

Neoplasie Endocrine Multiple: Linee Guida

**Il presente manuale non può essere, totalmente o parzialmente,
riprodotto senza il previo consenso scritto dell'editore.
Tutti i diritti riservati.**

Aggiornamento: settembre 2015

Le Neoplasie Endocrine Multiple (MEN)

1. La Sindrome MEN 1

- 1.1. Classificazione e mortalità
- 1.2. Tumori paratiroidei in MEN 1
- 1.3. Tumori delle isole pancreatiche in MEN 1
- 1.4. Tumori ipofisari nella MEN 1
- 1.5. Espressioni meno comuni di MEN 1
- 1.6. Screening del DNA nella diagnosi del portatore MEN 1
- 1.7. Indicazioni al test mutazionale per MEN 1
- 1.8. Protocolli di screening periodico dell'espressione tumorale nei pazienti MEN 1
- 1.9. Sommario – consensus in MEN 1

2. La Sindrome MEN 2

- 2.1. Classificazione e mortalità
- 2.2. MTC in MEN 2
- 2.3. Feocromocitoma in MEN 2
- 2.4. HPT in MEN 2
- 2.5. Test per la diagnosi di portatore MEN 2
- 2.6. Indicazione all'analisi mutazionale di RET
- 2.7. Gestione clinica tiroidea basata sulla stratificazione dell'informazione genetica
- 2.8. Screening per le espressioni tumorali nei portatori MEN
- 2.9. Sommario-consensus MEN 2
- 2.10. Discussioni sulle raccomandazioni genetiche in MEN 1 e MEN 2

- 2.10.1. Raccomandazioni pre-test genetici
- 2.10.2. Raccomandazioni post-test genetico
- 2.10.3. Differenze tra il test mutazionale per il gene MEN I e il gene RET

3. La Sindrome MEN 4

Introduzione

In generale si definisce Neoplasia Endocrina Multipla [Multiple Endocrine Neoplasia (MEN)], una sindrome tumorale ereditaria, rara, con trasmissione autosomica dominante e caratterizzata dalla presenza di neoplasie in almeno due tessuti endocrini. Si tratta di un caso o di una famiglia con neoplasie ormone-secerenti o ormone-produttori in multipli tipi di tessuti. Può variare da due tumori coincidenti a complessi pattern di tipi tumorali. Nella pratica sono presenti diverse combinazioni tumorali, generalmente ripetute, che riflettono mutazioni in un gene critico. La multicentricità e la precocità d'insorgenza rispetto alle forme sporadiche degli stessi tipi di tumore costituiscono altre caratteristiche cliniche. Due sono le sindromi MEN ben definite: la MEN di tipo 1 (MEN1) e la MEN di tipo 2 (MEN2).

Recentemente una nuova forma di MEN è stata definita: la MEN di tipo 4 (MEN4).

Le MEN possono essere ereditate come sindromi autosomiche dominanti oppure possono verificarsi sporadicamente; cioè senza una storia familiare.

Tuttavia, questa distinzione tra i casi sporadici e familiari può talvolta essere difficile, perché in alcuni casi sporadici, una storia familiare può essere assente perché il genitore con la malattia potrebbe essere morto prima che i sintomi siano sviluppati.

Nella MEN1 e MEN2 i tumori più comuni secernono PTH o gastrina nella MEN1 e calcitonina e catecolamine nella MEN2. Le strategie di gestione sono migliorate dopo la scoperta dei geni correlati. La MEN1 non ha chiare varianti cliniche. Il monitoraggio della patologia tumorale nei pazienti portatori della mutazione genetica per MEN1 comprendono test biochimici annualmente e test d'imaging meno frequentemente. La chirurgia del collo è caratterizzata dalla paratiroidectomia subtotali o totale, dalla criopreservazione delle paratiroidi e dalla timectomia.

Gli inibitori della pompa protonica o gli analoghi della somatostatina sono la principale terapia per l'iperincrezione di ormoni gastro-entero-pancreatici, ad eccezione dell'insulina. I ruoli della chirurgia per la maggior parte dei tumori entero-pancreatici presentano molte controversie: esclusione degli interventi sui gastrinomi e indicazioni per la chirurgia degli altri tumori. Ogni famiglia MEN1 ha probabilmente una mutazione inattivante MEN1 a livello germinale. Il test per tale mutazione dà utili informazioni, ma raramente dà indicazioni ad un intervento. Le più caratteristiche varianti MEN2 sono la MEN2A, la MEN2B (anche conosciuta come MEN3) e il carcinoma midollare della tiroide (MTC). Esse variano per l'aggressività del carcinoma midollare tiroideo e per lo spettro di alterazioni dei vari organi. La mortalità nella MEN2 è maggiore per l'MTC che per il feocromocitoma. La tiroidectomia, durante l'infanzia se possibile, è l'obiettivo nei portatori MEN2 per prevenire e curare l'MTC. Ogni caso indice MEN2 probabilmente ha una mutazione attivante RET nella linea germinale.

L'analisi di RET ha sostituito la valutazione della calcitonina nella diagnosi di stato di portatore MEN2. La specifica mutazione del codone RET correla con le diverse varianti sindromiche MEN2, con l'età d'insorgenza dell'MTC e con l'aggressività dell'MTC stesso; di conseguenza, tale mutazione guida nella maggior parte delle decisioni terapeutiche come se e quando effettuare la tiroidectomia.

CAPITOLO 1: LA SINDROME MEN1

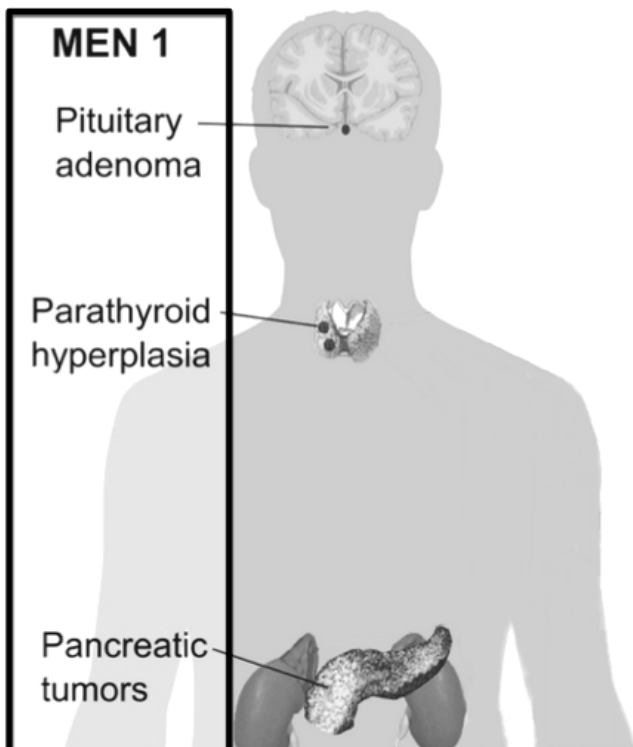
1.1. Classificazione e mortalità.

La sindrome MEN1 determina una combinazione di >20 diversi tipi di tumore endocrini e non. Data la complessità del quadro, si ricorre a una definizione pratica: "Un caso con almeno 2 dei 3 principali tumori endocrini associati (paratiroidi, gastro-entero-pancreatici, adeno-ipofisari)". La forma familiare è molto più frequente di quella sporadica o semplice. Per forma familiare s'intende: "Un caso di MEN1, come definito sopra, più almeno 1 parente di primo grado con uno di questi 3 tumori o mutazione germinale nota del gene *MEN1*."

Comunque la combinazione dei vari tumori sembra essere casuale, a differenza di quello che avviene costantemente nelle varianti sindromiche MEN2; la maggior parte delle famiglie MEN1 mostra quasi sempre uno spettro tumorale più tipico. Come l'HPT è il più frequente e generalmente la prima espressione di MEN1, l'HPT familiare isolato (FIHPT) potrebbe essere il preludio ad una forma MEN1 tipica, un'espressione atipica di MEN1, una variante distinta di mutazione per MEN1 o una fenocopia causata da una mutazione in un gene diverso. Il prolattinoma o variante di Burin della MEN1 è associata ad HPT con un'inusuale alta penetranza del prolattinoma ed una bassa penetranza del gastrinoma. La mutazione MEN1 è stata trovata occasionalmente nell'FIHPT e sempre nella variante di Burin della MEN1, ogni variante MEN1 manca di un pattern informativo per ogni mutazione MEN1 identificata. In altre parole le cause dell'apparente selettività d'organo dei tumori sono sconosciute. Di conseguenza i portatori in una famiglia con una variante MEN1 dovrebbero essere controllati periodicamente per altre tipiche espressioni di MEN1. La mutazione MEN1 è stata trovata in circa il 20% degli FIHPT riportati. I restanti casi di FIHPT con nessuna mutazione MEN1 identificata a livello germinale, dovrebbero

avere una mutazione ancora non scoperta in MEN1 o più probabilmente in altri geni. Due dei geni che potrebbero essere mutati sono quelli per l'ipercalcemia ipercalciurica familiare (gene del recettore sensibile al calcio sul cromosoma 3q ed altri geni) e per la sindrome iperparatiroidismo-tumore mandibolare (un gene non clonato sul cromosoma 1q21-32). Il tumore ipofisario isolato di tipo familiare è un altro segno distintivo ed incompleto di MEN1 senza una mutazione a livello germinale di MEN1 identificata in più di 15 famiglie analizzate. La morte dovuta a sindrome di Zollinger-Ellison (ZES) o ad HPT in MEN1 è stata virtualmente eliminata dall'eccellente gestione metabolica. Il conseguente allungamento della vita comporta paradossalmente una morbilità e mortalità cumulative crescenti dovute a forme maligne associate a MEN1. Approssimativamente un terzo delle morti nei casi di MEN1 è causata principalmente da forme maligne. Diversamente dal cancro tiroideo in MEN2, i tumori associati alla MEN1 non consentono una effettiva prevenzione o cura (eccetto la tiroidectomia profilattica per i carcinoidi timici). Questo è dovuto al fatto che in MEN1 i principali organi colpiti da cancro (duodeno, pancreas e polmoni) sono difficili da valutare in termini di diagnosi precoce e non adatti ad una chirurgia ablativa di tipo preventivo.

Figura 1 – Principali organi coinvolti nella MEN 1



1.2. Tumori paratiroidi in MEN1

L'HPT primitivo è la più comune endocrinopatia in MEN1, arrivando quasi al 100% di penetranza a 50 anni. Al contrario la MEN1 è rara nella popolazione rappresentando solo il 2-4% di tutti i casi di HPT primitivo. L'HPT è di solito la prima espressione clinica di MEN1 con un'età tipica d'insorgenza di 20-25 anni, trenta anni prima dell'adenoma paratiroideo sporadico. Generalmente sono coinvolte tutte le ghiandole paratiroidi in maniera asimmetrica e asincrona. La massa ossea nelle donne con MEN1 e HPT è già bassa all'età di 35 anni, presumibilmente per la sua insorgenza precoce e per la sua lunga durata.

La MEN1 spesso causa contemporaneamente HPT e ZES. L'ipercalcemia aumenta la secrezione di gastrina dai gastrinomi; al contrario la paratiroidectomia effettuata con successo abbassa la calcemia e il rilascio di gastrina in MEN1.

Iperparatiroidismo primario (HPT): è definito dall'aumento delle concentrazioni sieriche di PTH e della calcemia totale e/o ionizzata. Le indicazioni sui tempi chirurgici nell'HPT MEN1 correlato e sporadico differiscono tra i vari gruppi. Da una parte una precoce paratiroidectomia potrebbe ridurre il tempo di esposizione all'HPT dall'altra rimandare l'intervento chirurgico potrebbe garantire una procedura più semplice. Inoltre, sebbene la paratiroidectomia venga effettuata durante l'infanzia in MEN1, l'indicazione chirurgica nel bambino non è stata ben chiarita. Gli esami strumentali per il tumore paratiroideo preoperatori giocano un piccolo ruolo nei casi di MEN1 non operati per la necessità di esplorare tutte e quattro le ghiandole. Le immagini preoperatorie possono essere utili prima del reintervento e la scintigrafia con Tc^{99m} sestamibi è la più utile fra i molti metodi che possono essere usati da soli o in combinazione. I pazienti con MEN1 generalmente hanno tumori in tre o tutte e quattro le ghiandole paratiroidee, a volte anche in sedi ectopiche o esser soprannumerarie. La paratiroidectomia subtotala con timectomia totale (occasionalmente limitata all'asportazione delle corna timiche) per via transcervicale è il più comune intervento iniziale al collo. Un possibile residuo di tessuto paratiroideo potrebbe essere lasciato con uno dei molti metodi possibili. Questi includono: permanenza in situ di circa 50 mg della ghiandola apparentemente normale con o senza conferma bioptica per ciascuna ghiandola. Alternativamente viene effettuata la paratiroidectomia totale con autoreimpianto in avambraccio non dominante di tessuto paratiroideo fresco. I chirurghi con una certa esperienza in interventi sulla paratiroide hanno un successo simile (95% di euparatiroidismo) con ognuna di queste opzioni. Poiché questi interventi comportano un rischio sostanziale (5-10%) di

ipoparatiroidismo postoperatorio, il tessuto paratiroideo potrebbe essere criopreservato per permettere la successiva procedura di reimpianto. Dagli 8 ai 12 anni dopo la paratiroidectomia subtotale in MEN1, l'HPT recidiverà nel 50% dei casi euparatiroidici. Questo e la giovane età al primo intervento determina frequentemente la necessità di un reintervento come caratteristica della sindrome MEN1. Per prevenire la recidiva tardiva, un'ulteriore alternativa è la paratiroidectomia totale e il trattamento a vita con analoghi della vitamina D. Questa opportunità dovrebbe essere preventivamente discussa con il paziente. Il dosaggio intraoperatorio del PTH durante l'intervento iniziale o il reintervento è un metodo valido per valutare se il tumore paratiroideo permane. Gli agonisti del recettore sensibile al calcio (calcio mimetici), una nuova ed innovativa classe di farmaci, possono agire direttamente sulla ghiandola paratiroidea, normalizzando i valori della calcemia e riducendo i valori ematici di PTH. Tale terapia viene utilizzata nei pazienti che presentano HPT persistente post-chirurgico o nei quali l'intervento chirurgico è controindicato.

1.3. Tumori delle isole entero-pancreatiche in MEN1

La prevalenza dei tumori delle isole entero-pancreatiche affetti da MEN1 varia nelle diverse casistiche cliniche dal 30 al 75% e si avvicina all'80% nelle casistiche necroscopiche. Tipicamente un tumore delle isole pancreatiche può causare sintomi da eccesso di ormoni dopo i 40 anni, anche se i test biochimici e strumentali consentono la diagnosi di alcuni tumori in portatori asintomatici nella terza decade. La lesione delle isole entero-pancreatiche nella MEN1 è caratteristicamente multicentrica e varia da microadenomi a macroadenomi a carcinomi invasivi e metastatici; l'iperplasia delle cellule insulari è rara. Le lesioni insorgono in ogni parte del pancreas o come foci a livello della sottomucosa duodenale. La maggior parte dei gastrinomi associati a MEN1 si ritrovano nel duodeno, dove sono spesso piccoli (inferiori a 0,5 cm di diametro) e multipli. I

tumori delle isole pancreatiche contengono con frequenza decrescente e combinazioni differenti cromogranina A o B, polipeptide pancreatico (PP), glucagone, insulina, somatostatina, gastrina, VIP, serotonina, calcitonina (CT), fattore rilasciante GH e neurotensina. La malattia maligna delle insule nella MEN1 è rara prima dei 30 anni, ma è presente in circa la metà dei pazienti di mezza età. Non sono disponibili marcatori che identifichino i casi a più alto rischio di sviluppo o progressione di queste lesioni maligne. I gastrinomi sono presenti in circa 2/5 dei pazienti MEN1; circa 1/4 di tutti i casi di gastrinomi hanno la MEN1. I gastrinomi MEN1 correlati generalmente possiedono una componente maligna e la metà hanno già metastatizzato prima della diagnosi. 1/3 dei casi di ZES sporadici e associati a MEN1 muore della sua malignità.

La diagnosi di gastrinoma è stabilita quando c'è una combinazione di alti valori di gastrina sierica e elevata secrezione di acido gastrico. L'insulinoma pancreatico è caratterizzato da ipoglicemia a digiuno e/o con alta concentrazione circolante di insulina e/o alta concentrazione sierica di c-peptide.

Il VIPoma è caratterizzato da elevata concentrazione plasmatica di VIP. Nei tumori endocrini GEP ben differenziati l'EGDS (esofago-gastro-duodeno-scopia) permette di indagare il tratto esofago-gastro-duodenale e di eseguire biopsie. Il contemporaneo utilizzo dei coloranti vitali (cromoendoscopia) e della magnificazione consente una maggiore accuratezza rispetto alla endoscopia tradizionale permettendo la realizzazione di un campionamento biptico più preciso. L'ecografia endoscopica (EUS) è la procedura di imaging più sensibile per la rilevazione di tumori del pancreas endocrino di piccole dimensioni (10 mm) in soggetti asintomatici con MEN1, in cui ci deve comunque essere una combinazione con le immagini della TC. Langer et al (2004) ha stabilito che la scintigrafia del recettore della somatostatina (SRS) è la procedura di scelta per l'individuazione di metastasi di tumori endocrini pancreatici (PET) MEN1. Ad eccezione della sindrome da insulinoma

tutte le varie sindromi da eccesso ormonale causate da lesioni entero-pancreatiche in MEN1 rispondono bene al trattamento. Gli inibitori della pompa protonica o talvolta i bloccanti dei recettori H₂ (per gastrina) e gli analoghi della somatostatina (per molti ormoni oltre la gastrina) prevengono effettivamente la gravità e talvolta la morbilità in MEN1. La chirurgia è il principale trattamento nei pazienti MEN1 con ipoglicemia dovuta ad insulinoma. Persino in assenza di analisi strumentali positive preoperatorie l'insulinoma è generalmente identificato prontamente attraverso l'ultrasonografia intraoperatoria. A causa delle piccole dimensioni e della molteplicità dei gastrinomi duodenali i metodi più sensibili per le isole pancreatiche (octreoscan e ultrasonografia endoscopica) hanno ancora una bassa sensibilità per i gastrinomi MEN1-correlati. Il trattamento preferenziale di un gastrinoma solitario sporadico è l'escissione chirurgica del gastrinoma stesso. Comunque, i gastrinomi nella MEN1 sono frequentemente multipli e/o metastatici e il ruolo della chirurgia è controverso, è pertanto necessaria un'accurata valutazione endocrino-radiologica-chirurgica caso per caso sull'opportunità della chirurgia e sulla tecnica da utilizzare in corso di gastrinomi MEN1 (prevalentemente duodenali). I farmaci antiacidi sono comunque da utilizzare come prima scelta terapeutica.

C'è controversia sul ruolo della chirurgia entero-pancreatica nei pazienti MEN1 asintomatici. Molti gruppi sostengono che i pazienti MEN1 non debbano andare incontro a chirurgia preventiva a meno che il tumore non sia maggiore di 3 cm o in crescita. Molti gruppi non ritengono sostanziali le dimensioni del tumore e molti raccomandano l'intervento se la lesione è maggiore di 1 cm. Molti credono che nella MEN1 il fine sia la prevenzione del cancro, la chirurgia dovrebbe essere effettuata se la diagnosi biochimica è inequivocabile. La malattia metastatica è presente in una sostanziale frazione di pazienti anche in quelli in cui la chirurgia è stata effettuata precocemente anche senza test strumentali positivi. La procedura chirurgica standard, oltre

che per il gastrinoma, include la resezione pancreatica distale associata all'ultrasonografia intraoperatoria associata alla palpazione bidigitale per l'enucleazione dei tumori nella testa pancreatica e nella sottomucosa duodenale. Con i progressi della ultrasonografia intraoperatoria molti chirurghi limitano la chirurgia in MEN1 all'enucleazione di uno o più macroadenomi insulari. E' raccomandata anche la dissezione dei linfonodi lungo il tronco celiaco ed il legamento epatico. La duodenotomia è da considerare soprattutto nei pazienti con elevati valori di gastrinemia stimolata da secretina. Se il tumore principale per dimensioni è localizzato a livello della testa del pancreas, dovrebbe essere presa in considerazione una procedura secondo Whipple. Le procedure pancreatico-duodenali estese sono associate ad un rischio sostanziale. Quindi, le indicazioni all'intervento, il potenziale beneficio e il tipo di chirurgia deve essere considerato caso per caso. L'impatto della resezione epatica o della lobectomia sulla sopravvivenza dei pazienti MEN1 con lesioni entero-pancreatiche metastatiche non è accertato, e l'esperienza è limitata.

Per i tumori neuroendocrini maligni MEN1-correlati non esiste possibilità di trattamento chirurgico preventivo (ad eccezione della timectomia profilattica per il carcinomide timico).

Questo è dovuto principalmente alle sedi coinvolte dai tumori (pancreas, duodeno e polmoni), che sono difficilmente valutabili precocemente in termini di identificazione di lesioni iniziali e che non possono essere sottoposte a chirurgia ablativa profilattica.

Numerosi gruppi hanno intrapreso studi clinici mirati ad utilizzare la somatostatina ed i suoi analoghi nella terapia di tumori neuroendocrini nella Sindrome MEN1 allo scopo di valutare la crescita e la secrezione delle lesioni tumorali prima che queste abbiano raggiunto dimensioni che ne raccomandano la exeresi chirurgica. Ormai numerosi sono ad oggi i dati da studi clinici internazionali sulla efficacia degli analoghi della somatostatina nel controllare la

sintomatologia legata alla ipersecrezione ormonale da parte di NET funzionanti e della sindrome da carcinoide, ma soprattutto nel controllare e rallentare la crescita tumorale anche in caso di tumori non funzionanti in progressione, con allungamento della sopravvivenza.

I risultati degli studi clinici hanno dimostrato che gli analoghi della somatostatina sono farmaci di documentata sicurezza e ottima tollerabilità.

1.4. Tumori ipofisari nella MEN1

L'adenoma ipofisario può rappresentare la prima manifestazione clinica della sindrome nel 25% dei casi sporadici-MEN1, ma non andrebbe oltre il 10% nelle forme familiari; possono manifestarsi come microadenoma (diametro <1cm) o macroadenomi.

Tutti i tipi di tumore funzionanti sono stati descritti nella MEN1, anche il "gonadotropinoma vero". Secondo Verges et al. gli adenomi ipofisari MEN1 sono significativamente più frequenti nelle donne rispetto ai maschi.

Il prolattinoma è la forma più frequente ed è caratterizzata da aumento delle concentrazioni sieriche di prolattina. Devono essere tenuti in considerazione gli intervalli di riferimento in rapporto alla premenopausa, post-menopausa e al sesso maschile.

L'esame strumentale di scelta dei tumori ipofisari è la RMN della sella turcica.

Nei tumori prolattina secernenti la terapia medica di 1° scelta sono gli agonisti della dopamina; l'intervento chirurgico trans-sfenoidale in presenza di macro-adenomi.

Nei tumori GH-secernenti determinanti acromegalia. Intervento chirurgico trans-sfenoidale è il primo trattamento di scelta, è efficace nel 50-70% dei casi.

Nella maggior parte dei tumori ipofisari ACTH-secernenti associati con sindrome di Cushing, il trattamento è l'asportazione dell'adenoma.

Nella serie di Beckers et al [2003], il 92% degli individui con un microadenoma identificato e il 67% con un macro-adenoma sono stati considerati essere curati immediatamente dopo l'intervento chirurgico. Per i tumori ipofisari ACTH-secernenti associati a sindrome di Cushing che non sono guariti neurochirurgicamente, la radioterapia può essere necessaria per ridurre la produzione di ACTH.

Nel caso di tumori macro- deve essere eseguita un'accurata valutazione neurochirurgica sull'eventuale approccio invasivo. (ambito ambulatoriale)

Negli adenomi ipofisari non secernenti il trattamento chirurgico con un approccio trans-sfenoidale è la terapia di scelta.

Tuttavia, in rari casi di adenomi di grandi dimensioni, con una notevole estensione extrasellare, l'approccio trans-frontale è l'unica possibilità. (ambito ricovero)

Nel 5-15% dei casi, un trattamento medico con potenti agonisti dopaminergici o con analoghi della somatostatina può ridurre l'adenoma prima dell'intervento chirurgico.

Infine anche nei pazienti trattati con successo, lo screening per i tumori ipofisari dovrebbe essere proseguito poiché il rimanente tessuto potrebbe causare recidiva.

1.5. Espressioni meno comuni di MEN1

Tutti o quasi tutti i carcinoidi MEN1 correlati originano nell'intestino. Il carcinoide timico in MEN1 sembra essere predominante nel sesso maschile. I pazienti possono essere asintomatici fino ad uno stadio tardivo. Il decorso del carcinoma timico appare più aggressivo in corso di MEN1 piuttosto che senza. Il carcinoide bronchiale associato a MEN1 insorge soprattutto nel sesso femminile. La TC o la RMN sono raccomandate in modo analogo nella diagnosi precoce del carcinoide bronchiale o timico. I carcinoidi a cellule gastriche entero-cromoaffini simili di tipo II (ECL) sono riscontrati soprattutto in modo casuale in corso di endoscopia gastrica per ZES in MEN1, e sono comuni in

MEN1. I tumori sono generalmente multipli, più piccoli di 1,5 cm e associati alla proliferazione di cellule ECL extratumorali, dalle quali i tumori (carcinoidi gastrici = ECLomi) presumibilmente originano. In confronto agli altri tumori MEN1-correlati sono conosciuti per il loro potenziale maligno. I carcinoidi intestinali nella MEN1 raramente ipersecernono ormoni. Le lesioni nella corteccia surrenalica sono comuni (20-40 %) in MEN1; la maggior parte sono bilaterali, iperplastiche, e non funzionanti. La patologia surrenalica include l'adenoma corticale, l'iperplasia diffusa, l'iperplasia nodulare o anche il carcinoma. L'iperaldosteronismo è stato descritto. La maggior parte degli ingrandimenti della ghiandola surrenalica presenta un decorso indolente. Non è stato raggiunto un consenso circa la gestione delle lesioni cortico-surrenali MEN1-associate. Lipomi sia cutanei che viscerali si osservano in più di 1/3 di pazienti MEN1. I lipomi nella MEN1 sono capsulati (nodulari). Le lesioni grandi o piccole sono generalmente multicentriche ed esteticamente sgradevoli. Quando rimosse tipicamente non recidivano. I grandi lipomi viscerali sono identificati solo occasionalmente. Gli angiofibromi multipli faciali si riscontrano nel 40-80 % dei pazienti MEN1 con metà dei casi che ne presenta 5 o più; anche i collagenomi sono comuni. I tumori cutanei sono stati suggeriti come un possibile aiuto per una diagnosi presintomatica dei portatori MEN1.

1.6. Screening del DNA nella diagnosi del portatore MEN1

Il gene MEN1 è localizzato sul cromosoma 11q13 e consta di 10 esoni con una regione di 1830 bp codificante per una proteina di 610 aa detta menin. Menin si trova prevalentemente nel nucleo. Il suo primo partner d'interazione documentato è stato il fattore di trascrizione JunD attivante la proteina 1. Altre proteine che interagiscono con menin sono in studio. Studi genetici i linkage hanno suggerito che il tratto familiare MEN1 origina

sempre dallo stesso locus cromosomiale sul cromosoma 11q13 e quindi dallo stesso gene. Ciò è supportato da studi di mutazioni a livello germinale di MEN1. Mutazioni MEN1 sono localizzate all'interno e intorno all'"open reading frame" di menin e sono di tipo diverso. Approssimativamente il 25% sono non-sense, circa il 45% sono piccole delezioni, circa il 15% sono piccole inserzioni, meno del 5% sono mutazioni "donor-splicing" e approssimativamente il 10% sono mutazioni miss-sense, ritenute causa di un cambiamento da uno a tre aminoacidi in menin. Mutazioni MEN1 di solito portano all'assenza o al troncamento della proteina menin. Il presunto meccanismo unificante per la formazione di tumori in MEN1 coinvolge la perdita delle funzioni di menin in una cellula precorritrice tumorale. Il primo "hit" è ereditato e perciò è presente in ogni cellula dell'organismo; è generalmente silente fino allo sviluppo iniziale del tumore. Determina una predisposizione autosomica dominante alla neoplasia di determinati tessuti. Quando il primo "hit" è associato ad una perdita somatica o post-natale dell'altra copia di MEN1 (secondo "hit") in una cellula, si origina un'espansione clonale neoplastica da quella cellula. Questi eventi determinano un'inattivazione biallelica del gene MEN1, sinonimo di un meccanismo di soppressione tumorale per l'oncogenesi ad opera del gene MEN1. Una simile perdita di funzione di entrambe le copie MEN1 è anche importante nello sviluppo di circa ¼ dei tumori sporadici o comuni dei tipi riscontrabili in MEN. In questi tumori sporadici il primo ed il secondo "hit" avvengono in cellule somatiche in modo indipendente. Simili meccanismi inattivanti per entrambe le copie di MEN1 in tutti i virtuali tumori MEN1 correlati ed in molti tumori sporadici giocano un ruolo fondamentale. Diversamente dal gene RET il gene MEN1 non mostra alcuna relazione tra le sequenze dettagliate della mutazione e il comportamento tumorale sporadico o in MEN1. Diversi approcci analitici al locus MEN1 sono stati utilizzati, ma la maggior parte dei laboratori usano strategie di sequenziamento diretto del DNA. Il primo passo nell'analisi di

casi sporadici o in pazienti appartenenti a famiglie con casi di MEN1 ereditari sospetti o provati consiste nell'identificare la specifica mutazione MEN1 a livello germinale del DNA ricavato da un campione di sangue periferico di un caso indice affetto. In una famiglia con sospetta MEN1, ma con nessun membro affetto in vita, la considerazione dovrebbe essere data per ottenere DNA germinale da un deceduto presumibilmente affetto. Poiché una mutazione somatica di MEN1 è riscontrata in comuni tumori endocrini, il DNA tumorale è raramente utile come indice di mutazioni germinali di MEN1 non comuni. Il test per portatore MEN1 dovrebbe essere eseguito preferibilmente con campione di sangue con leucociti, che meglio rappresentano la linea germinale. Nella maggior parte dei casi indice di MEN1 familiare, sarà identificata una mutazione di MEN1. La successiva analisi degli altri membri familiari a rischio sarà semplificata dal test selettivo per la mutazione MEN1 che è già stata trovata essere specifica di quella famiglia. Le più grosse casistiche falliscono la ricerca della mutazione germinale MEN1 nel 10-20% dei casi indice di MEN1 familiare. Tali fallimenti sono dovuti alla presenza della mutazione in parti non testate del gene MEN1 o in grosse delezioni che sono non valutabili con metodi di amplificazione di PCR. In una famiglia MEN1 con una mutazione germinale MEN1 non identificabile l'analisi dell'aplotipo intorno al locus MEN1 sul cromosoma 11q13 può permettere lo screening dello stato di portatore MEN1. L'analisi dell'aplotipo richiede la forte presunzione che il tratto familiare risieda nel gene MEN1 così come la disponibilità di DNA di almeno due o più membri affetti. Un tumore MEN1 può contribuire all'analisi dell'aplotipo, perché la perdita dell'allele "wild-type" 11q13 fa sì che il tumore presenti solo l'allele mutato. Al contrario, l'analisi dell'aplotipo del locus RET per i portatori MEN2, non è generalmente applicabile ai tumori a causa del diverso modo in cui i geni MEN1 e RET contribuiscono all'oncogenesi. In modo specifico, la perdita del normale allele RET nei tumori MEN2 non è comune. Se c'è incertezza sulla natura della sindrome in una famiglia, allora

può essere testato il linkage genetico tra il tratto e il locus MEN1. La significatività statistica del risultato di linkage richiede il DNA da 7-10 membri affetti. Quando il test del DNA per lo stato di portatore MEN1 non è utile, gli individui con un rischio del 50% di essere portatori (parenti di primo grado di un caso MEN1) dovrebbero eseguire test biochimici (calcio, preferibilmente ionizzato, PTH e prolattina) ogni tre anni. I tumori cutanei MEN1-specifici necessitano di ulteriori indagini come indicatori di stato di portatore MEN1.

1.7. Indicazioni al test mutazionale per MEN1

Indicazioni al test genetico sono in discussione. Il test può essere preposto ai casi indice con MEN1 o con MEN1 atipica e ai loro parenti; altri casi hanno indicazioni al test che deriva dalla loro alta probabilità di mutazione germinale MEN1 in categorie non ancora testate. I candidati al test dovrebbero essere i casi sporadici con due o più tumori MEN1-correlati. Alcuni casi con combinazioni di tumori sporadici, come l'adenoma paratiroideo ed il GHoma, hanno inaspettatamente una bassa frequenza di mutazione MEN1. Ci sono dati limitati sulla frequenza della mutazione germinale MEN1 fra i casi comuni con un tumore in un organo apparentemente sporadico. La frequenza della mutazione germinale MEN1 con un tumore, presunto essere sporadico in base alla valutazione familiare, è distribuita come segue: adenoma paratiroideo (1 %), gastrinoma (5 %), prolattinoma (1 %), carcinoide intestinale (2 %), lipoma (0,1 %) e angiofibroma (1 %). La probabilità di mutazione MEN1 è più alta con un'età dei tumori più giovane o con molteplicità dei tumori nei vari organi. Queste stime suggeriscono che dovrebbe essere data un'elevata importanza nel testare i casi di gastrinoma presunti sporadici e alla scoperta della mutazione MEN1 nella decisione della scelta terapeutica chirurgica del gastrinoma.

1.8. Protocolli di screening periodico dell'espressione tumorale nei pazienti MEN1

Lo screening periodico per le manifestazioni tumorali nei casi di definiti o probabili portatori di mutazione MEN1 sembra aiutare nel miglioramento della gestione clinica ma, al contrario della MEN2 questo non è stato provato. La penetranza età-correlata di tutte le caratteristiche (la proporzione dei portatori del gene manifestanti i sintomi o segni di malattia da una data età) è vicina allo zero sotto i 5 anni, raggiunge circa il 50 % intorno ai 20 e supera il 95 % intorno ai 40. Lo screening periodico per i tumori dovrebbe includere l'accertamento dei sintomi delle principali neoplasie. Lo screening per i segni tumorali nella MEN1 può essere difficile e costoso a causa dell'ampio numero di test potenzialmente utili. Lo screening biochimico è raccomandato annualmente con indagini strumentali raccomandate meno frequentemente (3-5 anni). Lo screening dovrebbe iniziare precocemente nell'infanzia e continuare a vita. La scelta dei test biochimici e delle modalità di imaging dovrebbe dipendere dall'utilità, dal costo e dalla disponibilità.

1.9. Sommario - consensus in MEN1

- 1) I tumori MEN1 determinano un'importante morbilità attraverso un eccesso di ormoni (PTH, gastrina etc.) e attraverso il potenziale maligno (gastrinoma, carcinoidi etc.).
- 2) I farmaci dovrebbero controllare le principali caratteristiche dell'eccesso di ormoni (gastrina, prolattina etc.). La chirurgia dovrebbe controllare le caratteristiche dell'eccesso di altri ormoni (PTH e insulina).
- 3) L'iperparatiroidismo si sviluppa in oltre il 90 % dei portatori MEN1.
- 4) L'intervento paratiroideo preferenziale nell'HPT in MEN1 è la paratiroidectomia subtotale con o senza

l'autoreimpianto; contemporaneamente si effettua la timectomia totale per via transcervicale. Il tessuto paratiroideo può essere criopreservato per garantire la possibilità di un successivo autoreimpianto.

- 5) La chirurgia in MEN1 è indicata e generalmente efficace per l'insulinoma. La maggior parte degli altri tumori pancreatici insulari, ad eccezione del gastrinoma, sono indicazioni alla chirurgia.
- 6) La gestione di un tumore ipofisario in MEN1 dovrebbe essere simile a quella dei casi sporadici.
- 7) Il test per la mutazione germinale MEN1 è raccomandato per l'identificazione dei portatori MEN1.
- 8) Comunque i test per la mutazione germinale MEN1 falliscono l'identificazione di queste mutazioni nel 10-20 % dei casi. Se in una famiglia manca una mutazione MEN1 identificabile, il test dell'aplotipo 11q13 del locus MEN1 o l'analisi di linkage genetico può identificare i portatori MEN1. I test biochimici periodici sono un'alternativa meno efficace quando i test del DNA non sono possibili.
- 9) I principali candidati all'analisi mutazionale per MEN1 sono i casi indice con MEN1, i loro parenti non affetti, e alcuni casi caratteristiche atipiche di MEN1.
- 10) L'analisi di portatore MEN1 dovrebbe essere utilizzata soprattutto come informazione. Raramente dovrebbe determinare un intervento maggiore.
- 11) Il pattern tumorale nella MEN1 in una famiglia non ha chiare varianti o specifiche correlazioni con il pattern mutazionale. Quindi i portatori MEN1 in una famiglia sia con espressione tipica che atipica dovrebbe essere monitorati per tutte le principali manifestazioni tumorali MEN1-correlate.
- 12) I test biochimici e strumentali dovrebbero essere attentamente scelti tra le molte opzioni per lo screening periodico dei portatori. I test biochimici sono raccomandati annualmente, e le indagini strumentali meno frequentemente.

Tabella 1

Principali lesioni endocrine MEN1-correlate	Lesioni associate
Iperparatiroidismo (90%)	- Lipomi (30%)
Tumori Entero-pancreatici <ul style="list-style-type: none"> • Gastrinoma (40%) • Insulinoma (10%) • NF¹ compresi i tumori produttori PP (20-55%) • altri: Glucagonoma, Somatostatinoma, VIPoma, ecc. (2%) 	- Angiofibromi faciali (85%) - Collagenomi (70%)
Tumori Adenoipofisari <ul style="list-style-type: none"> • Prolattinoma (20%) • GH+ PRL, GH. NF¹ (10%) • ACTH (25), TSH (rare) 	Tumori adreno-corticale (40%)
	Feocromocitoma (<1%)
	Meningiomi(8%)
	Carcinoidi: <ul style="list-style-type: none"> - Carcinoidi Timici NF (2%) - Carcinoidi Bronchiali NF (2%) - Tumori gastrici (10%)

CAPITOLO 2: SINDROME MEN2

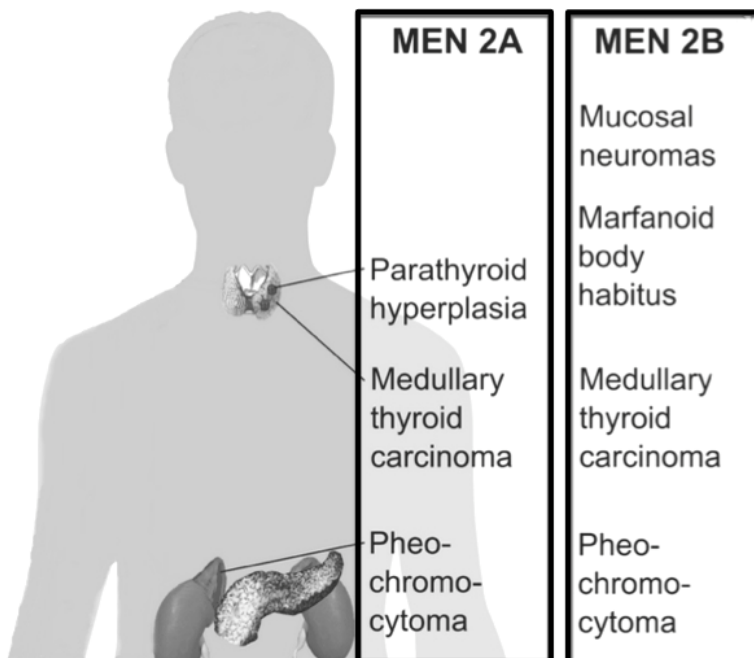
2.1. Classificazione e mortalità

MEN2 è una sindrome autosomica dominante identificata in 500-1000 famiglie nel mondo. Tutte le varianti di MEN2 mostrano un'alta penetranza del carcinoma midollare tiroideo (MTC); infatti il 90% dei portatori MEN2 presenterà evidenza di MTC (nodulo palpabile o valori di calcitonina ematica alterati). La MEN2A è una sindrome caratterizzata da MTC nel 90% degli adulti portatori del gene, feocromocitoma unilaterale o bilaterale nel 50%, e tumori paratiroidi multighiandolari nel 20-30%.

La MEN2A rappresenta più del 75 % delle sindromi MEN2. Altre rare varianti MEN2 comprendono l'MTC familiare (FMTC), la MEN2A con lichen cutaneo amiloidotico e la MEN2A o l'FMTC con malattia di Hirschsprung. L'MTC è la prima manifestazione neoplastica nelle famiglie MEN2 a causa della sua precoce ed alta penetranza. Di conseguenza alcuni piccoli nuclei familiari con MEN2A manifestano solo l'MTC e così hanno un'alta probabilità di essere classificati in modo non corretto come FMTC, con il conseguente rischio che il feocromocitoma non sarà considerato. La caratterizzazione di una famiglia come FMTC dovrebbe, comunque dipendere dai rigorosi criteri seguenti: più di 10 portatori nella famiglia, portatori multipli o affetti sopra i 50 anni di età e un'adeguata storia clinica particolarmente nei membri più anziani. Questi criteri inseriscono deliberatamente le piccole famiglie con FMTC nella categoria MEN2A. La MEN2 di tipo B (MEN2B), conosciuta anche come MEN3, è la più caratteristica delle varianti MEN2. La MEN2B è caratterizzata dalle principali neoplasie della MEN2A (MTC e feocromocitoma), un habitus marfanoide e ganglioneuromatosi mucosale e intestinale, ma non HPT. Tutte le varianti MEN2 sono causate da una mutazione germinale nel gene RET. Esiste un'importante correlazione

della MEN2A e MEN2B con mutazioni specifiche del gene RET. Nei casi di MEN2A in cui il trattamento è iniziato dopo l'identificazione di un nodulo tiroideo, la progressione dell'MTC determina un 15-20 % di mortalità per cancro. Prima del riconoscimento della sindrome MEN2 la morte improvvisa da feocromocitoma era frequente in queste famiglie, forse frequente come la morte da progressione dell'MTC. La morte improvvisa da feocromocitoma nella MEN2 è anche stata riportata più recentemente. Comunque è probabile che il miglioramento della gestione clinica del feocromocitoma abbia ridotto la quota di morti premature anche più del miglioramento della gestione dell'MTC. La morbilità sindromica più severa e la mortalità è più precoce nella MEN2B rispetto alla MEN2A. Il riconoscimento della maggiore aggressività dell'MTC nella MEN2B e la possibilità dell'identificazione precoce dello stato di portatore hanno indotto l'intervento di tiroidectomia quanto prima. Le due maggiori comorbilità nella MEN2B sono l'MTC e la ganglioneuromatosi intestinale. La diarrea determinata dai fattori umorali prodotti dall'MTC combinata con la dismotilità gastro-intestinale data dalla ganglioneuromatosi intestinale può ridurre la qualità della vita ad un livello molto basso. Come per il feocromocitoma della MEN2A, anche nella MEN2B si è avuta una virtuale eliminazione della mortalità da questa patologia grazie al miglioramento della gestione clinica.

Figura 2: Principali organi coinvolti nelle MEN 2A e 2B



2.2. MTC in MEN2

MTC è un raro tumore calcitonina-produttore delle cellule C o parafollicolari della ghiandola tiroidea. L'iperplasia multifocale delle cellule C è una lesione che precorre l'MTC ereditario; la progressione dall'iperplasia delle cellule C all'MTC microscopico è senza dubbio variabile e può richiedere molti anni. Le metastasi possono essere nei linfonodi centrali e laterali cervicali, e mediastinici o più distanti nel polmone, fegato o osso. L'aggressività dell'MTC associato a MEN2 è correlata alle varianti sindromiche e alla mutazione del codone RET. La sostanza secreta dall'MTC è la calcitonina che è un'importante ed eccellente marcatore tumorale. I valori di calcitonina (basali o stimolati dalla

pentagastrina, calcio o entrambi), sono sempre elevati in presenza di MTC. Similmente elevati valori di calcitonina dopo la chirurgia sono generalmente primo segno di persistenza o ricorrenza di malattia. La prevenzione o il trattamento dell'MTC è chirurgico, il suo successo è soprattutto dipendente dall'adeguatezza dell'intervento iniziale. Comunque la chirurgia per l'MTC dovrebbe essere eseguita, se possibile prima dell'età di possibile progressione maligna. Lo screening familiare talvolta porta alla diagnosi di portatore MEN2 in età adulta. Il trattamento del MTC è la tiroidectomia totale in entrambe le forme, sia ereditarie che sporadiche. I pazienti che non hanno evidenza clinica e strumentale di metastasi linfonodali dovrebbero essere sottoposti alla dissezione, a scopo profilattico, del compartimento linfonodale centrale (VI livello). I pazienti che, invece, hanno metastasi linfonodali latero-cervicali e/o del compartimento centrale devono essere sottoposti alla dissezione del compartimento centrale e dei linfonodi latero-cervicali (livelli II A, III, IV, V). Dopo la tiroidectomia totale viene effettuato trattamento sostitutivo con tiroxina per mantenere il TSH nel range di normalità. Un dosaggio della calcitonina sierica deve essere effettuato 2-3 mesi dopo l'intervento. A questo punto livelli sierici di calcitonina indosabili sono un forte predittore di remissione completa. La remissione può essere confermata se i livelli di calcitonina sierica rimangono indosabili anche dopo un test provocativo (pentagastrina o calcio). In questa condizione non è indicato nessun altro test. La calcitonina sierica dovrebbe essere ripetuta ogni 6 mesi per i primi 2-3 anni e successivamente annualmente. I pazienti con remissione biochimica dopo il trattamento iniziale hanno solo il 3% di rischio di recidiva durante il follow-up.

Nei pazienti che presentano concentrazioni sieriche di calcitonina inferiori a 150 pg/ml, la ricerca di persistenza di malattia dovrebbe essere limitata ad una accurata ecografia del collo. Se sono individuati linfonodi sospetti, si dovrebbe effettuare agoaspirazione e misurazione della calcitonina nel liquido di lavaggio per confermare la

diagnosi. Inoltre, nei pazienti con malattia persistente e livelli di calcitonina inferiori a 150 pg/ml, dovrebbe essere considerato l'uso di ulteriori indagini di imaging, quali la TC del collo e del torace, la RMN epatica con mezzo di contrasto, la scintigrafia ossea, la RMN di rachide e pelvi e la 18-FDG-PET, come controllo basale, anche se queste indagini solitamente risultano negative. In alternativa, queste indagini aggiuntive possono essere rinviate finché i livelli di CT sierica non aumentano.

La valutazione dei pazienti con calcitonina basale superiore a 150 pg/ml è simile a quella dei pazienti con calcitonina inferiore a 150 pg/ml. La ricerca di metastasi a distanza è obbligatoria utilizzando le tecniche radiologiche suddette. Nei pazienti con calcitonina sierica basale dosabile ma senza evidenza di malattia non è indicata alcuna terapia e si ritiene opportuno un follow-up a lungo termine, basato sul tempo di raddoppiamento (DT) di CT e CEA, che è fortemente correlato con la progressione di malattia. La chirurgia, se è possibile effettuarla, è il trattamento principale per le recidive locali e regionali.

L'utilizzo della terapia radiante esterna (EBRT) può essere indicata nei pazienti in cui è stata eseguita una resezione incompleta del tumore o delle metastasi linfonodali al momento del trattamento iniziale o successivamente in caso di reinterventi per recidive di malattia. Il management delle metastasi a distanza può prevedere la chirurgia nel caso di una singola o di poche metastasi localizzate a cervello, polmoni o fegato. La radioterapia esterna è indicata per le metastasi ossee non trattabili chirurgicamente, specialmente se provocano dolore o se sono localizzate al rachide, alla base cranica, nelle ossa pelviche o nelle ossa lunghe. Può inoltre essere utilizzata per il trattamento delle metastasi cerebrali.

La chemioterapia sistemica con dacarbazina, fluorouracile e doxorubicina ha mostrato un'efficacia limitata, raggiungendo solo una risposta parziale nel 10-20% dei casi ed una breve durata. Al momento attuale, l'utilizzo della chemioterapia secondo lo schema classico non dovrebbe

essere considerata per i pazienti con persistenza o ricorrenza del MTC.

La terapia farmacologica è possibile in quei casi di MTC aggressivo e sintomatico, non asportabile chirurgicamente, localmente avanzato o metastatico. Il farmaco in questione (Caprelsa) è un agente antineoplastico, inibitore della proteina chinasi che agisce su 3 passaggi chiave nella patogenesi del MTC.

2.3. Feocromocitoma in MEN2

Il feocromocitoma in MEN2 può essere unilaterale o bilaterale. Particolari problemi si hanno per i pazienti che sfuggono allo screening di routine e per le potenziali crisi ipertensive da feocromocitoma non sospettato, attivato durante la gravidanza, il travaglio o il parto. Questo può essere evitato grazie allo screening biochimico nelle donne portatrici di mutazione sul gene RET prima o precocemente durante la gravidanza. Lo screening per il feocromocitoma è effettuabile mediante il dosaggio delle metanefrine plasmatiche o delle catecolamine e metanefrine nella raccolta urinaria delle 24 h. L'analisi di tutti e tre i parametri consentirà di aumentare enormemente la sensibilità e la specificità; non c'è un consenso sulla valutazione di un singolo test per limitare i costi. Con alti livelli di catecolamine o metanefrine o con importanti sintomi da feocromocitoma dovrebbe essere eseguita un'indagine strumentale del retroperitoneo (TC o RMN). La maggior parte dei clinici utilizza anche la scintigrafia con meta-iodobenzil guanidina per la localizzazione preoperatoria. Tutti i pazienti con evidenza di eccessiva produzione di catecolamine dovrebbero ricevere un'appropriata terapia farmacologia (con o senza antagonista adrenergico e/o metil tirosina) prima della chirurgia surrenalica. Anche i pazienti con tumori surrenalici dimostrati ma senza un'evidenza di anomalie biochimiche dovrebbero andare incontro al blocco adrenergico farmacologico. I progressi nella chirurgia

surrenalica negli ultimi 5 anni hanno migliorato la gestione clinica del feocromocitoma. La surrenectomia per via laparoscopica è la procedura di scelta nei pazienti con feocromocitoma monolaterale. Con lesioni bilaterali dovrebbe essere effettuata la surrenectomia bilaterale con approccio laparoscopico o ad addome aperto. L'insufficienza surrenalica resta un problema significativo in pazienti che hanno subito una surrenectomia bilaterale. Ci sono state almeno 4 morti da insufficienza surrenalica in pazienti MEN2 in seguito a rimozione di entrambe le ghiandole surrenaliche. I pazienti devono essere istruiti sulla somministrazione parenterale di corticosteroidi. Inoltre tutti i pazienti dovrebbero essere provvisti di una carta o di un bracciale di emergenza, indicante la possibilità di una insufficienza surrenalica e la necessità di terapia corticosteroidica parenterale in emergenza. La surrenectomia risparmiante la zona corticale è una tecnica promettente per la prevenzione dell'insufficienza surrenalica, ma esiste ancora una limitata esperienza a lungo termine che frena gli entusiasmi per questo approccio.

2.4. HPT in MEN2

L'HPT primitivo si manifesta nel 20-30 % dei pazienti MEN2A, con la più alta frequenza associata alla mutazione del codone 634. La maggior parte dei casi è asintomatica, sebbene talvolta possa andare incontro ad ipercalciuria e a calcolosi renale. L'HPT è meno importante nella MEN2A rispetto alla MEN1. Le indicazioni all'intervento chirurgico e i criteri di diagnosi sono simili a quelli dell'HPT primitivo sporadico. Sebbene spesso meno di 4 ghiandole paratiroidi siano ingrandite dovrebbero essere identificate tutte le ghiandole durante la chirurgia paratiroidea. Le indicazioni e l'intervento (resezione delle sole ghiandole ingrandite, paratiroidectomia subtotali, paratiroidectomia con reimpianto) dovrebbero essere simili a quelli degli altri pazienti con potenzialità per tumori paratiroidi multipli.

Durante la chirurgia tiroidea nel paziente normocalcemico con MEN2A, il chirurgo può riscontrare uno o più tumori paratiroidi; questi interventi dovrebbero essere eseguiti come se ci fosse evidenza biochimica di HPT moderato.

2.5. Test per la diagnosi di portatore MEN2

Il gene RET è vicino al centromero del cromosoma 10 e codifica per una tirosinchinasi di membrana chiamata RET. Alcune mutazioni inducono l'attività di RET determinandone le proprietà oncogeniche e trasformanti. La mutazione RET contribuisce alla carcinogenesi di molti tumori papillari della tiroide per un riarrangiamento somatico non ereditario (chiamato RET-PTC) in cui la sequenza promotrice di uno degli altri otto geni rimpiazza il promotore RET e attiva RET tramite la sua overespressione. Al contrario MEN2 si ha da una mutazione ereditaria di RET che comporta il cambiamento di un aminoacido. L'attivazione di RET è sia dovuta alla omodimerizzazione di RET (domini extracellulari mutati nella maggior parte delle MEN2A) o tramite l'attivazione di siti catalitici della chinasi RET (domini intracellulari mutati nelle MEN2B). Alcuni tumori in MEN2 mostrano un secondo "hit", una mutazione somatica che coinvolge il gene RET nel clone cellulare da cui origina il tumore. L'allele RET attivato è amplificato dalla duplicazione del cromosoma 10 in alcuni tumori, o il normale allele RET è deletato in alcuni altri. La determinazione del portatore MEN2 è uno dei pochi esempi di test genetico che indica effettivamente un intervento clinico. Il consenso è stato raggiunto al Workshop del 1997 sulle MEN, la decisione di effettuare una tiroidectomia in MEN2 dovrebbe essere basata principalmente sul test mutazionale di RET piuttosto che sull'analisi della calcitonina. Molte caratteristiche uniche di MEN2 supportano questa raccomandazione. Per prima cosa l'identificazione precoce e l'intervento possono modificare il decorso clinico dell'MTC. Lo sviluppo di test di stimolo per lo screening basati

su misurazioni della calcitonina eseguiti 25 anni fa hanno reso possibile l'identificazione di procedure e trattamenti precoci dell'MTC. Il follow-up di bambini operati nell'adolescenza ha evidenziato l'efficacia terapeutica per un lungo periodo in molti di essi. Inoltre il trattamento di un precoce MTC tramite tiroidectomia è ben tollerato anche da molti neonati.

2.6. Indicazioni all'analisi mutazionale di RET

Il sequenziamento del DNA per l'analisi mutazionale di RET è efficace e sufficientemente disponibile. I criteri generali per lo screening di portatore sono stati rivisti nel contesto della sindrome MEN1. Punti particolarmente rilevanti per testare portatori MEN2 sono qui presentati. Il 90 % dei casi indice MEN2 hanno una mutazione RET identificata. E' stato individuato un limitato numero di mutazioni MEN1-correlate coinvolgenti gli esoni 10, 11, 13, 14, 15 e 16. quindi solo questi esoni devono essere testati routinariamente. Se questa analisi è negativa dovranno essere routinati i rimanenti 15 esoni. Quest'ultima analisi è disponibile correntemente solo nei laboratori di ricerca. Se questa analisi mutazionale estesa di RET è negativa, nel caso indice di una famiglia, il pattern familiare di MEN2 può dare una forte presunzione di mutazione RET sconosciuta. In questo caso dovrebbero essere considerate l'analisi dell'aplotipo e di linkage genetico. Il monitoraggio periodico tumorale dovrebbe essere eseguito in alcuni casi con sospetto ma non confermato stato di portatore MEN2, basandosi sulla credenza che lo stato di portatore MEN2 sia plausibile e che l'esclusione non corretta della diagnosi potrebbe essere inaccettabile. Il test alla calcitonina rimane applicabile per la diagnosi dello stato di portatore in queste situazioni atipiche. La possibilità di mutazione germinale di RET in un paziente con MTC apparentemente sporadico è dell'1-7 %. Una mutazione germinale RET è più facilmente riscontrabile se l'MTC apparentemente sporadico o il feocromocitoma

apparentemente sporadico hanno una precoce età di insorgenza o una molteplicità nel caso della tiroide. A causa della modesta gamma di mutazioni ma delle critiche implicazione del ritrovamento della mutazione RET, tutti i casi di MTC sporadico dovrebbero essere testati per la mutazione germinale RET. Questo dovrebbe essere seguito da un laboratorio che analizzi gli esoni 10, 11, 13, 14, 15 e 16. E' particolarmente importante esaminare gli esoni 13, 14 e 15 perché le mutazioni in questi esoni possono più facilmente causare l'MTC con una bassa prevalenza di feocromocitoma e quindi facilmente sfuggire all'analisi di disordine familiare. Se questo test è negativo dovrebbero essere sequenziati i rimanenti 15 esoni di RET. Se la mutazione germinale RET non è identificata, un piccolo rischio di MTC ereditario resta (calcolato dal teorema di Bayes che identifica la possibilità a priori che un individuo con MTC sporadico abbia una mutazione germinale $(0,7) \times$ la probabilità di non identificare una mutazione RET in una famiglia conosciuta $(0,05) \times$ la probabilità che un parente di primo grado ha di ereditare il gene autosomica dominante $(0,05) = 0,00175$ o $0,018 \%$). Se la famiglia o il clinico non sono rassicurati dalla bassa probabilità di MTC ereditario in questa situazione clinica, dovrebbe essere considerato lo screening di stimolo per la calcitonina. L'analisi per le mutazioni RET nel tessuto tumorale da casi apparentemente sporadici di MTC hanno un valore limitato. Per prima cosa se non è disponibile il sangue periferico l'analisi del DNA dal tessuto potrebbe essere utile al test per la mutazione germinale, comunque un altro tessuto oltre a quello tumorale è preferibile perché le mutazioni A883F (rara) e M918T (25 %) si ritrovano nell'MTC sporadico. Secondo, i tumori sporadici con una mutazione somatica nel codone 918 possono metastatizzare precocemente ed essere più letali. Se la disponibilità per l'analisi mutazionale di RET nel tumore migliorerà la gestione clinica di questi pazienti non è ancora chiaro. Le cause ereditarie di feocromocitoma comprendono la MEN2A, la MEN2B, la malattia di von Hippel Lindau, la neurofibromatosi di tipo I, la sindrome del paraganglioma ed

il feocromocitoma ereditario. La stima dell'eziologia ereditaria dei casi apparentemente sporadici di feocromocitoma varia dal 5 al 15 %. Questa modesta probabilità e specialmente l'importanza di ritrovare una mutazione anomala supporta la necessità di effettuare analisi germinali per RET, VHL e NF1 oltre a studi di screening per MEN2 o VHL in ogni paziente con un tumore in questa categoria. Se questo test è negativo dovrebbero essere sequenziali i rimanenti 15 esoni di RET. Se questo ulteriore test è negativo la possibilità di mutazione dovrebbe essere stimata con il teorema di Bayes. L'analisi di RET non è indicata nei casi di HPT apparentemente sporadico in assenza di altri sospetti clinici di familiarità per MEN2. Anche in questi soggetti con storia familiare di HPT, ad insorgenza precoce, o con HPT multighiandolari, sono più facilmente ipotizzabili altri tipi di disordini ereditari.

Le mutazioni inattivanti il protooncogene RET sono responsabili di circa la metà dei casi di malattia di Hirschsprung. Le mutazioni attivanti i codoni RET 609, 618 e 620 sono anche state associate in tutti i bambini con malattia di Hirschsprung. Inoltre sono stati descritti rari casi di malattia di Hirschsprung con identiche mutazioni dell'esone 10 a quelle trovate nell'MTC ereditario. L'analisi mutazionale dell'esone 10 di RET (contenente i codoni 618-620) è indicata in tutti i bambini. In quei rari casi con mutazione attivante in uno di quei codoni, dovrebbe essere data considerazione alla tiroidectomia profilattica e i genitori o gli altri parenti di primo grado dovrebbero essere screenati. Le mutazioni del codone 618 di RET come quelle nella MEN2B sono state descritte in molti bambini con la ganglioneuromatosi del colon. Nei bambini con questa malattia e la mutazione del codone 918 ed altre mutazioni inattivanti dovrebbe essere considerata la tiroidectomia profilattica.

2.7. Gestione clinica tiroidea basata sulla stratificazione dell'informazione genetica

La forte correlazione fra genotipo ed espressione clinica del MTC associato alla MEN2 ha fornito l'opportunità di creare quattro categorie di stratificazione di rischio genetico dei bambini portatori di mutazione.

Nei casi di mutazioni geniche della MEN2A/FCMT appartenenti alle alte classi di rischio delle recenti linee guida dell'American Thyroid Association (ATA) (ATA C), la tiroidectomia profilattica dovrebbe essere eseguita prima dei cinque anni d'età. Nei pazienti con mutazioni di RET a basso rischio (ATA A e ATA B), la tiroidectomia profilattica può essere effettuata dopo i cinque anni d'età, se i livelli basali e stimolati di pentagastrina sono nella norma e l'ecografia del collo annuale risulta normale.

La linfoadenectomia profilattica del compartimento centrale può non essere necessaria nei pazienti con MEN2A/FCMT che effettuano la tiroidectomia profilattica entro i primi tre-cinque anni d'età, a meno che non ci sia evidenza clinica o radiologica di metastasi linfonodale o di noduli tiroidei maggiori di 5 mm di diametro (a ogni età), o una calcitonina sierica basale maggiore di 40 pg/ml in un bambino di età maggiore di 6 mesi. I pazienti con MEN2B sono sempre nella più alta classe di rischio (ATA D) e dovrebbero essere sottoposti a tiroidectomia il più presto possibile e preferibilmente entro il primo anno di vita. I bambini con MEN2B dovrebbero eseguire in fase preoperatoria il dosaggio della CT e l'ecografia del collo. La linfoadenectomia profilattica del VI livello può non essere necessaria nei pazienti con MEN2B sottoposti a tiroidectomia profilattica entro il primo anno di vita, a meno che non ci sia evidenza clinica o radiologica di metastasi linfonodale.

2.8. Screening per le espressioni tumorali nei portatori MEN2

A causa del risultato del test del DNA molti portatori MEN2 dovrebbero andare incontro a tiroidectomia totale prima di aver espresso l'MTC. Comunque il dosaggio della calcitonina basale e sotto stimolo è ancora utile come indice di massa tumorale e per screenare l'MTC prima e dopo la chirurgia tiroidea. Il feocromocitoma è stato riscontrato in famiglie con tutte le mutazioni del protooncogene RET a eccezione di quelle nei codoni 609, 768, val, 804 met e 891. I feocromocitoma sono stati identificati con mutazioni del codone 634 precocemente tra i 5 e i 10 anni di età. I codoni a più alto rischio (III e II) dovrebbero essere screenati fin dall'età della tiroidectomia e valutati annualmente. Nelle famiglie con mutazioni a minor rischio, specialmente dei codoni 609, 768, val 804 met e 891 lo screening può essere iniziato più tardivamente ed uno screening biochimico meno frequente può essere appropriato. Il pattern familiare di feocromocitoma dovrebbe sempre essere considerato durante l'elaborazione del piano di screening. Non c'è consenso sulla migliore procedura strumentale sebbene la maggioranza utilizzi la TC. Una minoranza ha pensato che gli studi di imaging dovrebbero essere eseguiti ogni 3-5 anni dopo i 15 anni anche nei pazienti con indici biochimici normali. Con mutazioni determinanti la sostituzione aminoacidica di RET sul codone 634 i pazienti sviluppano più facilmente HPT e dovrebbero essere screenati per questo annualmente. Le mutazioni ai codoni 609, 611, 618, 620, 790 e 791 sono meno frequentemente associate all'HPT. Il PTH e il calcio sierico, preferibilmente ionizzato, dovrebbero essere misurati ogni 2 o 3 anni o più frequentemente se c'è una storia familiare di HPT. I soggetti con mutazioni sui codoni 768, val804met e 891 sviluppano raramente HPT e quelli con MEN2B (mutazione nei codoni 883, 918 o 922) non lo sviluppano affatto.

2.9. Sommario-consensus MEN2

- 1) MEN2 ha delle varianti distinte. La MEN2A e MEN2B sono le varianti di MEN2 con la più alta importanza sindromica.
- 2) FMTC è la variante meno significativa di MEN2. Per non trascurare una diagnosi di MEN2A con il suo rischio di feocromocitoma, i clinici dovrebbero diagnosticare l'MTC solo con criteri rigorosi.
- 3) La morbilità da feocromocitoma è stata marcatamente ridotta grazie al miglioramento della diagnosi e della gestione. Il trattamento elettivo per il feocromocitoma monolaterale nella MEN2 è la surrenectomia laparoscopica.
- 4) L'HPT è meno frequente e grave nella MEN2 che nella MEN1. La paratiroidectomia dovrebbe essere effettuata analogamente come negli altri disordini tumorali multipli delle paratiroidi.
- 5) La principale morbilità in MEN2 è l'MTC. Le varianti MEN2 differiscono per l'aggressività di MTC con il seguente ordine decrescente: MEN2b>MEN2A>FMTC.
- 6) L'identificazione di un portatore MEN2 dovrebbe essere la base per raccomandare la tiroidectomia preventiva o curativa per l'MTC. Questo test di portatore è mandatario in tutti i bambini con un rischio del 50%.
- 7) In confronto all'analisi mutazionale di RET il dosaggio basale o sotto stimolo della calcitonina presenta diagnosi più frequenti di falsi positivi e trascurava la diagnosi di vero positivo in alcuni stati di portatore. Comunque il test per la calcitonina dovrebbe essere utilizzato come monitoraggio dello stato tumorale dell'MTC. Questo può essere il primo indice di persistenza o recidiva di tumore.
- 8) Il test mutazionale germinale RET ha rimpiazzato il test con calcitonina nella diagnosi di base di portatore nelle famiglie MEN2. Quando eseguito rigorosamente esso mostra una mutazione RET in oltre il 95% dei casi MEN2.

- 9) Mutazioni nel codone RET possono essere stratificate su quattro livelli di rischio per MTC.
- 10) Raccomandazioni dettagliate riguardo all'aggressività dell'intervento per MTC derivano dalla conoscenza degli specifici codoni di RET mutati e/o pattern familiari chiari.
- 11) La tiroidectomia dovrebbe essere eseguita prima dei sei mesi di vita nella MEN2B, e prima dei 5 anni di età nella MEN2A.
- 12) Analisi mutazionali per RET (in leucociti ematici) dovrebbero essere eseguite in tutti i casi con apparente, isolato e non familiare MTC o con feocromocitoma apparentemente isolato e non familiare. Una mutazione germinale si riscontra solo occasionalmente ma il suo ritrovamento risulta importante.
- 13) Test (in tessuto tumorale) per mutazioni somatiche RET in MTC sporadico o feocromocitoma sporadico sono generalmente non raccomandate per uso clinico.
- 14) Il periodico screening per i tumori nei portatori MEN2 è basato sulle diverse varianti, caratterizzate dalle diverse mutazioni del codone RET e dalle diverse manifestazioni cliniche nella famiglia.

Tabella 2

SINDROME	CARATTERISTICHE CLINICHE
MEN2A	<ul style="list-style-type: none"> - Carcinoma midollare della tiroide (95%) - Feocromocitoma (50%) - Iperparatiroidismo (20-30%)
FMTC	<ul style="list-style-type: none"> - Carcinoma midollare della tiroide
MEN2A con lichen cutaneo amiloidotico	<ul style="list-style-type: none"> - MEN2A con lesioni pruriginose localizzate a livello del dorso
MEN2A o FMTC con malattia di Hirshsprung	<ul style="list-style-type: none"> - MEN2A o FMTC con malformazione congenita caratterizzata da assenza dei plessi mucosi e mioenterici del tratto gastro- intestinale
MEN2B	<ul style="list-style-type: none"> - Carcinoma midollare della tiroide - Feocromocitoma - Ganglioneuromatosi del tratto intestinale e delle mucose - Habitus marfanoide

2.10. DISCUSSIONI SULLE RACCOMANDAZIONI GENETICHE IN MEN1 E MEN2

2.10.1. Raccomandazioni pre-test genetici

Discussioni simili si hanno per le varie sindromi tumorali familiari. Innanzi tutto occorre dare l'autorizzazione al test genetico su sangue ed altri tessuti per i bambini, gli adulti e i genitori dei bambini e rischio che dovrebbero essere informati sulle indicazioni del test genetico. La fase informativa dovrebbe prevedere una semplice discussione circa la trasmissione genetica e la probabilità di ereditare un disordine autosomico dominante. Dovrebbero essere discussi i rischi e i benefici inclusi la potenziale discriminazione genetica nel lavoro e nella vita o su assicurazioni sulla vita, discussioni sulla privacy (inclusa quella fra parenti) correlata al test genetico, i potenziali errori del test e le potenziali future tecnologie (fecondazione in vitro e test prenatale). Ulteriori argomenti dovrebbero includere la terapia delle specifiche malignità, la terapia dei disordini endocrino-metabolici e la possibilità di sopravvivenza a lungo termine. Dovrebbe essere disponibile un supporto psicologico e spirituale. Dovrebbe essere ottenuto un consenso scritto.

2.10.2. Raccomandazioni post-test genetico

Le raccomandazioni post test genetico dovrebbero comprendere una rivalutazione e aggiornamento dei precedenti punti.

2.10.3. Differenze tra il test mutazionale per il gene MEN1 e il gene RET

Le sindromi MEN1 e MEN2 hanno nomi simili e alcune caratteristiche cliniche analoghe. In entrambe si ha la possibilità di utilizzare il test mutazionale germinale per stabilire l'assenza o la presenza dello stato di portatore. Questa informazione può essere utile al paziente e al clinico. Ad esempio l'esclusione della mutazione per MEN1 o RET in un membro della famiglia evita anche lo screening periodico per tumori in quel soggetto. Molti altri aspetti genetici differiscono invece fortemente tra le due sindromi. Le principali differenze sono 2. La prima riguarda l'urgenza del test nel guidare l'effettivo intervento. La decisione per un intervento maggiore (in questo caso prevenzione o terapia del cancro) può essere chiaramente indicata dall'analisi mutazionale per RET, ma quasi mai dal test per MEN1. Questa differenza è dovuta alle proprietà biologiche dell'MTC nella MEN2. La seconda differenza riguarda le proprietà del test mutazionale ed è meno importante. La MEN2 origina da una mutazione attivante o trasformante il gene RET; mutazioni attivanti possono solo avvenire in specifici codoni RET vulnerabili che sono così facili da screenare. La MEN1 invece origina mutazioni inattivanti sull'"open reading frame" della proteina menin senza zone di maggior importanza della mutazione; quindi sono difficili da screenare a meno che la mutazione in quella famiglia non sia conosciuta. La combinazione fra benefici clinici e la semplicità dei test determina la raccomandazione forte all'eseguire i test sia per RET che per MEN1.

CAPITOLO 3: SINDROME MEN 4

Recentemente studi effettuati hanno mostrato una variante della sindrome MEN insorta spontaneamente in una colonia di ratti. Gli animali affetti sviluppavano tumori endocrini multipli, con uno spettro di caratteristiche simili sia alla MEN1 che alla MEN2 umane (adenomi ipofisari multifocali, feocromocitoma bilaterale, paragangliomi, iperplasia cellule C, adenomi a carico di paratiroidi e delle isole pancreatiche).

Per tale sindrome, nel ratto, è stata coniata la sigla MENX. Studi di genetica hanno identificato mutazioni germinali nel gene CDKN1B, codificante per P27, come responsabili della MENX.

Sulla base di questa scoperta sono state cercate e trovate, sebbene in un numero esiguo di casi (dieci ad oggi), mutazioni della p27 in pazienti con caratteristiche fenotipiche della MEN1 ma negativi per la mutazione.

Proteina P27 è un inibitore della ciclina chinasi-dipendente, coinvolta nei processi di regolazione del ciclo cellulare e della proliferazione cellulare

Quindi è stata identificata una nuova sindrome MEN nell'uomo, denominata MEN4, causata da mutazioni nel gene CDKN1b/P27, che deve pertanto essere considerato un nuovo gene di suscettibilità per lo sviluppo di tumori endocrini multipli.

Per la MEN 4, visto l'esiguo numero di casi ad oggi descritti, non è possibile attualmente definire un quadro clinico specifico, né sono ancora presenti linee guida per lo screening biochimico e strumentale, pertanto vengono seguiti come pz MEN1 e MEN2 like.