



Scheda percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a: Neoplasia Endocrina Multipla di tipo I

(Denominazione/codice di esenzione come da DGR 962 del 2017 (DPCM 12/01/2017)
vedi www.malattiarare.toscana.it)

Professionista Dott.ssa Laura Masi Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi cellulare 328 4124427 email:
masilau@aou-careggi.toscana.it

1. Definizione

Si definisce Neoplasia Endocrina Multipla [Multiple Endocrine Neoplasia (MEN)] di tipo 1 una sindrome tumorale ereditaria, rara, con trasmissione autosomica dominante e caratterizzata dalla presenza di neoplasie in almeno due tessuti endocrini. Essa può essere caratterizzata da due tumori coincidenti fino a complessi pattern tumorali. Caratteristica tipica della MEN 1 è la multicentricità e la precocità d'insorgenza delle manifestazioni cliniche rispetto alle forme sporadiche degli stessi tipi di tumore.

Questa sindrome determina combinazioni di >20 diversi tipi di tumore endocrini e non come riportato nella tabella nella tabella 1 e 2.

La MEN1 ha un elevato grado di variabilità clinica, inter- ed intra-familiare. Quest'estrema variabilità associata alla mancanza di correlazione fra genotipo e fenotipo rende difficile l'utilizzazione dell'informazione genetica, per predire il comportamento clinico, la precoce identificazione e la prognosi dei tumori correlati alla sindrome.

Riferimenti Bibliografici:

- [RV Thakker-ML Brandi](#): Clinical Practice Guidelines for Multiple Endocrine Neoplasia type 1 (MEN 1) J. Clin. Endocrin Metab; 2012
- [ML Brandi](#): Multiple Endocrine Neoplasia Type 1: Latest Insights Endocrine Rev. 2021

2. Popolazione a cui rivolgersi (criteri di ingresso)

Sono i criteri clinici, strumentali o laboratoristici per applicare le procedure diagnostico-terapeutiche previste per arrivare a confermare o escludere la diagnosi. Nella pratica dovrebbero essere le condizioni cliniche in cui applicare il codice di esenzione R99.

La popolazione target è costituita da pazienti con 2 manifestazioni endocrine tipiche (iperparatiroidismo primitivo, tumori ipofisari e tumori del pancreas endocrino) o pazienti con nota familiarità per MEN I.

Iperparatiroidismo-MEN1

È la più comune endocrinopatia (100% entro i 50 anni) (2-4% di tutti i casi di pHPT) associata alla sindrome e, in circa il 90% dei casi, ne costituisce la prima manifestazione clinica. La sua età d'insorgenza è: 20-25 anni (3 decenni prima della forma sporadica). Generalmente sono coinvolte tutte le ghiandole paratiroidi in maniera asimmetrica ed asincrona.

Tumori Ipofisari-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. Tra il 65% e l'85% dei tumori ipofisari MEN1 sono macroadenomi, rispetto al 42% nelle forme sporadiche. Tutti i tipi di tumore funzionanti sono stati descritti nella MEN1.

Tumori neuroendocrini del tratto gastro-entero-pancreatico (GEP)-MEN1

La loro prevalenza varia dal 30 al 75% secondo le casistiche. I sintomi sono principalmente quelli legati alla produzione ormonale:

Gastrinomi

Sono prevalentemente localizzati nel duodeno, e sono presenti nei 2/5 dei pazienti MEN1. Circa la metà hanno metastatizzato prima della diagnosi e circa 1/3 dei pazienti MEN1 con gastrinomi muoiono. Sono caratterizzati da



ipersecrezione di gastrina con conseguente aumento della produzione della secrezione acida dello stomaco che portava nel passato, oggi più raramente, ad ulcerazioni multiple della mucosa duodenale (sindrome di Zollinger-Ellison)

Insulinomi

Multipli o solitari possono essere diffusi in tutto il pancreas. Sono presenti in circa il 10% nei pazienti con MEN1 ed il quadro clinico è quello tipico di un iperinsulinismo con ipoglicemia a digiuno.

Gastrinoma e insulinoma associati a MEN1 esordiscono, in media, un'insorgenza anticipata di una decade rispetto alle loro controparti sporadiche. La loro degenerazione maligna è rara.

Carcinoidi

I tumori carcinoidi associati a MEN1 sono generalmente asintomatici e possono manifestarsi come una grande massa dopo i 50 anni. I carcinoidi timici, bronchiali, e i carcinoidi gastrici di tipo II, "enterochromaffin cell-like (ECL), sono presenti in circa il 10% dei pazienti. I carcinoidi timici sono più frequenti nel sesso maschile mentre i carcinoidi bronchiali sono più frequenti nel sesso femminile. Il decorso clinico dei tumori carcinoidi è spesso indolente, ma può anche essere aggressivo e resistente alla terapia. Raramente producono in maniera ectopica ACTH, calcitonina, o GHRH, altrettanto raramente causano la sindrome carcinoide da produzione di serotonina o istamina. I carcinoidi timici tendono ad essere aggressivi e altamente letali, soprattutto nei maschi fumatori. I carcinoidi bronchiali MEN1 sono spesso multicentrici e possono presentare occorrenza sia sincrona sia metacrona. A differenza dei carcinoidi timici, i carcinoidi bronchiali di solito si comportano in maniera più indolente, anche se con potenziale metastatico e di recidiva dopo resezione.

3. Criteri diagnostici

Criteri di diagnosi che si ritiene debbano essere soddisfatti per effettuare un'enzonazione per malattia rara

PREMESSA

Il sospetto diagnostico di MEN I è di tipo clinico:

- soggetto con due o più tumori endocrini tipici della sindrome (adenoma paratiroidale , tumori enteropancreatici e adenoma ipofisario)
- presenza di uno dei tumori tipici della sindrome in parente di I grado di un paziente con diagnosi clinica di MEN I .
- identificazione di una mutazione del gene MEN1 in individuo asintomatico che non ha ancora sviluppato alterazioni biochimiche o radiologiche tipiche.

ELEMENTI CLINICI

Iperparatiroidismo-MEN1

I tumori paratiroidali-MEN1 possono essere asintomatici o manifestarsi con osteoporosi e / o coliche renali recidivanti in giovane età.

I tumori ipofisari possono essere asintomatici o manifestarsi con quadri clinici da ipersecrezione ormonale. I tumori più frequenti sono:

- Prolattinoma
- Tumori GH secernenti (Acromegalia)
- Tumori ACTH secernenti (Morbo di Cushing)

I tumori neuroendocrini del tratto gastro-entero-pancreatico (GEP) hanno un'insorgenza media anticipata di circa 1 decade rispetto alle controparti sporadiche.

Possono essere asintomatici o manifestarsi con quadri tipici da secrezione ormonale:

- Gastrinoma (Sindrome di Zollinger-Ellison)
- Insulinoma ipoglicemia a digiuno (traide di Wipple)
- Glucagonoma iperglicemia, anoressia, glossite, anemia, diarrea, trombosi venosa, e rash cutaneo (eritema necrolitico migrante)
- VIPoma: diarrea acquosa, ipokaliemia e acloridria (sindrome di WDHA)



- Carcinoidi: possono essere asintomatici o manifestarsi con sindrome da carcinoide (rash cutanei, diarrea e dolori addominali, ipo o ipertensione, dispnea)

Altre manifestazioni cliniche tipiche nei pazienti MEN1 sono rappresentate da lesioni cutanee quali: lipomi multipli, collagenomi e angiofibromi facciali

DATI LABORATORISTICI

- Paratiroidi: PTH, Calcio (Ca), Ca-ione, Fosfato(P), Fosfatasi alcalina ossea (FAO), Proteine totali, protidogramma, 25OH Vitamina D, Emocromo, Creatinina, Calcio Urinario (u-Ca), Fosforo Urinario (u-P), Beta-CTX, clearance creatinina, es. urine standard.
- Ipofisi: PRL 0' + 30', TSH, FT4, ACTH, Cortisolo plasmatico, FSH ed LH, Testosterone, GH, IGF-1
- Tratto gastro-entero-pancreatico: Gastrina, VIP, Insulina, glucagone, Cromogranina A, NSE, Acido 5 idrossindolacetico urinario (5OHIAA)
- Surrene: Cortisolo libero urinario (CLU), DHEAS,
- Esami generali: glicemia, Hb glicata, AST, gamma-GT, Bilirubina totale e diretta, colesterolo totale, HDL, LDL, azotemia, uricemia, ferritina, sodio, potassio

ELEMENTI STRUMENTALI

- Paratiroidi
Il coinvolgimento multighiandolare paratiroideo nei pazienti affetti da MEN1, non richiede imaging per la diagnosi in quanto non influenza l'approccio chirurgico. Tuttavia, data la possibilità di paratiroidi in sede ectopia e consigliabile l'esecuzione di:
 - ecografia del collo
 - scintigrafia con ^{99m}Tc Sesta-MIBI/SPECT.
- Ipofisi
 - RMN sella turcica con e senza m.d.c.
- Tratto gastro-entero-pancreatico
 - RMN addome con m.d.c. o TC con m.d.c.
 - Ecoendoscopia Pancreatica
 - Esofagogastroduodenoscopia (EGDS) ed eventuale biopsia per sospetto NET gastrico
- Surrene
 - RMN addome con m.d.c. o TC con m.d.c.
- Carcinoide timico o bronchiale
 - TC o RMN torace con m.d.c.

ELEMENTI GENETICI/BIOLOGIA MOLECOLARE

Test genetico con analisi del gene *MEN1* e/o *p27* (forme familiari o in caso di IPT1 e/o tumore neuroendocrino e/o ipofisario apparentemente sporadico, insorti in età giovanile)

Consulenza genetica nelle forme familiari

L'analisi mutazionale deve essere eseguita in un laboratorio accreditato.

ULTERIORI ELEMENTI (NON ESSENZIALI PER LA DIAGNOSI)

- *MOC DXA lombare*
- *MOC DXA femorale*
- *MOC DXA radio*
- *Eco Addome (ricerca calcoli renali)*
- *PET Gallio*
-valutazione della estensione della malattia in caso di tumori neuroendocrini del tratto gastro-entero-pancreatico o carcinoidi,



-valutazione di una possibile terapia con analoghi freddi della somatostatina e /o radio metabolica

CONDIZIONI CLINICHE CORRELATE CON LA PATOLOGIA IN OGGETTO (DA NON CERTIFICARE)

- *Lipomi multipli*
- *Angiofibromi facciali*
- *Collagenomi*
- *Meningiomi*

ELENCO STRUTTURE COINVOLTE

NB: ABILITA A RUOLI IN RTMR di DIAGNOSI / DIAGNOSI GENETICA/ DIAGNOSTICA CLINICA/ DIAGNOSTICA STRUMENTALE-DI LABORATORIO

Il presente percorso è applicato da tutto il personale sanitario e tecnico addetto all'assistenza impegnato nella gestione dei processi relativi al paziente affetto da Neoplasia Endocrina Multipla di tipo I

In particolare, di seguito si riporta l'elenco delle SOD e dei servizi di DAI coinvolti:

AOUC

- SOD Malattie Metabolismo Minerale ed Osseo - Dr.ssa Laura Masi, Dr.ssa Federica Cioppi
- Radiodiagnostica Specialistica CTO - Dr. Marco Bartolini
- Diagnostica Genetica - Dr.ssa Elisabetta Pelo
- Medicina Nucleare - Dr. Vittorio Briganti e Dr. Luca Vaggelli
- Chirurgia endocrina Unit - Prof. Giuliano Perigli
- Audiologia, Chirurgia testa/collo oncologica e robotica - Dr. Roberto Santoro
- Oncologia Medica- Prof. Lorenzo Antonuzzo
- Radioterapia - Prof. Lorenzo Livi e Dr. Gabriele Simontacchi
- Chirurgia Oncologica a indirizzo robotico - Dr. Lapo Bencini
- Chirurgia Generale 1 - Dr. Paolo Prosperi
- Neurochirurgia – Prof. Alessandro Della Puppa
- Laboratorio Generale - Dr.ssa Alessandra Fanelli
- Chirurgia Toraco-polmonare – Prof. Luca Voltolini
- Istopatologia Oncologica e diagnostica molecolare – Prof. Gabriella Nesi
- Gastroenterologia- Dr.ssa Biagini

ELENCO STRUTTURE PER CERTIFICAZIONE/COMPLETAMENTO DIAGNOSTICO

NB: ABILITA AL RUOLO CERTIFICAZIONE PER ESENZIONE IN RTMR

Denominazione/azienda/Ruolo

AOU Careggi (SOD Malattie del Metabolismo Osseo) : Certificazione



4. Criteri terapeutici

TERAPIE MEDICHE

Terapia	Dosaggio da utilizzare	Criteri per iniziare la terapia	Criteri per terminare la terapia
Cinacalcet	30-90 mg / die per via orale	Iperparatiroidismo primitivo non operabile	Disturbi gastrici
Analoghi della somatostatina			
Lanreotide	60-120 mg /28 giorni per via sottocutanea	NET pancreatici G1 G2 Carcinoidi G1 G2 Acromegalia	Calcolosi colecisti- disturbi gastrointestinali (diarrea, meteorismo)
Octreotide Lar	10-30 mg / 28 giorni per via sottocutanea	NET pancreatici G1 G2 Carcinoidi G1 G2 Acromegalia	Calcolosi colecisti- disturbi gastrointestinali (diarrea, meteorismo)
Cabergolina	da 0.25 mg fino a 4,5 mg a settimana	Prolattinoma	Intolleranza
Bromocriptina	cp 2.5 mg: da 1 a 3 cp al giorno	Prolattinoma	
Chemioterapia		Malattia in stadio avanzato e/o in progressione	
Terapia radio-metabolica		Malattia in stadio avanzato e/o in progressione	

INFORMAZIONI AGGIUNTIVE

Gastroprotettori in caso di Sindrome di Zollinger Ellison in attesa di chirurgia

Diazossido in insulinoma in attesa di chirurgia

Enzimi pancreatici per insufficienza pancreatica post-chirurgica o indotta da analoghi della somatostatina

ELENCO STRUTTURE COINVOLTE

(N.B. ABILITA AL RUOLO TERAPIA PER INSERIMENTO PIANO TERAPEUTICO IN RTMR)

- SOD Malattie Metabolismo Minerale ed Osseo - Dr.ssa Laura Masi , Dr. Federica Cioppi
- Radioterapia - Prof. Lorenzo Livi e Dr. Gabriele Simontacchi
- Oncologia Medica- Prof. Lorenzo Antonuzzo



INTERVENTI CHIRURGICI

Tipo di intervento	Indicazioni
<i>Testo</i>	<i>Testo</i>
Tumori Paratiroidi: <ul style="list-style-type: none">• Paratiroidectomia totale con impianto autologo di frammenti paratiroidi nel muscolo brachioradiale avambraccio non dominante o paratiroidectomia sub-totale (almeno 3.5 ghiandole)• Timectomia trans cervicale profilattica	IPT primitivo
Tumori Pancreatici Neuro-endocrini <ul style="list-style-type: none">• Chirurgia pancreatica (duodenocefalopancreasectomia, spleno-pancreasectomia distale, enucleazione)	NETs pancreatici funzionanti (Insulinomi, gastrinomi, glucagonomi, Somatostatinomi, non funzionanti >1-2 cm di dimensioni)
Tumori surrenalici <ul style="list-style-type: none">• surrenectomia	Tumori funzionanti, non funzionanti con aspetto atipico o > 4 cm, crescita significativa dopo 6 mesi
Tumori ipofisari <ul style="list-style-type: none">• adenomectomia trans-sfenoidale	Adenomi ipofisari funzionanti (GH-oma, ACTH-oma), Prolattinoma non responsivo alla terapia medica, macroadenomi (>1 cm)
Carcinoidi	Chirurgia dipendente dalla sede

ELENCO STRUTTURE COINVOLTE

Denominazione/ referente

- Chirurgia endocrina Unit - Prof. Giuliano Perigli
- Audiologia, Chirurgia testa/collo oncologica e robotica - Dr. Roberto Santoro
- Chirurgia Oncologica a indirizzo robotico - Dr. Lapo Bencini
- Chirurgia Generale 1 - Dr. Paolo Prospero
- Neurochirurgia – Prof. Alessandro Della Puppa
- Chirurgia Toraco-polmonare – Prof. Luca Voltolini



5. Controlli/monitoraggio

ELENCO DEGLI ESAMI/VISITE DA PROPORRE AL PAZIENTE DURANTE IL FOLLOW-UP CLINICO

Esame/procedura	Indicazioni
Visita endocrinologica	6-12 mesi
Esami ematici ed urinari: valutazione funzionalità ipofisaria, paratiroidea, neuro-endocrina	6-12 mesi
Esami strumentali: <ul style="list-style-type: none">• TC torace con mdc• RM/TC addome con mdc• Ecoendoscopia pancreatica• RM ipofisi con mdc• PET gallio	12-24 mesi 18-24 mesi 12 mesi 3-5 anni nel sospetto di progressione di malattia

ELENCO DEGLI SPECIALISTI DA COINVOLGERE

Visita specialistica	Indicazioni
Visita Endocrinologica	Follow-up delle manifestazioni endocrine correlate alla MEN 1

In base alla valutazione clinica, laboratoristica e strumentale prevista nel follow up l'endocrinologo di riferimento indicherà eventuali approfondimenti specialistici.

I casi particolari verranno discussi nell'ambito delle riunioni GOM.

ELENCO STRUTTURE COINVOLTE in CONTROLLI/MONITORAGGIO

SOD Malattie del Metabolismo Osseo – CRR Tumori Endocrini Ereditarie- Referente Dr. Federica Cioppi

7. Associazioni coinvolte

AIMEN 1 e 2

Responsabile: Alessandra Londoni. Telefono: 347.4561588 Mail: info@aimen.it

<https://aimen.it>

8. Ulteriori informazioni

CRR presenti nell'Azienda

Centro di Riferimento Regionale Tumori Endocrini Ereditari (TEE)

European Reference Network on Rare Endocrine Conditions (ENDOERN)