

Multipele endocriene neoplasie type 1

Auteurs K.M.A. Dreijerink en C.J.M. Lips

Trefwoorden multipele endocriene neoplasie type 1; MEN1; menine.

Samenvatting

Multipele endocriene neoplasie type 1 (MEN1) is een autosomaal dominant overervende aandoening, die wordt gekenmerkt door het voorkomen van tumoren in de bijschildklieren, de pancreaseilandjes, de hypofyse, de bijnieren, alsmede door neuro-endocriene carcinoïdtumoren. Carcinoïdtumoren van de thymus en gastrinomen in de pancreas en het duodenum vormen de voornaamste bedreiging voor MEN1-patiënten. Deze tumoren kunnen maligne ontaarden en zijn moeilijk curatief te behandelen.

MEN1 wordt veroorzaakt door kiembaanmutaties

in het MEN1-tumorsuppressorgen. Met behulp van DNA-diagnostiek kunnen mutatie dragers worden geïdentificeerd. MEN1-patiënten en hun familieleden, familieleden van mutatie dragers, en patiënten van wie op klinische gronden het dragerschap wordt vermoed, komen in aanmerking voor DNA-diagnostiek.

Door middel van periodiek klinisch onderzoek van dragers van een kiembaanmutatie in het MEN1-gen, kunnen tumoren vroegtijdig worden opgespoord en behandeld.

(*Ned Tijdschr Oncol* 2004;1(5):171-177)

Inleiding

Multipele endocriene neoplasie type 1 (MEN1) is een autosomaal dominant overervende aandoening. MEN1 wordt gekenmerkt door het voorkomen van tumoren in de bijschildklieren, de pancreaseilandjes, de hypofysevoorkwab en de bijnieren, alsmede door neuro-endocriene carcinoïdtumoren. Niet-endocriene manifestaties van MEN1 zijn angiofibromen, collagenomen, lipomen en leiomyomen (*Tabel 1*). De tumoren ontstaan vaak op jonge leeftijd. MEN1 komt voor bij 2-3 op de 100.000 mensen, evenveel bij mannen als bij vrouwen.

Naast MEN1 bestaat ook MEN2. De meest voorkomende tumortypen bij MEN2-patiënten zijn medullair schildklier carcinoom en feochromocytoom. MEN2 heeft een andere oorzaak dan MEN1.

MEN1 wordt veroorzaakt door kiembaanmutaties in het MEN1-gen.^{1,2} Sinds de ontdekking van het gen in 1997 is gerichte DNA-diagnostiek mogelijk. Draggers van een MEN1-kiembaanmutatie kunnen periodiek klinisch worden onderzocht.

In dit artikel wordt een overzicht gegeven van de huidige inzichten met betrekking tot de diagnostiek, de behandeling en de etiologie van MEN1. Tevens wordt aangegeven wanneer patiënten in aanmerking kunnen komen voor DNA-diagnostiek.

Klinisch beeld, diagnostiek en behandeling

De klinische definitie van een MEN1-patiënt is een

patiënt met tenminste drie van de vijf hiervoor genoemde typen tumoren. Indien een patiënt twee van deze tumortypen heeft, twee tumoren binnen één orgaan, of een tumor op jeugdige leeftijd (<35 jaar), dan is een patiënt 'vermoedelijk MEN1-patiënt'.³

Hieronder wordt per orgaan nader ingegaan op het klinische beeld, de diagnostiek en de behandeling. In *Figuur 1*, op pagina 173 zijn de diagnostiek en behandeling van bijschildklieradenomen, pancreaseilandjestumoren en hypofyseadenomen schematisch beknopt weergegeven.

Bijschildklieren

Bijschildklieradenomen (*Figuur 1A*, op pagina 173) zijn meestal de eerste uiting van MEN1. Van de MEN1-patiënten ontwikkelt 75-95% een of meerdere bijschildklieradenomen.^{4,5} De verhoogde productie van bijschildklierhormoon in deze tumoren kan hypercalciëmie veroorzaken. Klachten die hierbij passen zijn: vermoeidheid, depressiviteit, obstipatie, misselijkheid, klachten ten gevolge van nierstenen of nefrocalcinose, bot-, spier- en gewrichtspijn en hypertensie.

De laboratoriumdiagnostiek bestaat uit bepaling van geïoniseerd calcium, chloride, fosfaat en bijschildklierhormoon. Aanvullend wordt de 24-uurscalcium-excretie in de urine en de creatinineklaring bepaald. Voorts kan een botdensitometrie worden verricht.

Van Dalen *et al.* hebben aangetoond dat bijschildklieradenomen met behulp van echodoppler onderzoek,

Tabel 1. De variabele expressie van multipale endocriene neoplasie type I (MEN1). Percentage dragers van een kiembaanmutatie in het MEN1-gen dat in de loop van het leven een aan MEN1-gerelateerde afwijking ontwikkelt.

Bij schildklieradenomen	75-95%
Pancreaseilandjestumoren	70%
Gastrinomen	45%
Insulinomen	10%
Niet-functionerend (onder andere pancreaspolypeptideproducerende tumoren)	10%
Overig	2%
Hypofyseadenomen	47%
Prolactinoom	30%
Niet-functionerend (niet-hormoonproducerend)	10%
ACTH-producerend	1%
Groeihormoonproducerend	1%
Bijnierschorsadenomen	20%
Carcinoïdtumoren	18%
Thymus	8%
Bronchus	8%
Maag	5%
Huidafwijkingen	80%
Angiofibromen	75%
Collagenomen	5%
Lipomen	30%
Leiomyomen oesophagus	5%

ACTH: adrenocorticotroop hormoon.

eventueel gecombineerd met (spiraal-)computertomografie (CT), goed kunnen worden gelokaliseerd.⁶ Een alternatief is beeldvorming van de opname van radioactief gelabeld sestamibi, dat specifiek door bij schildklieradenomen wordt opgenomen.

De bij schildklieradenomen bij MEN1-patiënten zijn in de regel goedaardig. Indien er sprake is van een actief hormonaal syndroom is de behandeling operatief. Bij voorkeur wordt de tumor volgens een minimaal invasieve methode verwijderd. Als dit niet mogelijk is wordt een halsexploratie uitgevoerd.⁷

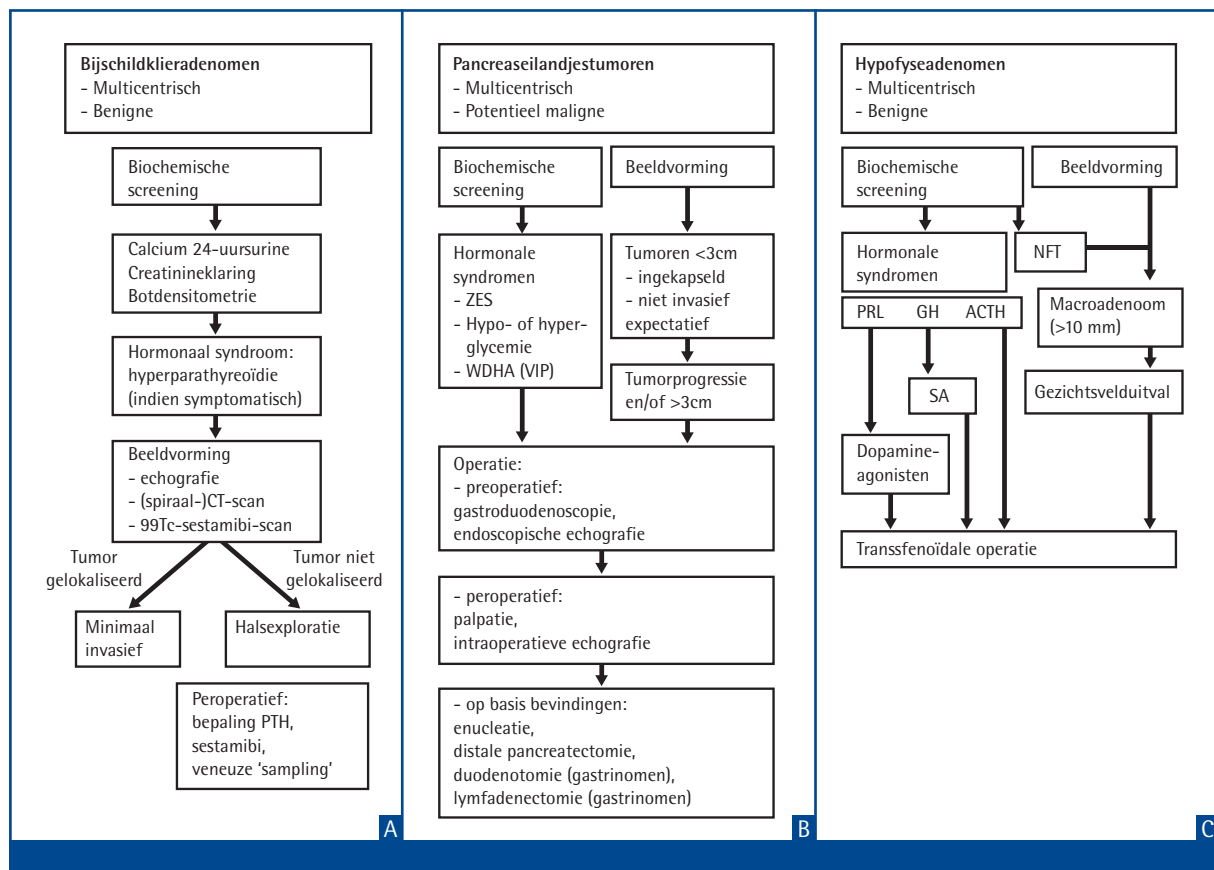
Pancreas

Pancreaseilandjestumoren (*Figuur 1B*, op pagina 173) zijn bij ongeveer 70% van de MEN1-patiënten aanwezig.⁸ Gastrinomen komen het meest voor. Door de verhoogde productie van gastrine neemt de uitscheiding van maagzuur toe. Onbehandeld kan dit leiden tot het syndroom van Zollinger-Ellison:

ulcera van het maagdarmkanaal, diarree en mucosale hypertrofie. Voordat behandeling van de verhoogde maagzuursecretie met protonpompremmers mogelijk was, overleden MEN1-patiënten frequent aan de gevolgen van het syndroom van Zollinger-Ellison. Gastrinomen vormen echter nog steeds een belangrijke bedreiging, omdat deze tumoren zich vaak op meerdere plaatsen in de pancreas en het duodenum ontwikkelen en kunnen metastaseren naar de lymfeklieren en de lever.⁹

Insulinomen en glucagonomen beïnvloeden de glucosespiegels in het bloed. Daarnaast kunnen glucagonomen huidafwijkingen veroorzaken. Tumoren die 'vasoactieve intestinal peptide' (VIP) produceren, VIP-omen, kunnen het syndroom van Verner-Morrison of het 'watery-diarrhoea-hypokalemia-achlorhydria (WDHA) syndrome' veroorzaken.

De laboratoriumdiagnostiek bestaat uit de bepaling van glucose, insuline, c-peptide, glucagon, gastrine



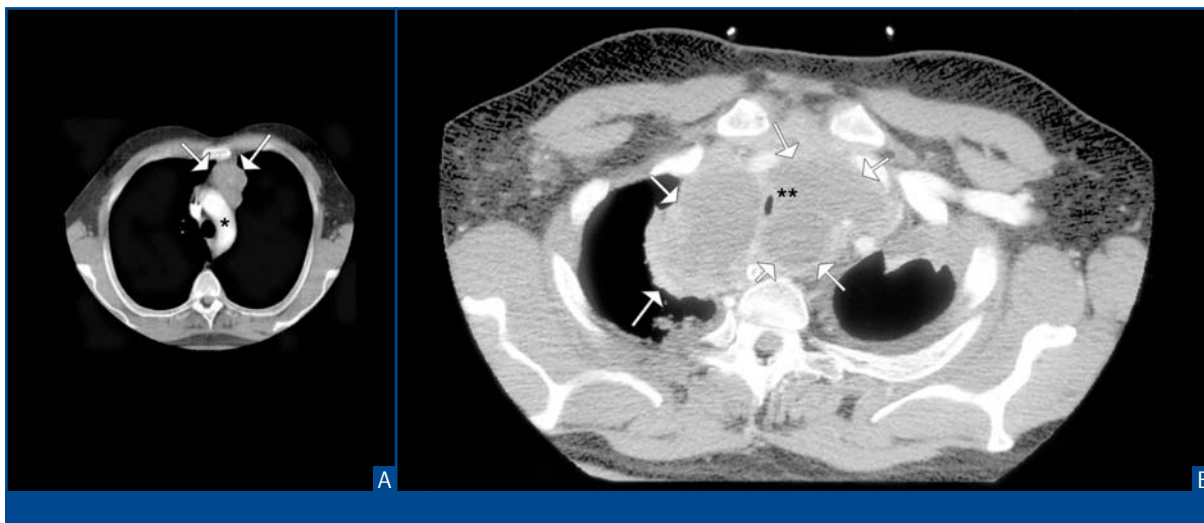
Figuur 1. Stroomschema voor diagnostiek en behandeling van bijschildklieradenomen (A), pancreaseilandjestumoren (B) en hypofyseadenomen (C) bij MEN1-patiënten. De inhoud van de periodieke biochemische screening en beeldvorming staat vermeld bij 'Aanwijzingen voor de praktijk'. PTH=parathormoon (bijschildklierhormoon); CT=computertomografie; ZES=syndroom van Zollinger-Ellison; WDHA='watery-diarrhoea-hypokalemia-achlorhydria syndroom'; VIP='vasoactive intestinal peptide'; NFT=niet-functionerende tumor; PRL=prolactine; GH=groeihormoon; ACTH=adrenocorticotroop hormoon; SA=somatostatineanaloga.

en pancreaspolypeptide. Pancreaseilandjestumoren kunnen met behulp van magnetische resonantie (MRI), somatostatineresceptorscintigrafie (SRS), of een CT-scan in beeld worden gebracht. In het algemeen is een operatie gewenst als de tumor hormonaal actief is. Wanneer een gastrinoom een doorsnede heeft van meer dan 3 cm en/of er progressieve groei is, is verwijdering met duodenotomie en verwijdering van de lymfeklieren geïndiceerd.⁸ Glucagonomen, insulinenomen en VIP-omen kunnen meestal curatief worden verwijderd. Pancreaspolypeptideproducerende tumoren komen frequent voor, maar veroorzaken geen actief hormonaal syndroom en behoeven daarom meestal geen behandeling.

Hypofyse

De meest voorkomende hypofysetumoren bij MEN1-patiënten zijn prolactinomen (Figuur 1C). Niet-functionerende (niet-hormoonproducerende) tumoren, groeihormoon-, of adrenocorticotroop hormoon

(ACTH)-producerende tumoren en tumoren met een gemengde morfologie komen minder vaak voor. Klachten kunnen ontstaan door effecten van de groeiende tumor, zoals gezichtsvelduitval, hoofdpijn en verminderde productie van de overige hypofysehormonen. Een verhoogde prolactineproductie kan leiden tot amenorroe, galactorroe en libidovermindering bij vrouwen en tot hypogonadisme bij mannen. Acromegalie ten gevolge van een groeihormoonproducerend hypofyseadenoom komt bij ongeveer 1% van de MEN1-patiënten voor. Patiënten kunnen zich presenteren met vergrote handen of voeten, vergroving van het gelaat of zwellingen van de weke delen. Acromegaliepatiënten hebben een verhoogd risico op hart- en vaatziekten en maligniteiten. De diagnose acromegalie kan door bepaling van de 'insulin-like growth factor 1' (IGF1)-spiegel in het bloed en met behulp van een orale glucosetolerantietest worden gesteld. De beeldvorming van hypofyseadenomen gebeurt middels een MRI-scan met gebruik van gadolinium



Figuur 2. (A) CT-scan van de thorax van een MEN1-patiënt op 42-jarige leeftijd. In het mediastinum is een afwijking zichtbaar (aangegeven met pijlen). Het bleek te gaan om een carcinoïdtumor van de thymus. Wegens ingroei in de pleura mediastinalis kon de tumor niet geheel worden verwijderd. (B) Een CT-scan van de thorax van dezelfde patiënt, vijf jaar later. Er is toename van de tumorgroei in het bovenste mediastinum, met compressie van de trachea. De patiënt overleed ten gevolge van respiratoire insufficiëntie. * Arcus aortae; ** Trachea.

als contrastmiddel. Als het adenoom groter is dan 10 mm of er sprake is van gezichtsvelduitval, komt een patiënt in aanmerking voor een transsfenoïdale operatie. Dopamine onderdrukt de secretie van prolactine. De behandeling bestaat bij prolactinomen die kleiner zijn dan 10 mm dan ook primair uit dopamineagonisten, zoals bromocriptine, quinagolide of cabergoline. Groeihormoonproducerende cellen brengen somatostatine-receptoren tot expressie. Somatostatine remt de uitscheiding van groeihormoon. Somatostatine-analogen zoals octreotide zijn de eerste keuze van behandeling. Bij onvoldoende resultaat van de medicamenteuze behandeling kan een operatie worden overwogen. Bij ACTH-producerende adenomen is de behandeling operatief.

Bijnieren

Tumoren in de bijnieren worden bij ongeveer 20% van de patiënten met MEN1 gevonden, omdat regelmatig beeldvormend onderzoek van de bovenbuik wordt verricht. Deze tumoren produceren net als sporadische bijnierincidentalomen meestal geen hormonen en zijn zelden kwaadaardig. Vanwege de toegenomen kans op maligne ontarding kan verwijdering van de tumor worden overwogen bij een diameter groter dan 4 centimeter.¹⁰

Neuro-endocriene carcinoïdtumoren

Carcinoïdtumoren zijn tumoren van neuro-endocriene oorsprong. De bij MEN1 voorkomende carcinoïd-

tumoren ontstaan uit cellen die oorspronkelijk uit de embryonale voordarm afkomstig zijn. De tumoren kunnen ontstaan in de thymus (vooral bij mannen), in de longen (vooral bij vrouwen) en in de maag of in de pancreas.

De carcinoïdtumoren bij MEN1-patiënten veroorzaken vaak pas in een vergevorderd stadium klachten. Aangezien deze tumoren kunnen ingroeien in omliggende weefsels, kunnen metastaseren en operatief moeilijk curatief te behandelen zijn, is het van belang deze tumoren zo vroeg mogelijk op te sporen (*Figuur 2*).^{9,11}

Carcinoïdtumoren kunnen een breed scala aan aminen, peptiden en prostaglandinen produceren. De carcinoïdtumoren bij MEN1-patiënten produceren geen serotonine (5-HT), maar wel 5-hydroxytryptofaan (5-HTP), de voorloper van serotonine. Een gedeelte van het 5-HTP wordt in de nier omgezet in serotonine. Bepaling van de serotonineconcentratie in de trombocyten en bepaling van chromogranine A is zinvol, het zijn gevoelige markers. De concentratie 5-hydroxy-indolazijnzuur (5-HIAA), het afbraakproduct van serotonine, is in de 24-uursurine van MEN1-patiënten met een carcinoïdtumor vaak niet of nauwelijks verhoogd. Door middel van een MRI-scan, SRS of een CT-scan kunnen de tumoren in beeld worden gebracht. De behandeling van zowel thymus-, long-, als maagcarcinoïden is primair chirurgisch. Tijdens een halsexploratie wegens bijschildklieradenomen kan bij mannen de thymus preventief worden verwijderd.

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Criteria voor DNA-diagnostiek

Voor DNA-diagnostiek komen in aanmerking, in principe vanaf 5-jarige leeftijd:

- MEN1-patiënten: patiënten met drie van de vijf belangrijkste afwijkingen: bijschildklieradenomen, pancreaseilandjestumoren, hypofyseadenomen, bijniertumoren, neuro-endocriene carcinoïdtumoren;
- Eerstegraads familieleden (ouders, broers, zussen, kinderen) van MEN1-patiënten met een bekende MEN1-genmutatie, of familieleden van klinische MEN1-patiënten bij wie nog geen mutatie is gevonden of die geen DNA-diagnostiek wensen;
- Eerstegraads familieleden van asymptomatische dragers van een MEN1-kiembaanmutatie;
- Vermoedelijke MEN1-patiënten: patiënten met twee van de vijf belangrijkste afwijkingen, twee tumoren binnen een orgaan of een tumor op jonge leeftijd (<35 jaar).

2. Periodiek klinisch onderzoek

MEN1-patiënten, dragers van een kiembaanmutatie in het MEN1-gen, en vermoedelijke MEN1-patiënten bij wie nog geen mutatie is gevonden, kunnen in aanmerking komen voor periodiek klinisch onderzoek. Dit bestaat uit:

- Vanaf 5-jarige leeftijd: halfjaarlijkse controle, met aanvullend laboratoriumonderzoek naar geïoniseerd calcium, chloride, fosfaat, bijschildklierhormoon, glucose, insuline, c-peptide, glucagon, gastrine, pancreaspolypeptide, prolactine, 'insulin-like growth factor 1' (IGF-1), serotonine in de trombocyten en chromogranine A;
- Vanaf 15-jarige leeftijd: tweejaarlijks een MRI-scan van de bovenbuik, MRI-scan van de hypofyse met gadolinium als contrastmiddel en een MRI-scan van het mediastinum (bij mannen).

Moleculair biologische achtergrond van MEN1

MEN1 wordt veroorzaakt door inactiverende kiembaanmutaties in het MEN1-gen op chromosoom 11q13.^{1,2} Het MEN1-gen is een tumorsuppressorgen. In overeenstemming met de '2-hit-theorie' van Knudson is uitschakeling van beide MEN1-allelen vereist voordat een tumorcel kan ontstaan.¹² In tumoren van MEN1-patiënten wordt frequent verlies van het gezonde allel ('loss of heterozygosity') waargenomen.

De laatste jaren zijn in MEN1-families ongeveer vierhonderd verschillende kiembaanmutaties verspreid over het gehele MEN1-gen gevonden. Ook in sporadische endocriene tumoren worden mutaties in het MEN1-gen gezien, hetgeen suggereert dat het MEN1-gen bij de pathogenese van deze tumoren een rol speelt.

Er is geen duidelijk verband tussen het genotype en het fenotype, de expressie van het ziektebeeld kan binnen een familie volledig verschillen. Slechts van enkele kiembaanmutaties is bekend dat deze geïsoleerde familiale hyperparathyreoïdie kunnen veroorzaken.¹³ Daarnaast bestaat er een MEN1-variant waarbij vooral prolactinomen voorkomen.¹⁴ Het lijkt er dus op dat bij het ontstaan van met MEN1-samenhangende tumoren, additionele genetische factoren een rol spelen.

Het MEN1-gen bevat de genetische code voor het eiwit menine. Menine komt in het gehele lichaam voornamelijk in de celkern tot expressie. Menine bindt onder andere aan de transcriptiefactoren JunD en NF-kappaB en is dus waarschijnlijk betrokken bij de regulatie van transcriptie.^{15,16} Mogelijk speelt modificatie van histonen, de eiwitten waar het DNA omheen is gewonden, een rol bij de functie van menine.¹⁷ Recent is het gen voor de eiwitcomponent van telomerase, het hTERT-gen, geïdentificeerd als een door menine gereguleerd gen.¹⁸ De uiteinden van het DNA in een cel, de telomeren, worden in een normale cel na elke celdeling korter. Hierdoor wordt het DNA uiteindelijk instabiel en sterft de cel. Telomerase zorgt ervoor dat de telomeren hun lengte behouden. Telomerase komt in normale cellen niet tot expressie, maar is in stamcellen en tumorcellen wel actief. Menine onderdrukt de expressie van telomerase en inactivering van menine kan er zo mogelijk toe leiden dat een cel onsterfelijk wordt, waardoor een tumor kan ontstaan.

Inzicht in het moleculaire mechanisme van tumorgenese bij MEN1-patiënten zal in de toekomst aangrijpingspunten kunnen bieden voor gerichte therapeutische strategieën.

DNA-diagnostiek

Het DNA-onderzoek bij MEN1-patiënten vindt in Nederland plaats bij de Afdeling Medische Genetica van het Universitair Medisch Centrum Utrecht (UMCU). Middels DNA-sequentieanalyse vonden Roijers *et al.* bij 100% van de klinische MEN1-patiënten een kiembaanmutatie in het MEN1-gen.³ Naast MEN1-patiënten komen ook eerstegraads-familieleden (ouders, broers, zussen, kinderen) van MEN1-patiënten en familieleden van MEN1-mutatie-dragers in aanmerking voor DNA-diagnostiek (zie ook *Aanwijzingen voor de praktijk*).

Van de patiënten met sporadische endocriene tumoren is een klein gedeelte toch drager van een kiembaanmutatie in het MEN1-gen. Om deze mutatie-dragers te kunnen identificeren zonder bij deze hele groep DNA-diagnostiek te verrichten werden de eerder genoemde aanvullende criteria voor vermoedelijke MEN1-patiënten geformuleerd. Bij 60% van de vermoedelijke MEN1-patiënten werd een kiembaanmutatie gevonden.³

De vroegste manifestatie van MEN1 die is beschreven is een hypofyseadenoom bij een vijf jaar oude jongen.¹⁹ Daarom zou DNA-diagnostiek vanaf vijfjarige leeftijd kunnen worden verricht. DNA-onderzoek bij patiënten kan worden aangevraagd door de behandelend arts. De aanvraag voor DNA-diagnostiek bij asymptomatische familieleden kan uitsluitend door een klinisch geneticus worden gedaan.

Periodiek klinisch onderzoek

MEN1-patiënten en dragers van een kiembaanmutatie in het MEN1-gen kunnen periodiek klinisch worden onderzocht. Het onderzoek bestaat naast de anamnese en lichamelijk onderzoek uit laboratoriumbepalingen en beeldvorming, gericht op de meest voorkomende afwijkingen bij MEN1-patiënten. Het schema voor periodiek klinisch onderzoek zoals dat in het UMCU wordt uitgevoerd staat vermeld onder *'Aanwijzingen voor de praktijk'*.

Beleid en prognose

MEN1 is een erfelijke aandoening die zich op diverse manieren vaak al op jonge leeftijd kan manifesteren. De klachten waarmee MEN1-patiënten zich presenteren, kunnen zeer algemeen van aard zijn. Door strikte klinische criteria te hanteren kunnen MEN1-patiënten worden geïdentificeerd. Met behulp van DNA-onderzoek kan dragerschap van een kiembaanmutatie in het MEN1-gen worden aangetoond. Maligne ontaarding van gastrinomen en carcinoïd-tumoren vormt de voornaamste bedreiging voor

MEN1-patiënten. Middels periodiek klinisch onderzoek kunnen tumoren in een zo vroeg mogelijk stadium worden opgespoord en behandeld, hetgeen de levensverwachting en de kwaliteit van leven van MEN1-patiënten ten goede komt.

Referenties

1. Chandrasekharappa SC, Guru SC, Manickam P, Olufemi SE, Collins FS, Emmert-Buck MR, et al. Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia-type 1. *Science* 1997;276:404-7.
2. Lemmens I, Van de Ven WJ, Kas K, Zhang CX, Giraud S, Wautot V, et al. Identification of the multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) gene. *The European Consortium on MEN1. Hum Mol Genet* 1997;6:1177-83.
3. Roijers JF, De Wit MJ, Van der Luijt RB, Ploos van Amstel HK, Höppener JWM, Lips CJM. Criteria for mutation analysis in MEN 1-suspected patients: MEN 1 case-finding. *Eur J Clin Invest* 2000;30:487-92.
4. Trump D, Farren B, Wooding C, Pang JT, Besser GM, Buchanan KD, et al. Clinical studies of multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *Qjm* 1996;89:653-69.
5. Carty SE, Helm AK, Amico JA, Clarke MR, Foley TP, Watson CG, et al. The variable penetrance and spectrum of manifestations of multiple endocrine neoplasia type 1. *Surgery* 1998;24:1106-13.
6. Van Dalen A, Smit CP, Van Vroonhoven TJMV, Burger H, De Lange EE. Minimally invasive surgery for solitary parathyroid adenomas in patients with primary hyperparathyroidism: role of US with supplemental CT. *Radiology* 2001;220:631-9.
7. Van Vroonhoven TJMV. Operatie voor primaire hyperparathyreoïdie: minimaal invasief indien mogelijk, conventionele halsexploratie indien noodzakelijk. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002;146:1735-9.
8. Thompson NW. Current concepts in the surgical management of multiple endocrine neoplasia type 1 pancreatic-duodenal disease. Results in the treatment of 40 patients with Zollinger-Ellison syndrome, hypoglycemia or both. *J Intern Med* 1998;243:495-500.
9. Geerdink EAM, Lips CJM, Van der Luijt RB. Do patients with multiple endocrine neoplasia syndrome type 1 benefit from periodical screening? *Eur J Endocrinol* 2003;149:577-82.
10. Grumbach MM, Biller BMK, Braunstein GD, Campbell KK, Carney A, Godley PA, et al. Management of the clinically inapparent adrenal mass. *Ann Intern Med* 2003;138:424-9.
11. Gibril F, Chen YJ, Schrump DS, Vortmeyer A, Zhuang Z, Lubensky IA, et al. Prospective study of thymic carcinoids in patients with multiple endocrine neoplasie type 1. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1066-81.
12. Knudson AG. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1971;68:820-3.
13. Pannett AA, Kennedy AM, Turner JJ, Forbes SA, Cavaco BM, Bassett JH, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) germline mutations in familial isolated primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003;58:639-46.

14. Olufemi SE, Green JS, Manickam P, Guru SC, Agarwal SK, Kester MB, et al. Common ancestral mutation in the MEN1 gene is likely responsible for the prolactinoma variant of MEN1 (MEN1Burin) in four kindreds from Newfoundland. *Hum Mutat* 1998;11:264-9.

15. Agarwal SK, Guru SC, Heppner C, Erdos MR, Collins RM, Park SY, et al. Menin interacts with the AP1 transcription factor JunD and represses JunD-activated transcription. *Cell* 1999;96:143-52.

16. Heppner C, Bilimoria KY, Agarwal SK, Kester MB, Whitty LJ, Guru SC, et al. The tumor suppressor protein menin interacts with NF-kappaB proteins and inhibits NF-kappaB-mediated transactivation. *Oncogene* 2001;20:4917-25.

17. Gobl AE, Berg M, Lopez-Egido JR, Oberg K, Skogseid B, Westin G. Menin represses JunD-activated transcription by a histone deacetylase-dependent mechanism. *Biochim Biophys Acta* 1999;447:51-6.

18. Lin SY, Elledge SJ. Multiple tumor suppressor pathways negatively regulate telomerase. *Cell* 2003;113:881-9.

19. Stratakis CA, Schussheim DH, Freedman SM, Keil MF, Pack SD, Agarwal SK, et al. Pituitary macroadenoma in a 5-year-old: an early expression of multiple endocrine neoplasia type 1. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4776-80.

Ontvangen 17 november 2003, geaccepteerd 7 juni 2004.

Correspondentieadres

Drs. K.M.A. Dreijerink, assistent-geneeskundige in opleiding tot klinisch onderzoeker

Prof. dr. C.J.M. Lips, internist-endocrinoloog
Universitair Medisch Centrum Utrecht
Divisie Inwendige Geneeskunde en Dermatologie
Afdeling Endocrinologie
Postbus 85.500
3508 GA Utrecht
Tel.: 030-2509111
E-mail: c.j.m.lips@azu.nl

Correspondentie graag richten aan de tweede auteur.

Belangenconflict en/of financiële ondersteuning:
KD: Zon-Mw en UMC-U, AGIKO stipendium 920-03-231.