP der Calcitoninwert mit 65 pg/ml erhöht, ebenso CEA mit 7,5 ng/ml erhöht, der TSH-Wert ist ebenfalls mit 9,5 mIU/l erhöht. Calcium und Parathormon sowie die Plasma-Katecholamine und Plasma-Nephrine liegen im Normbereich.

Das erhöhte Calcitonin zeigt, dass die Patientin nicht geheilt ist. In der Bildgebung fanden sich keine Manifestationen des Tumors. Eine weitere Operation ist zu diesem Zeitpunkt nicht sinnvoll, da bei dem Ausmaß des Tumorbefalls (Einwachsen von Tumorzellen in die Weichteile, mehr als 10 betroffene Lymphknoten) eine Heilung durch weitere Operationen nicht möglich ist, trotzdem ist eine gute Prognose zu erwarten. Es wurden regelmäßige Kontrolluntersuchungen in 1/2-Jahresabständen vereinbart.

### Welche Bedeutung hat der Tumormarker Calcitonin?

Das medulläre Schilddrüsenkarzinom ist insofern ein besonderer Tumor, als es Calcitonin produziert und ausschüttet, das im



| Risikoeinstufung der verschiedenen Mutationen im RET-Proto-Onkogen und Empfehlungen zur Vorgehensweise |  |   |   |
|--|--|---|---|
| Risiko-Grad  | empfohlenes Alter RET-Analyse            | empfohlenes Alter erste Calcitonin-Bestimmung | empfohlenes Alter prophylaktische Thyreoidektomie |
| höchster (Exon 16, Codon 918)  | so früh wie möglich im ersten Lebensjahr | so früh wie möglich im ersten Lebensjahr      | so früh wie möglich im ersten Lebensjahr          |
| höherer (Exon 11, Codon 634)   | <3–5 Jahre                               | <3–5 Jahre, im ½-Jahresabstand                | <3–5 Jahre (oder Calcitonin >20-30 pg/ml)         |
| hoher bis mäßiger (Exon 10,13–15)  | <3–5 Jahre                               | ab dem 6. Lebensjahr jährlich                 | Calcitonin >20-30 pg/ml                           |

Blut nachgewiesen werden kann. Ist die Anzahl der C-Zellen in der Schilddrüse erhöht, wie z. B. bei der C-Zell-Hyperplasie oder beim C-Zell-Karzinom, ist auch die Calcitoninkonzentration im Blut erhöht. Es besteht eine eindeutige Beziehung zwischen der Höhe des Calcitoninspiegels im Blut und der Menge an C-Zellen. Das kann prinzipiell genutzt werden, um bei Patienten mit Knoten in der Schilddrüse nach dem medullären Schilddrüsenkarzinom zu suchen oder aber um ein frühes Stadium der Entwicklung des Karzinoms bei Genträgern zu entdecken. Vor der Verfügbarkeit des Gentestes wurde bei allen Familienangehörigen eines MEN 2-Patienten regelmäßig eine Calcitonin-Bestimmung, meist nach Stimulation mit Pentagastrin, einem synthetischen, magensäurestimulierenden Hormon, in ½-Jahresabständen durchgeführt, um frühzeitig das Wachstum der C-Zellen beurteilen zu können. Mit der Verfügbarkeit des Gentestes konnte die Calcitonin-Verlaufskontrolle auf die Genträger beschränkt werden. Familienangehörige, die keine RET-Mutation aufwiesen, brauchten nicht mehr getestet werden. Zunächst war die Euphorie groß, nur allein über den Gentest die Therapieempfehlung zum „optimalen“

Alter der Schilddrüsenentfernung zu steuern, dies gilt immer noch für die aggressiveren Mutationen in den Codons 634 oder 918. Die letzten Jahre haben aber gezeigt, dass eine große Bandbreite in der Entwicklung des medullären Karzinoms vor allem bei den nicht so aggressiven Mutationen besteht. Diese Erkenntnis hat dazu geführt, dass dem Calcitonin-Wert wieder eine größere Bedeutung in der Empfehlung des „optimalen“ Zeitpunktes der Schilddrüsenentfernung (vor Entwicklung oder in sehr frühem Stadium eines medullären Schilddrüsenkarzinoms) zukommt. Darüber hinaus wird die Bestimmung des Calcitonin-Wertes zur Überprüfung der Heilung nach Operation benutzt. Ist der Wert nicht mehr messbar niedrig, kann von einer Heilung des medullären Karzinoms ausgegangen werden. Fortbestehende oder wieder auftretende Calcitonin-Erhöhungen nach Operation sprechen für Fortdauer oder Wiederauftreten des Tumors. In den letzten Jahren konnte gezeigt werden, dass die Tumormarker-Verdopplungszeit in Beziehung zum Fortschreiten der Erkrankung steht. Der Tumormarker ist sehr empfindlich, häufig findet man bei Calcitoninspiegeln bis 150 pg/ml kein Tumorgewebe durch morpho-

logische Untersuchungen (der Tumor ist klein wie eine Stecknadel). Viele Patienten mit medullärem Karzinom der Schilddrüse haben ein sehr langsames Tumorstadium mit Tumormarker-Verdopplungszeiten von 2 Jahren oder länger.

**Die regelmäßige und richtig dosierte Thyroxineinnahme ist wichtig!**

Patienten, bei denen die gesamte Schilddrüse entfernt wurde, müssen durch die tägliche Einnahme von Schilddrüsenhormontabletten die Funktion der Schilddrüse lebenslang ersetzen. Dies ist durch regelmäßige Tabletteneinnahme gut möglich. Das von der Schilddrüse produzierte L-Thyroxin (T4) ist ein Vorstufenhormon, der Körper kann sich daraus in jeder Zelle das aktive Hormon T3 selbst herstellen. Durch die lange Halbwertszeit von L-Thyroxin von fast einer Woche ist eine stabile Einstellung gut möglich. Besonders bei Kindern in der Entwicklung ist die regelmäßige tägliche Einnahme von L-Thyroxin wichtig, da das Wachstum und die körperliche und geistige Entwicklung von einer ausreichenden Versorgung mit Schilddrüsenhormon abhängen. Das L-Thyroxin muss morgens nüchtern, am besten 20 bis 30 Minuten vor dem Frühstück eingenommen werden (keine weiteren Medikamente gleichzeitig einnehmen). Die empfohlene Dosierung ist gewichtsabhängig und muss in der Kindheit mindestens im Abstand von 6 Monaten am TSH-Wert kontrolliert werden. Ziel ist, das TSH in den Normbereich einzustellen.

**Befund:** Bei der Patientin ist im weiteren Verlauf durch Anpassung der L-Thyroxindosis auf 150 µg pro Tag die Schilddrüsenfunktion gut substituiert, die TSH-Werte lagen

im Verlauf der Jahre zwischen 0,5 und 3,2 mIU/l. Calcitonin und CEA sind nach etwa 6 Jahren verdoppelt, in der Ultraschalldiagnostik von Hals und Bauchregion sowie im MRT des Halses und des Mediastinums, dem mittleren Bereich des Brustraums, kein Hinweis auf Tumorgewebe. Bei den Blutuntersuchungen findet sich kein Hinweis auf Phäochromozytom oder pHPT. Wie schon nach der ersten Untersuchung mitgeteilt, hat die Patientin trotz metastasierendem Tumorleiden eine relativ gute Langzeitprognose.

8 Jahre später ist die Patientin seit einem Jahr verheiratet und möchte jetzt schwanger werden. Sie weiß, dass der Schilddrüsenhormonbedarf in der Schwangerschaft steigt und dass die Dosis des L-Thyroxins in der Regel um 30–50 % erhöht werden muss.

Ihr ist auch bewusst, dass sie an ihre Kinder mit einem statistischen Risiko von 50 % das krankmachende Gen vererben wird. Aber

**Dank der genetischen Untersuchung und der frühzeitigen operativen Schilddrüsenentfernung werden betroffene Kinder aus MEN 2-Familien zukünftig gesünder sein als Betroffene früherer Generationen.**

ihr ist auch klar, dass durch die Verfügbarkeit des Gen-Testes eine Frühdiagnose möglich ist und eine Thyreoidektomie (Schilddrüsenentfernung) im 5. Lebensjahr empfohlen wird und ab dem 8. Lebensjahr eine jährliche Verlaufsuntersuchung bezüglich Phäochromozytom und pHPT durchgeführt werden sollte. Sie selbst schätzt diese Risiken als tragbar ein und möchte sich dadurch nicht von ihrem Kinderwunsch abhalten lassen.

Im Alter von 3 Jahren lassen die Eltern bei der Tochter den Gen-Test durchführen, dieselbe Mutation wie bei der Mutter ist nachweisbar. Im Alter von 5 Jahren wird das Mädchen in einem Zentrum mit Erfahrung bei der Thyreoidektomie (Schilddrüsenentfernung) von Kindern operiert, der Eingriff wird er-

freulich rasch und komplikationslos überstanden. Vor der Operation war der Calcitonin-Wert mit 18pg/ml erhöht, nach der Operation nicht mehr messbar niedrig. Die feingewebliche Untersuchung des Schilddrüsenorgans zeigte eine C-Zell-Hyperplasie (C-Zell-Vermehrung), ein medulläres Schilddrüsenkarzinom hatte sich noch nicht entwickelt. Mit der täglichen Einnahme von 75ug L-Thyroxin entwickelt sich das Mädchen ganz normal, im 6-Monatsabstand wird eine Blutuntersuchung durchgeführt und die L-Thyroxin-Dosis angepasst.

Prof. Dr. med. Karin Frank-Raue  
Endokrinologische  
Gemeinschaftspraxis,  
Molekulargenetisches Labor  
Brückenstraße 21,  
69120 Heidelberg

### Kostenlose Broschüren zur Kinder- und Jugendendokrinologie

Das Netzwerk Hypophysen- und Nebennierenerkrankungen hat eine Vielzahl informativer Broschüren zur Kinder- und Jugendendokrinologie veröffentlicht. Dazu gehören beispielsweise „Wachstumshormonmangel und Wachstumshormontherapie - vom Kind zum Erwachsenen“, „Störungen der Pubertätsentwicklung“, „Kraniopharyngeom“ und „AGS - Adrenogenitales Syndrom“.

Auf unserer Webseite [www.glandula-online.de](http://www.glandula-online.de) stehen die Schriften in der Rubrik „Broschüren“ als kostenlose PDF-Downloads zur Verfügung. Die Druckversionen können Sie kostenfrei bei der Netzwerk-Geschäftsstelle anfordern.



### Ausblicke auf künftige wissenschaftliche Tagungen für Kinderendokrinologen und -Diabetologen

#### 19.–22. September 2013 in Mailand, Italien

9. Gemeinsames Treffen der Pädiatrisch-Endokrinologischen Fachgesellschaften (ESPE, PES, APEG, APPES, ASPAE, JSPE, SLEP)

#### 22.–24. November 2013 in Hannover

8. Gemeinsame Jahrestagung "JA-PED" der DGKED und AGPD