

Informatie voor de
huisarts over

Multiple Endocriene Neoplasie (MEN)



VSOP



Nederlandse Federatie van
Kankerpatiëntenorganisaties



nederlands huisartsen
genootschap

Algemene aandachtspunten bij de begeleiding van patiënten met zeldzame ziekten

Afhankelijk van het ziektebeeld kunnen bepaalde aandachtspunten in het overzicht *niet* of *minder* van toepassing zijn. Verschillende van de hieronder genoemde aandachtspunten zijn vanzelfsprekend, maar voor de volledigheid opgenomen. Het overzicht is voortgekomen uit meningsvormend onderzoek naar de taakopvatting van huisartsen op het gebied van neuromusculaire ziekten* en geschikt gemaakt voor zeldzame ziekten in het algemeen.

Na het stellen van de diagnose

- De patiënt op korte termijn actief benaderen zodra de specialistische diagnose bekend is.
- Zo nodig navragen hoe de aanpak van de huisarts in de fase voorafgaand aan de diagnosestelling door de patiënt en/of de ouders is ervaren; nagaan of iets in die aanpak of de opstelling van de huisarts de arts-patiëntrelatie negatief beïnvloed heeft.
- Toetsen in hoeverre de patiënt en naasten de diagnose verwerkt en geaccepteerd hebben.
- Navragen welke afspraken met de patiënt en/of de ouders gemaakt zijn over een taakverdeling tussen de behandelaars en over de zorgcoördinatie.
- Bespreken met de patiënt en/of de ouders wat van de huisarts verwacht kan worden aan behandeling en begeleiding.

Gedurende de ziekte

- Afspreken met betrokken behandelaars wie hoofdbehandelaar is en het beloop van de ziekte bewaakt.
- Beleid afspreken en blijven afstemmen met hoofdbehandelaar (en overige specialisten).
- Eerste aanspreekpunt zijn voor de patiënt, tenzij anders afgesproken met hoofdbehandelaar.
- Zelf behandelen/begeleiden/verwijzen bij medische klachten of problemen zonder specifieke ziektegebonden risico's, tenzij anders afgesproken met hoofdbehandelaar.
- Kennis hebben van de effecten van de ziekte op gewone aandoeningen zoals longontsteking, blaasontsteking, griep(vaccinatie).
- Bewust zijn van extra ziektegebonden risico's en de patiënt en de betrokkenen daarop attenderen.
- Doorverwijzen naar de juiste hulpverleners bij complicaties.
- Alert zijn op fysieke of emotionele uitputting van de naaste omgeving bij (zwaarder wordende) mantelzorgtaken.
- Signaleren van en anticiperen op niet-medische vragen en problemen ten gevolge van diagnose en ziekte.
- Ondersteunen bij praktische en psychosociale hulpvragen (aanpassingen, voorzieningen).
- Zorgen dat de dienstdoende huisartsen (o.a. de huisartsenpost) bekend zijn met de patiënt en met de speciale kenmerken en omstandigheden die de ziekte met zich meebrengt.
- Anticiperen op vragen rondom het levenseinde.

Rondom het levenseinde

- Bewust zijn van en de patiënt en de betrokkenen attenderen op extra ziektegebonden risico's in deze fase.
- Wensen rond levenseinde tijdig bespreken en alert zijn op mogelijke (latere) veranderingen hierin.
- Zorgen dat de dienstdoende huisartsen (o.a. de huisartsenpost) bekend zijn met de patiënt en met de speciale kenmerken en omstandigheden die de ziekte in deze fase met zich meebrengt.
- Beleid afspreken voor crisissituaties.
- Zo nodig inschakelen van thuiszorg.
- Anticiperen op een eventuele opname in een ziekenhuis, verpleeghuis of hospice, mochten de omstandigheden in de overlijdensfase dit noodzakelijk maken.
- Verlenen van palliatieve zorg/stervensbegeleiding.
- Verlenen van nazorg aan nabestaanden.

* Rapport 'Spierziekten als zeldzame ziekten in de huisartsenpraktijk' 2006 E.C. Eijssens.

Multiple Endocriene Neoplasie (MEN)

Multiple Endocriene Neoplasie (MEN*) is de verzamelnaam voor een aantal zeldzame erfelijke tumorsyndromen van de endocriene organen. Deze worden gekenmerkt door het ontstaan van tumoren in hormoonproducerende organen die zowel benigne als maligne van aard kunnen zijn. De symptomen die daarbij optreden zijn merendeels het gevolg van overproductie van hormonen, lokale druk door tumormassa en metastasen. Op basis van de specifieke genmutatie en de daarbij horende klinische kenmerken, wordt er een onderverdeling gemaakt in *MEN1* en *MEN2*. Dit zijn twee afzonderlijke ziektebeelden, met hun eigen specifieke klinische en genetische kenmerken.

MEN1 kenmerkt zich door neuro-endocriene tumoren van pancreas, duodenum, thymus, bronchus en maag, evenals tumoren van de bijnier, hypofyse en bijnierschilddrievlen.

MEN2 heeft als centraal kenmerk het medullair schildklier carcinoom. *MEN2* omvat 3 subtypes; *MEN2a*, *MEN2b* en *FMTC* (familiaal medullair schildklier carcinoom).

- Bij *MEN2a* is er bij meer dan 90% van de patiënten sprake van een medullair schildklier carcinoom. Daarnaast bestaat er een verhoogde kans op het ontstaan van feochromocytomen en hyperparathyreoïdie.
- Bij *MEN2b* is de kans op een schildklier carcinoom vrijwel 100%. Er treedt geen hyperparathyreoïdie op. Verder onderscheidt *MEN2b* zich doordat patiënten vaak een Marfanoïde lichaamsbouw hebben en er specifieke laesies op de mucosa van onder andere de mond en oogleden ontstaan (geel-witte sessiele noduli). Tevens kunnen er ganglioneuromen in de darm optreden. *MEN2b* manifesteert zich meestal door hardnekkige obstipatie kort na de geboorte. Als dit kenmerk niet optreedt of wordt gemist, zal een schildklier carcinoom voor het 2^e levensjaar het eerste kenmerk zijn.
- Bij *FMTC* is er alleen sprake van medullair schildklier carcinoom.

Alle vormen van MEN erven autosomaal dominant over. De manifestaties ontstaan vaak al op de kinderleeftijd. De typische tumoren gedragen zich vaak anders dan de sporadisch voorkomende varianten; onder andere op het gebied van groeisnelheid, recidieven en reactie op de behandeling. De belangrijkste pijlers in de diagnostiek en behandeling van MEN zijn (vroegtijdig) genetisch onderzoek en intensieve surveillance. Dit is uiteraard alleen mogelijk als bekend is dat MEN al in de familie voorkomt. Voor *MEN2b* is dat meestal niet het geval, dus dan wordt de diagnose gesteld op basis van de kliniek. De behandeling van MEN bestaat grotendeels uit chirurgische resectie van tumoren en/of bedreigde organen.

** Er zijn ook patiënten en professionals die gebruik maken van de schrijfwijze 'M.E.N.' om de afkorting beter tot zijn recht te laten komen. In deze brochure is gekozen voor 'MEN', omdat dit aansluit bij de internationale literatuur.*

ENKELE FEITEN

Vóórkomen

- **Prevalentie** In Nederland zijn er naar schatting 800 MEN-patiënten. De prevalentie is 3-5 per 100.000 inwoners. In een gemiddelde huisartsenpraktijk (omvang 2.500 patiënten) ziet de huisarts gedurende een 30-jarige loopbaan ten hoogste één patiënt. Door het erfelijke aspect zullen er per praktijk soms meerdere patiënten uit één familie zijn.
- **Verdeling** Naar schatting zijn er 350-400 patiënten met *MEN1* en 400-450 met *MEN2* in Nederland. Van de

MEN2-patiënten heeft het merendeel *MEN2a*. Circa 5% heeft *MEN2b* en 10-20% *FMTC*.

- **Geslachtsverdeling** *MEN1* en *MEN2* komen in gelijke mate bij mannen en vrouwen voor.

Erfelijkheid en etiologie

- **Overerving** Alle vormen van MEN erven autosomaal dominant over. Als één van de ouders is aangedaan, bestaat er voor elk kind een kans van 50% het syndroom ook te krijgen.

- **MEN1** Een kiemlijnmutatie in het MEN1-tumorsuppressor-gen op de lange arm van chromosoom 11 veroorzaakt MEN1. Het MEN1-gen produceert het eiwit menine, dat betrokken is bij onder meer de gentranscriptie, maar waarvan de exacte werking nog onbekend is. Bij 75-90% van de MEN1-patiënten kan de specifieke mutatie worden vastgelegd. Er zijn vele verschillende mutaties beschreven in het betreffende gen. Er is vooralsnog geen duidelijke genotype-fenotype relatie. Met andere woorden: op basis van de betreffende mutatie kunnen geen uitspraken worden gedaan over het beloop van de ziekte.
- **MEN2** De meeste gevallen van MEN2 worden veroorzaakt door een mutatie in het RET-proto-oncogen (RET-gen) dat gelegen is op de lange arm van chromosoom 10. Het komt specifiek tot uitdrukking in cellen die zijn ontstaan vanuit de embryologische neurale lijst. Bij meer dan 95% van de MEN2-patiënten kan de specifieke mutatie worden aangetoond.
- **De novo mutaties** Een deel van de gevallen van MEN is het gevolg van een spontane mutatie. De ziekte komt dan niet in voorgaande generaties voor. Kinderen van deze mutatie-dragers hebben wel weer 50% kans om deze mutatie ook te krijgen. Circa 10% van de MEN1-gevallen betreft een de novo-mutatie. Bij MEN2a betreft het hooguit 5% van de gevallen, bij MEN2b maar liefst de helft van de gevallen.
- **Penetrantie** Vrijwel iedereen met een MEN1-mutatie ontwikkelt uiteindelijk klinische symptomen van MEN1. Voor MEN2a geldt dat circa 90-100% van de personen met de specifieke mutatie symptomen ontwikkelt, voor MEN2b is dit 100%.

Diagnose

• Klinische diagnose

- **MEN1** Er is sprake van MEN1 wanneer een patiënt drie of meer endocriene tumoren of hyperplasie heeft die passen binnen het MEN1-syndroom. Tevens kan de klinische diagnose MEN1 worden gesteld wanneer een patiënt één endocriene tumor en een eerstegraads familielid met MEN1 heeft.
- **MEN2a** MEN2a manifesteert zich meestal door het optreden van een medullair schildklier carcinoom. Ook de combinatie van een medullair schildklier carcinoom, feochromocytoom en bijschildkliertumoren bij een patiënt of binnen een familie leidt tot de klinische diagnose van het MEN2a syndroom.
- **MEN2b** De klinische diagnose MEN2b wordt gesteld bij de combinatie van een medullair schildklier carcinoom, typische neuromen, en een Marfanoïde lichaamsbouw. Pathologisch anatomisch onderzoek van de neuromen kan bij MEN2b de diagnose bevestigen.
- **FMTc** In het geval van een vermoeden van FMTc, gelden strikte criteria voor de diagnose. Op dit moment wordt FMTc beschouwd als een MEN2a met een lager risico op feochromocytoom of hyperparathyreoïdie. Bij elk medullair schildklier carcinoom (ongeacht de leeftijd) dient onderzoek naar een RET-mutatie te worden gedaan.

- **Genetische diagnose** Nadat klinisch de diagnose MEN wordt gesteld, zal DNA-onderzoek worden ingezet, ter bevestiging van de diagnose en voor de bepaling van de exacte mutatie in het MEN1-gen of RET-gen. Als het de eerste persoon in een familie betreft, zullen de mogelijke genen, c.q. het betreffende gen in zijn geheel worden onderzocht. Vervolgens kan dan gerichte DNA-diagnostiek plaatsvinden bij de andere familieleden, die mogelijk ook mutatiedrager zijn. Voor MEN1 wordt ook mutatie-onderzoek ingezet wanneer één van de volgende criteria aanwezig is:

- de patiënt is jonger dan 35 jaar en heeft een typische MEN1-tumor;
- er zijn meerdere MEN1-tumoren in hetzelfde orgaan;
- de patiënt heeft twee typische MEN1-tumoren;
- de patiënt heeft een aan MEN1 gerelateerde tumor, in combinatie met een positieve familie-anamnese voor aan MEN1 gerelateerde tumoren.

DNA-onderzoek naar MEN2 is geïndiceerd bij medullair schildklier carcinoom, ongeacht de leeftijd van voorkomen, en bij meerdere manifestaties van MEN2 bij een patiënt of in de familie.

Beloop

- **MEN1** MEN1 kan op alle leeftijden voorkomen, ook al op de kinderleeftijd. Op 20-jarige leeftijd heeft 50% van de patiënten een kenmerk van de ziekte. Op 40-jarige leeftijd is de ziekte bij 95% van de patiënten tot uiting gekomen. Er bestaat een grote variatie in de uitingsvorm van de ziekte, zowel tussen als binnen families. Er is geen vaste volgorde van symptomen. Alle typische MEN1-tumoren kunnen een eerste kenmerk van de ziekte zijn, hoewel primaire hyperparathyreoïdie relatief vaak de eerste manifestatie is. De gemiddelde levensverwachting van MEN1-patiënten is significant lager dan in de algemene populatie. Ongeveer een derde van de patiënten overlijdt ten gevolge van een MEN1-geassocieerde neuro-endocriene tumor.
- **MEN2a** Vrijwel alle patiënten met MEN2a ontwikkelen een medullair schildklier carcinoom. Als de patiënt hier niet regelmatig op wordt gecontroleerd, ontdekt men het schildklier carcinoom meestal in een vergevorderd stadium tussen 40- en 50-jarige leeftijd. De helft van de patiënten krijgt een feochromocytoom en 20% krijgt een bijschildklieradenoom of -hyperplasie. Hyperparathyreoïdie ontstaat meestal na het 30^e levensjaar.
- **MEN2b** Over het algemeen manifesteert een medullair schildklier carcinoom bij MEN2b-patiënten zich tijdens het eerste levensjaar. Het eerste symptoom is echter meestal hardnekkige obstipatie kort na de geboorte.
- **Prognose** De levensverwachting bij MEN wordt voornamelijk beïnvloed door het al of niet metastaseren van de tumoren die optreden. Er zijn aanwijzingen dat een vroege genetische diagnose, met vervolgens vroegdiagnostiek van tumoren, leidt tot een betere levensverwachting.

Overzicht

In onderstaande tabel wordt een overzicht gegeven van de verschillende MEN-subtypen en de symptomen die er bij kunnen optreden. De genoemde percentages verwijzen naar het deel van de patiënten (met het betreffende MEN-type) dat het symptoom zal ontwikkelen.

Kenmerken	MEN1	MEN2		
		MEN2a	MEN2b	FMTC*
Neuro-endocriene tumoren van duodenum en pancreas: - niet producerende tumor - insulinoom - gastrinoom - glucagonoom (zeldzaam)	30-80%	-	-	-
Carcinoïdtumoren van maag, thymus of bronchus	10%	-	-	-
Hypofyse adenomen: - niet producerende tumor - prolactinoom	± 40%	-	-	-
Hyperplasie of adenomen van bij schildklieren	>90%	20-30%	zeer zeldzaam	-
Medullair schildklier carcinoom	-	95%	100%	100%
Feochromocytoom	-	50%	>50%	-
Hyperplasie of adenomen van bij nierschors	15%	-	-	-
Marfanoïde lichaamsbouw	-	-	+	-
Neuromen van mucosa (ganglioneuromatose): - ogen - mond - gastro-intestinaal	-	-	100%	-
Overige	- Viscerale en cutane lipomen - Angiofibromen en bindweefselgezwellen van het gezicht - Meningeomen	- Cutane lichen amyloïdosis	- Hypertonie musculatuur	

* Bij FMTC is het medullair schildklier carcinoom het enige symptoom. Het wordt tegenwoordig ook gezien als variant van MEN2a met een lagere penetrantie. Dit laatste houdt in dat ook periodiek onderzoek naar feochromocytoom en bij schildklieradenoom is geïndiceerd.

Algemeen

- **Morbiditeit** Hoewel een aantal tumoren bij MEN benigne is, kan er sprake zijn van ernstige morbiditeit als gevolg van de overproductie van hormonen en maligne ontaarding van endocriene tumoren.
- **Noodzaak screening** De klinische symptomen zijn variabel en vaak niet heel uitgesproken. Screening op de tumoren die kunnen optreden, is daarom noodzakelijk. Veel benigne tumoren kunnen na verloop van tijd maligne ontaarden en moeten daarom, ook als ze geen klachten geven, nauwkeurig worden gevolgd.

MEN1

- **Algemeen** De meeste tumoren bij MEN1 zijn benigne, maar vooral de tumoren van de pancreas, thymus, bronchus en gastro-intestinale tumoren hebben de neiging om maligne te ontaarden. Maligniteiten van pancreas, duodenum, thymus en bronchus zijn de belangrijkste MEN1-geassocieerde doodsoorzaak.
- **Hyperplasie bij schildklieren** Symptomen ten gevolge van hyperparathyreoïdie komen het meest en vaak ook als eerste voor bij MEN1. Dit resulteert in een ontregeling van de normale calciumbalans in het bloed. De klachten die hierbij kunnen optreden zijn: dorst, polydipsie en polyurie, misselijkheid, obstipatie, algehele zwakte, depressie, verwardheid en vermoeidheid. Op de lange termijn kunnen osteoporose, nierstenen en hypertensie ontstaan. Bij veel patiënten lijken er geen duidelijke symptomen van hyperparathyreoïdie te zijn, concrete navraag hiervan is dan noodzakelijk. (Zie Aandachtspunten voor de huisarts, Medische aspecten).
- **Pancreas- en duodenumtumoren** Ongeveer de helft van de MEN1-patiënten krijgt gedurende hun leven een neuro-endocriene tumor van de pancreas of het duodenum. Deze tumoren zijn vaak niet hormoonproducerend en leiden meestal niet tot klachten. Als er wel sprake is van hormoonproductie betreft het vaak gastrine-producerende tumoren (*gastrinomen*). De hypersecretie van gastrine leidt tot een excessieve zuursecretie van de maag, ook wel het Zollinger-Elison-syndroom genoemd. De toegenomen zuurproductie veroorzaakt maagulcera en kan tot diarree leiden. Ook komen tumoren van de eilandjes van Langerhans voor (*insulinomen*). Deze produceren insuline met als gevolg hypoglycaemieën. Zeldzaam zijn de glucagonproducerende tumoren (*glucagonomen*). Neuro-endocriene tumoren van pancreas en duodenum zijn de belangrijkste MEN1-gerelateerde doodsoorzaak.
- **Hypofysetumoren** Het merendeel van de tumoren van de hypofyse bij MEN1 zijn niet hormoonproducerend. Als er wel sprake is van hormoonproducerende tumoren, dan betreft dat vaak *prolactinomen*. Deze scheiden te veel

prolactine uit waardoor galactorroe ontstaat en de uitscheiding van gonadotrofines (LH, FSH) wordt onderdrukt. Dit resulteert in een tekort aan geslachtshormonen, wat zich kan uiten in impotentie, menstruatiestoornissen, infertiliteit en ook osteoporose. Circa 25% van de hypofysetumoren (inclusief de prolactinomen) produceren groeihormoon, wat kan leiden tot acromegalie. Dit uit zich in groei van handen en voeten (niet meer passen van schoenen en ringen) en grover worden van de gelaatstreken. Bijkomende symptomen kunnen vermoeidheid, slaapstoornissen, overmatig transpireren en een vette huid zijn. Hypofysetumoren kunnen, door verdrukking van het normale hypofyseweefsel en de hypofysesteel, hypopituitarisme veroorzaken. Door compressie van het chiasma opticum kunnen visusafwijkingen ontstaan.

- **Bijnieradenomen** Bij een minderheid van de MEN1-patiënten komen adenomen en adenomateuze hyperplasie van de bijnieren voor. Deze hebben over het algemeen geen invloed op de hormoonuitscheiding, hoewel een overproductie van cortisol kan voorkomen bij bijnieradenomen (syndroom van Cushing). Dit kan leiden tot gewichtstoename, een rood opgeblazen gelaat (vollemaansgezicht), hypertensie, diabetes, osteoporose, vermoeidheid en depressie. De bijnieradenomen moeten overigens niet worden verward met de feochromocytomen die bij MEN2 voorkomen.
- **Carcinoïdtumoren** In de maag, bronchus en thymus bevinden zich hormoonproducerende cellen. Hieruit kunnen neuro-endocriene tumoren ontstaan, die carcinoïdtumoren worden genoemd. Deze tumoren kunnen maligne ontaarden en hormonen produceren. Klachten die kunnen optreden zijn darmkrampen, diarree, vermoeidheid, flushing en ademhalingsstoornissen. Op langere termijn kan verbindweefseling optreden in diverse organen (o.a. stenose van hartkleppen en stugger worden van peritoneum) als gevolg van de verhoogde hormoonproductie. Ook kunnen klachten optreden ten gevolge van de massawerking van de tumor zelf. Metastasen ontstaan vaak als eerste in de lever. Maligne neuro-endocriene tumoren vertegenwoordigen een belangrijke deel van de MEN1-gerelateerde sterfte.
- **Huidafwijkingen** Zowel lipomen, angiofibromen als collagenomen kunnen voorkomen. Deze kunnen cosmetisch bezwaarlijk zijn.

MEN2

- **Medullair schildkliercarcinoom** Het centrale kenmerk van MEN2 is het medullair schildkliercarcinoom, voorafgegaan door hyperplasie van de C-cellen in de schildklier (ook wel parafollikelcellen genoemd). De C-cellen produceren calcitonine (het schildkliercarcinoom T4

wordt geproduceerd in de follikelcellen). Vaak is het medullair schildklier carcinoom bilateraal en multicentrisch. Het groeit over het algemeen langzaam en openbaart zich meestal als een pijnloos knobbeltje of met pijn in de hals. Soms zijn er slikklachten, heesheid of kortademigheid als er sprake is van compressie door de tumor. Patiënten kunnen diarree hebben ten gevolge van het verhoogde calcitonine, dit is over het algemeen een slecht prognostisch teken.

Het medullair schildklier carcinoom metastaseert naar regionale lymfeklieren, lever, longen en botten.

Bij MEN2b treedt het medullair schildklier carcinoom op zeer jonge leeftijd (vaak al in het eerste levensjaar) op. Het kent vaak een agressiever beloop dan bij MEN2a. Bij FMTC is het medullair schildklier carcinoom het enige symptoom. Na chirurgische resectie (inclusief lokale lymfeklieren) treedt bij 50% van de patiënten een recidief op.

- **Hyperplasie bij schildklieren (MEN2a)** Bij ongeveer 20% van de patiënten met MEN2a ontstaat een primaire hyperparathyreoïdie. De symptomen zijn meestal mild en een groot deel van de patiënten ervaart geen klachten. Zie voor een beschrijving de paragraaf bij MEN1.
- **Cutane lichen amyloïdosis (MEN 2a)** Bij een klein deel van de families met MEN2a komen lokale jeukende huidafwijkingen (papels of plaques) voor op de bovenkant van de rug.
- **Feochromocytoom (MEN2a en MEN2b)** In ongeveer de helft van de gevallen van MEN2a en MEN2b komt een feochromocytoom voor (waarvan circa 70% bilateraal). Deze zijn vrijwel altijd benigne. Hypertensie, overmatig transpireren, hartkloppingen en/of angstgevoelens kunnen het gevolg zijn, zowel aanvalsgewijs als continu.

Er zijn echter ook veel patiënten die in het geheel geen klachten ervaren. Hoewel feochromocytomen zelden metastaseren, kunnen de gevolgen ernstig zijn, vanwege moeilijk behandelbare hypertensie en hypertensieve crises tijdens anesthesie.

- **Marfanoïde lichaamsbouw (MEN2b)** Driekwart van de mensen met MEN2b heeft een lichaamsbouw zoals die ook gezien wordt bij het syndroom van Marfan. Men is lang en smal en ook het gezicht is lang. Daarnaast komen de volgende kenmerken voor: hoog gehemelte, pectus excavatum, holvoeten, kyphoscoliose/lordose en soms spieratrofie.
- **Neuromen van de mucosa (MEN2b)** Bij MEN2b ontwikkelen zich bij alle patiënten op de kinderleeftijd benigne tumoren in de submucosa van diverse organen. Meestal betreft het veel geel-witte, pijnloze, sessiele noduli op het gehemelte, de lippen en de tong. Door het grote aantal laesies kunnen de lippen groter worden en naar voren steken. Vergelijkbare laesies kunnen voorkomen op de conjunctivae en de oogleden en op de submucosa van neus en pharynx. Ten gevolge hiervan kan een ectropion ontstaan.
- **Intestinale ganglioneuromen (MEN2b)** Bij diffuse ganglioneuromatose is er sprake van ongebreidelde groei van ganglioncellen, Schwanncellen en zenuwvezels. Het komt vooral voor in het ileum, het colon en de appendix en treedt op bij circa 40% van de MEN2b-patiënten. Het veroorzaakt gastro-intestinale klachten zoals buikpijn, chronische obstipatie of diarree. Bij kinderen kan er sprake zijn van 'failure-to-thrive'. Op Hirschsprung gelijkende klachten zoals obstipatie, spugen en slecht drinken kunnen de eerste manifestatie zijn.

Algemeen

- **Multidisciplinaire behandeling** De behandeling van MEN-patiënten moet multidisciplinair worden vormgegeven. Betrokken specialisten zijn de internist-endocrinoloog, klinisch geneticus, endocrinologisch chirurg, neurochirurg, radioloog, nucleair geneeskundige en de kinderarts/kinderchirurg.
- **Operaties** Bij MEN2-patiënten moet voorafgaand aan eventuele operaties overleg plaatsvinden met de anesthesist in verband met de mogelijke aanwezigheid van een feochromocytoom.
- **Zorgcoördinatie** De zorgcoördinatie ligt in handen van de behandelend internist-endocrinoloog of kinderarts-endocrinoloog.
- **Diagnostiek** Vroegtijdige genetische diagnostiek en periodieke screening zorgen voor een afname van de morbiditeit en mortaliteit bij MEN-patiënten. Zie voor genetische diagnostiek de paragraaf Erfelijkheidsvoorlichting en zwangerschap.

Surveillance MEN1

- **Mutatiedragers** Om vroegtijdig tumoren op te sporen, worden MEN1-patiënten en bewezen mutatie dragers gescreend volgens een vast programma. Deze screening wordt uitgevoerd door de behandelend internist-endocrinoloog of kinderarts en bestaat uit:
 - één tot twee keer per jaar anamnese en lichamelijk onderzoek, vanaf 5-jarige leeftijd;
 - één tot twee keer per jaar uitgebreid laboratoriumonderzoek, vanaf 5-jarige leeftijd;
 - elke 2-3 jaar beeldvormend onderzoek (vanaf 15 jaar):
 - MRI- of CT-scan van de bovenbuik;
 - MRI-scan van de hypofyse;
 - CT-scan van de thorax.
- **Patiënten** Zodra iemand een manifestatie heeft van MEN1, zal de follow-up worden geïntensiveerd om zo het beloop van de specifieke tumor of hyperplasie te kunnen volgen en tijdig te kunnen ingrijpen bij complicaties.
- **Postoperatieve surveillance** Na operaties moet de screening in de meeste gevallen geïntensiveerd worden voortgezet. Veel van de MEN1-tumoren recidiveren regelmatig.
- **Potentiële mutatie dragers** Mensen die op basis van een familie-anamnese mogelijk de mutatie hebben, maar bij wie (nog) geen genetisch onderzoek is gedaan, worden op dezelfde wijze gescreend als bewezen mutatie dragers.

Behandeling MEN1

- **Hyperplasie bijschildklieren** Chirurgie is de behandeling van eerste keuze bij hyperparathyreoïdie. Er bestaat een voorkeur om een subtotaal parathyreoïdectomie met

- cervicale thymectomie te doen. Van de vier bijschildklieren worden er drie tot drie-en-een-half verwijderd. Recidieven komen regelmatig voor en een tweede operatie is dan noodzakelijk. Als alle vier de bijschildklieren worden verwijderd, vindt er meestal een transplantatie van een klein deel van een bijschildklier naar de arm of naar een spier in de hals plaats, om zo de hormoonproductie in stand te houden. Transplantatie naar elders vindt plaats omdat de bijschildklier dan bij een recidief beter benaderbaar is. Wanneer het niet lukt om een deel van de bijschildklieren te behouden, zal suppletie van vitamine D en calcium nodig zijn. Bij patiënten met een beperkte levensverwachting of wanneer een (re-)operatie niet mogelijk is, kan er voor medicamenteuze behandeling worden gekozen. Er wordt dan behandeld met een calcimimeticum.
- **Pancreas- en duodenumtumoren** Zo mogelijk worden pancreas- en duodenumtumoren operatief verwijderd; chirurgische resectie is de enige curatieve optie. Het is van belang om zo veel mogelijk pancreasweefsel te behouden, dit brengt echter het risico met zich mee op recidieven in de toekomst. Het tijdstip en de wijze waarop de operatie gebeurt, is afhankelijk van de individuele patiënt en de specifieke kenmerken van de tumor. Dit gebeurt bij voorkeur alleen na multidisciplinair overleg en in een centrum met voldoende expertise. Zo moeten insulinenomen altijd direct worden geopereerd en moet bij gastrinomen meestal ook een duodenectomie worden uitgevoerd. In afwachting van een operatieve ingreep kan het noodzakelijk zijn de overproductie van hormonen tegen te gaan met behulp van medicatie.
 - **Hypofysetumoren** De behandeling van hypofysetumoren is afhankelijk van het specifieke hormoon dat wordt geproduceerd. Vaak kan worden volstaan met 'watchfull waiting' en medicamenteuze therapie. Prolactinomen worden in eerste instantie behandeld met dopamine-agonisten. Druk op de nervus opticus of de ziekte van Cushing zijn vrijwel altijd reden tot operatief ingrijpen. Adjuvante radiotherapie of medicatie worden soms toegepast.
 - **Bijnieradenomen** Bij asymptomatische adenomen of hyperplasie van de bijnieren kan een afwachtend beleid worden gevoerd. Bij snelle groei of bij hormoonproductie kan operatief ingrijpen noodzakelijk zijn.
 - **Neuro-endocriene tumoren** Zo mogelijk worden neuro-endocriene tumoren van thymus, bronchus of maag operatief verwijderd. Na operatieve behandeling is soms aanvullende therapie in de vorm van radio- of chemotherapie noodzakelijk. Tijdens de subtotaal parathyreoïdectomie wordt preventief een deel van de

thymus verwijderd. Dit geeft echter geen garantie op het uitblijven van neuro-endocriene thymustumoren in de toekomst.

- **Metastasen van neuro-endocriene tumoren** Voor levermetastasen is chirurgie de enige curatieve behandelingsoptie (uitgaande van afwezigheid van extra-hepatische tumoren). Somatostatine analogen en interferon-alfa kunnen worden ingezet vanwege hun anti-proliferatieve eigenschappen, als er geen curatieve behandeling mogelijk is. Dit kan de ziekte stabiliseren of zelfs leiden tot een gedeeltelijke remissie.

Surveillance MEN2

- **Mutatiedragers** MEN2-patiënten en bewezen mutatie-dragers moeten levenslang worden gescreend op het ontstaan of recidiveren van specifieke tumoren. Nadat de schildklier profylactisch is verwijderd, wordt er gescreend op een recidief of metastase. Aanvankelijk is de screening halfjaarlijks, later kan het interval bij asymptomatische patiënten worden verlaagd naar jaarlijks. Deze screening wordt uitgevoerd door de behandelend internist-endocrinoloog of kinderarts-endocrinoloog en bestaat uit:
 - laboratoriumonderzoek (onderzoek naar feochromocytoom vanaf 5-jarige leeftijd en naar hyperparathyreodie vanaf 10-jarige leeftijd);
 - bij afwijkende laboratoriumwaarden kan beeldvormend onderzoek noodzakelijk zijn.
- **Potentiële mutatie-dragers** Mensen die op basis van een familie-anamnese mogelijk de mutatie hebben, maar bij wie (nog) geen genetisch onderzoek is gedaan, worden op dezelfde wijze gescreend als bewezen mutatie-dragers.
- **Postoperatieve surveillance** Ook na (profylactische) operaties moet screening in de meeste gevallen worden voortgezet. Een medullair schildkliercarcinoom kan recidiveren en er kunnen nieuwe feochromocytomen ontstaan in het achtergebleven bijnierweefsel.

Behandeling MEN2

- **Medullair schildkliercarcinoom** Bij patiënten waar bij mutatie-onderzoek blijkt dat zij een MEN2-gerelateerde mutatie in het RET-gen hebben, wordt een profylactische thyreoïdectomie uitgevoerd. Zo nodig worden daarbij ook de cervicale en bilaterale lymfeklieren verwijderd. Soms wordt de schildklier op zeer jonge leeftijd verwijderd, omdat bij specifieke mutaties al bij heel jonge kinderen een gemetastaseerd carcinoom kan optreden. Als de profylactische operatie tijdig wordt uitgevoerd, kan lymfeklierdissectie meestal achterwege blijven. Vanwege de specifieke deskundigheid vindt deze operatie alleen plaats in een centrum met voldoende expertise. Vervolgens is levenslange suppletie van schildklierhormoon noodzakelijk. Ook na de operatie zal één tot twee keer per jaar het calcitoninegehalte worden bepaald om te controleren of er geen parafollikelcellen zijn achtergebleven.

- **Hyperplasie bijschildklieren** Als er al sprake is van hyperplasie van de bijschildklieren op het moment dat de thyreoïdectomie wordt uitgevoerd, worden deze eveneens verwijderd. Bij patiënten met MEN2a kan vaak volstaan worden met het verwijderen van alleen de afwijkende bijschildklieren, om langdurige curatie te bereiken.
- **Feochromocytoom** In het geval van een feochromocytoom vindt een unilaterale laparoscopische resectie van de bijnier plaats. Als de tumor klein is en er geen technische bezwaren zijn, dan wordt de bijnier bij voorkeur partieel verwijderd om de bijnierfunctie zo lang mogelijk te sparen. Als beide bijnieren zijn aangedaan zal een bilaterale adrenalectomie worden uitgevoerd. Substitutie van mineralo- en glucocorticoïden (aldosteron en cortisol) is noodzakelijk als beide bijnieren zijn verwijderd. Bij stressvolle situaties kan dan een acuut levensbedreigende Addisoncrisis dreigen. Patiënten en hun artsen dienen hier zeer alert op te zijn en er zal tijdig een stress-dosis hydrocortison moeten worden toegediend. (Voor meer informatie over de Addisoncrisis, zie de brochure Bijnierziekten uit deze reeks te downloaden via www.nhg.org of www.vsop.nl).
- **Neuromen van de mucosa (MEN2b)** De mucosale neuromen zijn asymptomatisch en self-limiting. Chirurgische verwijdering kan noodzakelijk zijn bij esthetische bezwaren, ectropion of het steeds weer kapot gaan van de laesies.
- **Intestinale ganglioneuromatose (MEN2b)** Afhankelijk van de ernst van de motiliteitsproblemen kan het soms nodig zijn om de darm partieel te verwijderen.

ERFELIJKHEIDSVOORLICHTING EN ZWANGERSCHAP

Ethiek

- **Zelfbeschikkingsrecht** Elke patiënt heeft zelfbeschikkingsrecht. Daarom moet worden geaccepteerd dat iemand niet wil laten onderzoeken of hij/zij mutatie-dragers is. Dit kan echter wel gevolgen hebben voor familieleden, die hierdoor wellicht ook niet te weten komen dat zij het risico lopen mutatie-dragers te zijn.
- **Informereren familieleden** Gezien de Nederlandse privacywetgeving is het klinisch genetici/consulenten niet toegestaan rechtstreeks familieleden te informeren over de gevonden mutatie. Echter, de patiënt kan onder begeleiding van, en met behulp van door de klinisch geneticus opgestelde familiebrieven, zijn/haar familieleden informeren. De patiënt moet worden gewezen op het belang voor de familieleden en de morele verantwoordelijkheid hen te informeren.

Diagnostiek bij familieleden

- **Klinisch geneticus** Na het stellen van de klinische diagnose wordt aangeraden een klinisch geneticus te consulteren. Deze zal de patiënt en familieleden voorlichten en adviseren bij de afweging om DNA-onderzoek te verrichten. Na het vaststellen van een pathogene mutatie bij een patiënt, kan indien mogelijk, de parentale herkomst worden bepaald en kunnen vervolgens ook familieleden worden getest op deze specifieke mutatie.
- **Presymptomatisch genetisch onderzoek** Door vroegtijdig mutatie-onderzoek te doen bij personen die mogelijk belast zijn met MEN, kunnen patiënten al worden geïdentificeerd voordat er symptomen optreden. Er kan dan tijdig een surveillance-programma worden gestart of behandeling worden ingesteld.
- **Leeftijd** Voor MEN1 wordt mutatie-onderzoek gedaan vanaf de leeftijd van 5 jaar. Voor MEN2 wordt, afhankelijk van het type van de mutatie, mutatie-onderzoek gedaan vóór de leeftijd waarop een profylactische thyreoïdectomie wordt verricht (MEN2a vanaf 2^e levensjaar en MEN2b vanaf 6 maanden). Over het algemeen wordt pre-symptomatisch DNA-onderzoek pas verricht op de volwassen leeftijd. Volgens de WGBO kan iemand om pre-symptomatisch DNA-onderzoek naar behandelbare aandoeningen vragen vanaf 16-jarige leeftijd, omdat dan verwacht mag worden dat iemand autonoom in staat is deze afweging te maken. Aangezien bij MEN eerder moet worden ingegrepen, kunnen de ouders vanuit het ouderlijk gezag vragen om DNA-onderzoek. Bij kinderen in de leeftijd tussen 12 en 16 jaar worden zowel de ouders als het kind betrokken bij de overweging om onderzoek te laten doen. In beginsel is van beide toestemming nodig maar als er verschil van mening is, zal de wens van het kind worden gehonoreerd.
- **Counseling** De wetenschap drager te zijn van de mutatie is belastend. Goede genetische counseling en screening op mogelijke psychosociale problematiek is daarom van groot belang voorafgaand aan een eventueel DNA-onderzoek.
- **Niet-dragers** Familieleden die niet zijn aangedaan, moeten beseffen dat zij weliswaar geen verhoogd risico hebben op MEN-tumoren, maar wel het normale bevolkingsrisico op kanker en chronische ziekten hebben. Afwezigheid van de familiale MEN-mutatie sluit het krijgen van tumoren of endocriene ziekten niet uit.

Kinderwens/prenatale diagnostiek

- **Keuze** Keuzes rondom het krijgen van kinderen worden niet alleen ingegeven door het risico dat het kind is aangedaan maar ook in de wetenschap dat één van de ouders een grote kans heeft op het ontwikkelen van tumoren.
- **Kinderwens en reproductieve opties** Bij een kinderwens wordt de patiënt geadviseerd zich te laten

voorlichten/adviseren. De klinisch geneticus kan informeren over de mogelijke handelingsopties die er zijn om de aandoening bij een (volgend) kind vast te stellen en/of te voorkomen. Eventueel kan men prenataal onderzoek laten uitvoeren (zie Consultatie en verwijzing). Ouders hebben diverse mogelijkheden. Zij zullen zelf een, voor hen passende, keuze moeten maken.

Een klinisch geneticus (en/of genetisch consultant) kan hulp bieden bij het nemen van een besluit. De opties zijn:

- natuurlijke zwangerschap met 50% risico dat het kind is aangedaan;
- prenatale diagnostiek met zwangerschapsafbreking bij een aangedaan kind;
- preïmplantatie genetische diagnostiek (PGD);
- ei-/zaadceldonatie;
- adoptie;
- kinderloos blijven.

• Preïmplantatie genetische diagnostiek (PGD)

Wanneer wordt overwogen om via PGD zwanger te worden, kan worden verwezen naar de klinisch geneticus voor een voorlichtings-/adviesgesprek (zie Consultatie en verwijzing). Met een IVF-procedure worden embryo's verkregen. Voor terugplaatsing van de embryo's worden enkele cellen van een embryo afgenomen en onderzocht op de bekende mutatie. Eén of twee niet aangedane embryo's worden in de baarmoeder teruggeplaatst.

- **Rol van de huisarts** Juist voor de huisarts is een rol weggelegd bij de voorlichting over prenatale diagnostiek en PGD. Er is een aantal mensen dat afziet van kinderen, vanwege de angst om de mutatie door te geven. Wellicht ligt hieraan ten grondslag dat ze onvoldoende op de hoogte zijn van de mogelijkheden. De huisarts kan wijzen op de mogelijkheid om hierover advies van een klinisch geneticus te vragen.
- **Fertiliteit** De vruchtbaarheid van MEN1-patiënten kan zijn verminderd door de aanwezigheid van hypofysetumoren, waardoor de gonadotrope as niet meer (voldoende) functioneert.

Zwangerschap

- **Algemeen** Voorafgaand aan de zwangerschap, is het van belang om tumoren die er reeds zijn in kaart te brengen. Het is raadzaam om in overleg met de internist-endocrinoloog de zwangerschapswens en timing van de zwangerschap te bespreken. Het risico bestaat dat de (eerste) symptomen van tumoren worden toegeschreven aan de zwangerschap, zowel door de patiënte als de zorgverlener. Het is daarom van belang alert te blijven en bij klachten steeds weer de mogelijkheid van een tumor (c.q. maligniteit) te overwegen. Bij een onverwachte zwangerschap moet overleg met de hoofdbehandelaar plaatsvinden over het te voeren beleid.
- **Feochromocytoom** De stress van zwangerschap en bevalling bij patiënten met een feochromocytoom kunnen leiden tot gevaarlijke hypertensie. Vóór de

zwangerschap moeten vrouwen met MEN2 worden gecontroleerd op de aanwezigheid van een feochromocytoom als dit niet recent is gedaan.

- **Medicatie** MEN-patiënten gebruiken vaak medicatie (thyreomimetica, mineralo- en glucocorticoïden, calcium, vitamine D) tijdens de zwangerschap en de borstvoeding. Omdat deze medicatie vaak noodzakelijk is om te overleven, moet die te allen tijde worden voortgezet. Er moet een zorgvuldige afweging worden gemaakt of de dosering van de medicatie tijdens de zwangerschap moet worden aangepast in verband met de veiligheid van de moeder en die van het ongeboren kind. Overleg met en begeleiding door de internist-endocrinoloog is noodzakelijk.
- **Zwangerschap** Tijdens de zwangerschap vinden er in principe geen beeldvormende onderzoeken plaats. Wel wordt de dosering van de medicatie voor substitutie van schildklier-, bij schildklier- en bij nierfunctie nauwgezet gecontroleerd.

AANDACHTSPUNTEN VOOR DE HUISARTS

Alarmsymptomen MEN1

- **Maagklachten** Bij het ontstaan van maagklachten bij een patiënt met MEN1 moet de huisarts alert zijn. Dit kan worden veroorzaakt door autonome gastrinproductie, vanuit een neuro-endocriene tumor in het duodenum of pancreas, leidend tot een mogelijk Zollinger Ellison syndroom.
- **Gezichtsvelduitval** Bij MEN1-patiënten moet men bij gezichtsvelduitval bedacht zijn op compressie van het chiasma opticum door een hypofysetumor.

Alarmsymptomen MEN2

- **Stress na bilaterale adrenalectomie** Als de bijniere zijn verwijderd, moet de patiënt in een stress situatie de dosis van de glucocorticoïden verdubbelen of verdrievoudigen. Voorbeelden van zulke situaties zijn: examens, tand- of kiesextractie, koorts etc. Als er geen mogelijkheid is voor orale inname van de cortisol-medicatie moet die - met spoed - intramusculair of intraveneus toegediend worden, vanwege een dreigende Addisoncrisis. Daarna moet de patiënt in het ziekenhuis worden opgenomen voor intraveneuze toediening van cortisolmedicatie (voor meer informatie hierover zie de brochure Bijnierziekten uit deze reeks, te downloaden via www.nhg.org of www.vsop.nl).
- **Hypertensie** Hypertensie is altijd reden om bij MEN2-patiënten nader onderzoek naar een feochromocytoom te laten doen.

Algemeen

- **Ernst** MEN is een ongeneeslijke ziekte die kan leiden tot een carcinoom. Een uiting van MEN kan chirurgisch

worden verwijderd maar een recidief of nieuwe manifestaties van de ziekte zullen vrijwel zeker optreden.

- **Rollen** Een persoon gediagnosticeerd met MEN kan verschillende rollen (tegelijk) vervullen:
 - gezond persoon met de continue dreiging ziek te worden;
 - patiënt met bekende afwijkingen die worden afgewacht en die maligne kunnen ontaarden;
 - ouder van een (mogelijk) aangedaan kind;
 - naaste van (meerdere) zieke familieleden t.g.v. MEN;
 - naaste van (meerdere) familieleden die zijn overleden t.g.v. MEN;
 - zelf (kanker-)patiënt zijn.
- **Signalerende rol** De huisarts heeft vaak frequent en langdurig contact met zijn/haar patiënten. Dit is een groot voordeel bij het opmerken van lichamelijke of psychische veranderingen die kunnen duiden op een tumor. Dit geldt in het bijzonder voor kinderen omdat zij relatief vaak op het spreekuur verschijnen. Bij kinderen uit MEN-families waar (nog) geen mutatie-analyse is gedaan, wordt van de huisarts extra aandacht gevraagd, omdat ook zij gepredisponeerd kunnen zijn om op jonge leeftijd tumoren te ontwikkelen. In tegenstelling tot menig chronisch zieke, kunnen mutatiedragers asymptomatisch/gezond zijn. Dit brengt voor de huisarts het risico met zich mee de ernst van het ziektebeeld te onderschatten. De huisarts zal, bij een niet-pluis gevoel en een vermoeden van MEN, tijdig verwijzen naar een gespecialiseerd academisch centrum.
- **Collegiaal contact** De hoofdbehandelaar is het aanspreekpunt voor de huisarts bij intercurrente problemen en/of het vermoeden van nieuwe tumoren bij een MEN-patiënt. Met de hoofdbehandelaar kunnen afspraken worden gemaakt welke zorg door de huisarts kan worden geleverd en wat in specialistische handen dient te gebeuren. Door de voortdurende ontwikkelingen in de diagnostiek en behandeling van MEN, waar de huisarts veelal niet van op de hoogte is, is het sterk aan te raden bij twijfel altijd te overleggen met de hoofdbehandelaar.
- **Screening** De huisarts kan een zeer belangrijke en actieve rol op zich nemen in het attenderen van de patiënt op de noodzaak van regelmatige screening.
- **Patiëntdeskundigheid** MEN-patiënten zijn vaak goed geïnformeerd over hun ziekte. Patiënten stellen het op prijs als hun kennis wordt erkend en de huisarts aangeeft niet volledig op de hoogte te zijn van het ziektebeeld.

Medische aspecten

- **Dreiging** Er is een reële en continue dreiging een benigne of maligne tumor te ontwikkelen. Veranderingen in de medische situatie van de patiënt moeten daarom altijd met de grootst mogelijke zorg worden behandeld. Overleg met de hoofdbehandelaar of verwijzing dient zeer laagdrempelig te gebeuren.

- **Stralenbelasting** Röntgenonderzoek of andere stralingsbelasting moet zo veel mogelijk worden voorkomen. Daarom probeert de hoofdbehandelaar te volstaan met onderzoeken die een beperkte of geen stralenbelasting opleveren, zoals MRI-onderzoek. Aanvullend röntgenonderzoek door de huisarts, voor overige medische problemen, kan het best in overleg met de hoofdbehandelaar worden aangevraagd.
- **Feochromocytoom** Bij patiënten met MEN2 moet, voorafgaand aan een eventuele operatie, in kaart worden gebracht of er sprake is van een feochromocytoom. De huisarts moet hier alert op zijn bij een eventuele verwijzing naar een andere specialist dan de hoofdbehandelaar.
- **Onverklaarde klachten** Onverklaarde klachten van vermoeidheid, zwakte, depressie, misselijkheid, obstipatie of polyurie/polydipsie kunnen een uiting zijn van hyperparathyreoïdie.
- **Medicatie** In verband met het risico op een feochromocytoom bij patiënten met MEN2, moet de volgende medicatie worden vermeden: *bètablokkers* (paradoxale verergering van hypertensie), *MAO-remmers* en *tricyclische antidepressiva* (deze versterken de adrenerge effecten van het feochromocytoom).

Psychosociale aspecten

- **Klachten** In families met MEN kunnen familieleden veelal op jonge leeftijd worden geconfronteerd met bedreigende benigne of maligne tumoren bij zichzelf of naaste familieleden. Daarnaast kan het zijn dat men één of meerdere familieleden heeft verloren ten gevolge van MEN, en is er de reële zorg het syndroom doorgegeven te hebben/door te geven aan (toekomstige) kinderen. MEN kan daarmee leiden tot aanzienlijke negatieve psychosociale gevolgen voor mutatie dragers/patiënten en hun partners en naasten. Uit onderzoek onder MEN1-patiënten blijkt dat zij substantieel vaker pessimistisch zijn en significant lager scoren op het gebied van algehele gezondheid en sociaal functioneren.
- **Rol van de huisarts** De huisarts dient alert te zijn op psychosociale problematiek en kan, indien nodig, doorverwijzen naar gespecialiseerde professionele hulpverleners (bijvoorbeeld IPSO of hulpverleners verbonden aan klinisch genetische centra, zie Consultatie en verwijzing). Partners kunnen tenminste zo veel distress ervaren als patiënten en moeten daarom standaard betrokken worden in de psychosociale ondersteuning.
- **Lastmeter** Om (regelmatig) het niveau van distress te meten, kan de huisarts gebruikmaken van de 'lastmeter' (zie Consultatie en verwijzing). Met behulp van dit online-vragenformulier kan de patiënt, voorafgaand aan het consult, al gegevens over zijn/haar psychosociale welbevinden invullen.
- **Niet-dragers** Ook familieleden die geen drager blijken te zijn en partners van patiënten, kunnen behoefte hebben aan psychosociale ondersteuning. Vaak spelen er bij niet-dragers schuldgevoelens ten opzichte van de wel aangedane familieleden. Daarnaast hebben zij, evenals niet verwante familieleden, te maken met naasten die wel de gevolgen van MEN ondervinden.

Sociale aspecten

- **Patiëntenvereniging** Voor lotgenotencontact, informatie en belangenbehartiging kunnen patiënten bij de Belangengroep M.E.N. terecht (zie Consultatie en verwijzing).
- **Verzekeringen** Het onderdeel VraagWelder van kenniscentrum Welder kan worden ingeschakeld voor advies over werk, uitkeringen en verzekeringen (zie Consultatie en verwijzing).
- **Voorzieningen en aanpassingen** Voorzieningen en aanpassingen kunnen nodig zijn, afhankelijk van de beperkingen. De huisarts kan de patiënt wijzen op mogelijke vergoedingen, zoals via de Wet Maatschappelijke Ondersteuning (Wmo) en het persoonsgebonden budget (PGB) en verwijzen naar instanties (zie Consultatie en verwijzing).

CONSULTATIE EN VERWIJZING

- **Behandeling en begeleiding** Behandeling vindt over het algemeen plaats in één van de academische centra. Binnen deze centra wordt er gestructureerd samengewerkt tussen de verschillende bij MEN betrokken specialismen. De academische centra werken landelijk samen bij het formuleren van de zorg ten aanzien van MEN.
- **Diagnostiek** Patiënten bij wie het vermoeden van MEN bestaat, worden via een internist-endocrinoloog, verwezen naar een polikliniek Klinische Genetica/Familiaire Tumoren in één van de academische centra. Het DNA-onderzoek voor een MEN-mutatie wordt verricht in het UMC Utrecht, maar de bloedafname hiervoor kan echter in elk centrum plaatsvinden. DNA-onderzoek wordt alleen verricht na tussenkomst van een klinische geneticus of genetisch consulent.
- **Erfelijkheid** Voorlichting/advisering van familieleden vindt plaats in één van de klinische genetische centra in de academische ziekenhuizen.
- **Preïmplantatie genetische diagnostiek** PGD wordt alleen uitgevoerd in het klinisch genetisch centrum van het MUMC+ te Maastricht. Voorbereidende zorg kan ook plaatsvinden in het UMCU te Utrecht of het UMCG te Groningen. PGD is voor patiënten met MEN geen vanzelfsprekende indicatie en daarom is verwijzing naar de klinisch geneticus voor erfelijkheidsvoorlichting en voorlichting over de PGD-procedure een voorwaarde.
- **Patiëntenvereniging** Bij de Belangengroep M.E.N. is veel kennis aanwezig over de verschillende vormen van MEN. De Belangengroep M.E.N. biedt informatie en lotgenotencontact. Ook kan zij advies geven over het zorgtraject.
- **NFK** In de Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties (NFK) hebben kankerpatiëntenorganisaties hun krachten gebundeld. Doelstellingen zijn het verbeteren van de zorg en nazorg en het toerusten van patiënten om zelf de regie te voeren. Ook is er veel aandacht voor patiënten die kanker hebben gehad.
- **IPSO** Instellingen voor PsychoSociale Oncologie (IPSO) is een brancheorganisatie voor instellingen voor psychosociale oncologie. Via IPSO is informatie te verkrijgen over therapeutische centra en inloophuizen.
- **MEE** MEE geeft voorlichting, advies en praktische ondersteuning aan mensen met een verstandelijke, lichamelijke handicap en/of een chronische ziekte. De ondersteuning is er voor ouders en hun kinderen, maar ook voor volwassenen.
- **Welder** Welder - voorheen Breed Platform Verzekerden en Werk - geeft als landelijk onafhankelijk kenniscentrum informatie over werk, uitkeringen en verzekeringen in relatie tot gezondheid en handicap.

Relevante websites

- Belangengroep M.E.N.
www.men.nfk.nl
- Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties
www.nfk.nl
- KWF-kankerbestrijding
www.kwfkankerbestrijding.nl
- Lastmeter, online in te vullen
www.lastmeter.nl
- IPSO
www.ipso.nl
- Richtlijnen oncologische zorg, vereniging van integrale kankercentra
www.oncoline.nl
- Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM)
<http://omim.org/entry/131100>, <http://omim.org/entry/162300>,
<http://omim.org/entry/171400>, <http://omim.org/entry/155240>
- Emedicine
<http://emedicine.medscape.com/article/1093723-overview>,
<http://emedicine.medscape.com/article/123447-overview>
- Informatie over klinische genetica en adressen van klinisch genetische centra in de UMC's
www.vkgn.org
- Informatie over preïmplantatie genetische diagnostiek
www.pgdnederland.nl
- Objectieve informatie over erfelijkheid en erfelijke ziekte van het Erfocentrum
www.erfelijkheid.nl en www.erfelijkheidinbeeld.nl
- Algemene informatie over erfelijkheid en erfelijke ziekte beelden voor jongeren
www.ikhebdat.nl
- Stichting MEE
www.mee.nl
- Welder
www.weldergroep.nl

Nuttige brochures

- MEN-1 syndroom, van de Belangengroep M.E.N.
- MEN-2 syndroom, van de Belangengroep M.E.N.
- Multiple Endocriene Neoplasie (MEN) I syndroom, LUMC
www.lumc.nl/home/0001/12556/19997/80327020017441
- Multiple Endocriene Neoplasie (MEN) II syndroom, LUMC
www.lumc.nl/home/0001/12556/19997/80327020643441

Literatuurlijst

- 1) Brandi ML, et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J. Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86:5658-71.
- 2) Berglund G, et al. Quality of life in patients with multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN 1). *Fam Cancer.* 2003; 2(1):27-33.
- 3) Falchetti A, Marini F, Brandi ML. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, editors. *GeneReviews*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2005 Aug 31, updated 2010 Mar 02.
- 4) Lendel I, Hammond JM, Radebold. Wermer syndrome (MEN Type 1). *E-medicine*, updated october 2010.
- 5) Marini F. PhD. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1) Syndrome. In Riegert-Johnson DL, Boardman LA, Hefferon T, et al., editors. *Cancer Syndromes*. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2009.
- 6) Pieterman CR, Vriens MR, Dreijerink KM, Luijt RB van der, Valk GD. Care for patients with multiple endocrine neoplasia type 1: the current evidence base. *Fam Cancer.* 2011 Mar; 10(1):157-71.
- 7) Pieterman CR, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): its manifestations and effect of genetic screening on clinical outcome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009 Apr; 70(4):575-81. Epub 2008 Jun 25.
- 8) Richards ML, Carter SM. Multiple Endocrine Neoplasia, Type 2. *E-medicine*, updated february 2010.
- 9) Rubinstein WS. Endocrine cancer predisposition syndromes: hereditary paraganglioma, multiple endocrine neoplasia type 1, multiple endocrine neoplasia type 2, and hereditary thyroid cancer. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2010 Oct; 24(5):907-37.
- 10) Raue F, Frank-Raue K. Genotype-phenotype relationship in multiple endocrine neoplasia type 2. Implications for clinical management. *Hormones (Athens)*. 2009 Jan-Mar; 8(1):23-8.
- 11) Raue F, Frank-Raue K. Update multiple endocrine neoplasia type 2. *Fam Cancer.* 2010 Sep; 9(3):449-57.
- 12) Richards ML. Thyroid cancer genetics: multiple endocrine neoplasia type 2, non-medullary familial thyroid cancer, and familial syndromes associated with thyroid cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2009 Jan; 18(1):39-52.
- 13) Schreinemakers JM, et al. Factors predicting outcome of total thyroidectomy in young patients with multiple endocrine neoplasia type 2: a nationwide long-term follow-up study. *World J Surg.* 2010 Apr;34(4):852-60.
- 14) Scholten A, et al. Evolution of surgical treatment of primary hyperparathyroidism in patients with multiple endocrine neoplasia type 2A. *Endocr Pract.* 2011 Jan-Feb; 17(1):7-15.
- 15) Scholten A, et al. Hemodynamic instability during resection of pheochromocytoma in MEN versus non-MEN patients. *Eur J Endocrinol.* 2011 Jul; 165(1):91-6.
- 16) Wohlik N, et al. Multiple endocrine neoplasia type 2, *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 24, Issue 3 , Pages 371-387.

Verantwoording

Deze brochure is tot stand gekomen door een samenwerkingsverband tussen Belangengroep M.E.N., de Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties, de Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties en het Nederlands Huisartsen Genootschap. Deze brochure maakt deel uit van een reeks. De beschikbare informatiebrochures voor de huisarts over zeldzame aandoeningen zijn te downloaden via www.nhg.org en www.vsop.nl. Mocht u een brochure willen bestellen, dan kunt u hierover contact opnemen met de betreffende patiëntenvereniging.

Belangengroep M.E.N.

Belangengroep M.E.N. behartigt de belangen van patiënten met het MEN1-, MEN2a- en MEN2b-syndroom. De vereniging wil een positieve bijdrage leveren aan de opsporing, de behandeling en het beperken van de gevolgen van de MEN-syndromen. Belangengroep M.E.N. geeft informatie, organiseert lotgenotencontact, belegt landelijke en regionale bijeenkomsten en behartigt de belangen van mensen die direct en indirect bij MEN betrokken zijn.

Belangengroep M.E.N.
Postbus 8152
3503 RD UTRECHT
Secretariaat: 088 00 29 720
Hulplijn: 0800 022 66 22
E-mail: secretariaat@belangengroepmen.nl
www.belangengroepmen.nl

Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties (NFK)

De NFK en haar 25 lidorganisaties behartigen de belangen van mensen die te maken hebben (gehad) met kanker. De NFK zet zich voor goede zorg in de volle breedte, voor effectieve behandelingen en werk en inkomen. Daarnaast geeft de NFK informatie en ondersteuning aan mensen geraakt door kanker.

NFK
Postbus 8152
3503 RD Utrecht
Churchillaan 11 (4e etage)
3527 GV UTRECHT
Telefoon: 030 291 60 90
E-mail: secretariaat@nfk.nl
www.nfk.nl

Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties (VSOP)

Binnen de VSOP werken ongeveer 60 patiëntenorganisaties – voor aandoeningen met een zeldzaam, erfelijk of aangeboren karakter – samen aan betere zorg en preventie voor deze aandoeningen door o.a. stimulering van genetisch en biomedisch onderzoek en bezinning op erfelijkheidsvraagstukken.

Deze huisartsenbrochure maakt deel uit van een serie brochures over zeldzame aandoeningen die mede onder verantwoordelijkheid van de VSOP zijn gerealiseerd.

VSOP
Koninginnelaan 23
3762 DA SOEST
Telefoon: 035 603 40 40
Fax: 035 602 74 40
E-mail: vsop@vsop.nl
www.vsop.nl

Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)

Het Nederlands Huisartsen Genootschap bestaat sinds 1956 en is de wetenschappelijke vereniging van huisartsen. Belangrijkste doelstelling van het NHG is de bevordering en ondersteuning van een wetenschappelijk verantwoorde beroepsuitoefening door de huisarts. Met het kwaliteitsbeleid, waarvan de standaardenontwikkeling, de deskundigheidsbevordering en de bevordering van een goede praktijkvoering de hoofdbestanddelen zijn, levert het NHG een belangrijke bijdrage aan de professionalisering van de beroepsgroep.

Nederlands Huisartsen Genootschap
Postbus 3231
3502 GE UTRECHT
Telefoon: 030 282 35 00
Fax: 030 282 35 01
E-mail: info@nhg.org
www.nhg.org

Redactie

Mevrouw C.W. van Breukelen, coördinator zeldzame aandoeningen VSOP
Mevrouw drs. ir. S.S. Goren, arts/auteur Patiënt en Zorg advies en begeleiding, namens de VSOP
A. de Jong, voorzitter Belangengroep M.E.N.
Mw. drs. B.P.M. van Nesselrooij, klinisch geneticus UMCU
Mevrouw drs. S. Oude Vrielink, huisarts/wetenschappelijk medewerker Afdeling Implementatie, Sectie Preventie & Patiëntenvoorlichting NHG
Dr. G.D. Valk, internist-endocrinoloog UMCU
Mevrouw dr. H. Woutersen-Koch, arts/wetenschappelijk medewerker Afdeling Richtlijnontwikkeling & Wetenschap, Sectie Standaarden NHG

Deze brochure is tot stand gekomen mede dankzij de financiële bijdrage van het Innovatiefonds Zorgverzekeraars.

Soest, 2011

