

Le neoplasie endocrine multiple, conosciute anche con l'acronimo M.E.N. (Multiple Endocrine Neoplasia), sono entità nosologiche ereditarie costituite dal coinvolgimento multiplo di diverse ghiandole endocrine. Nonostante costituiscano delle sindromi complesse e variegata, le MEN hanno delle caratteristiche che le accomunano.

Si ritiene che il tipo di cellule dalle quali questi tumori prendono origine abbiano un precursore comune derivante dal neuroectoderma in grado di captare e decarbossilare i precursori delle amine (cellule APUD).

Definizione

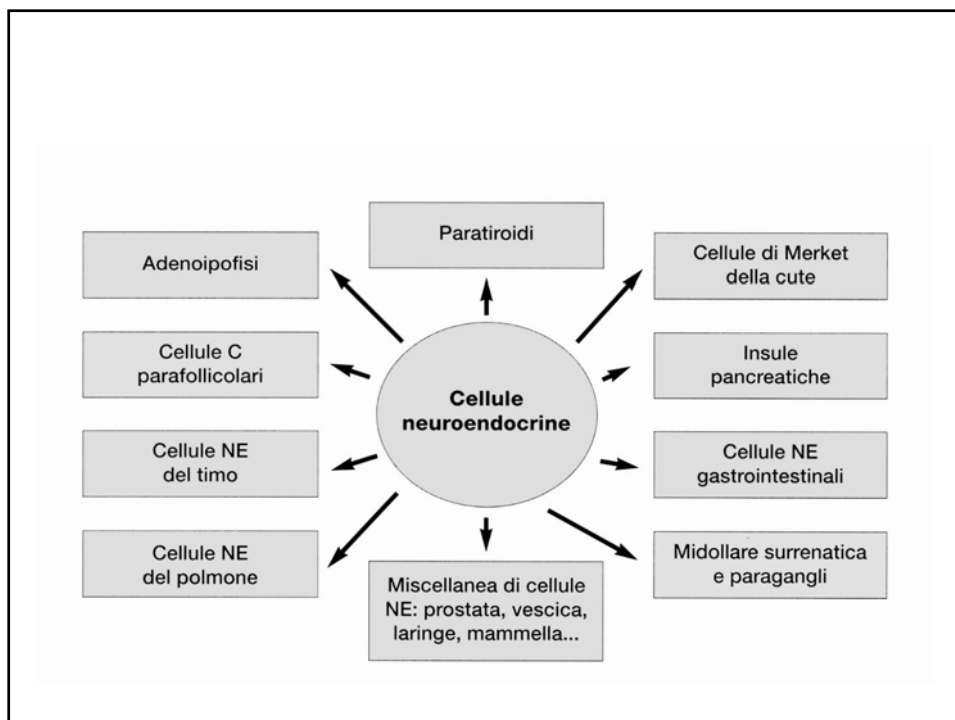
Gruppo di Neoplasie che hanno in comune le seguenti caratteristiche:

1. Secernono uno o più Peptidi o BioAmine
2. Sono Tumori in genere benigni, con effetti clinici indotti da ipersecrezione di ormoni
3. I Tumori compaiono abbastanza precocemente interessando spesso più organi endocrini
4. Esiste la possibilità di trasformazione maligna
5. Eredità con modello autosomico dominante

IL SISTEMA NEUROENDOCRINO CONSISTE DI TRE COMPARTIMENTI ANATOMICI:

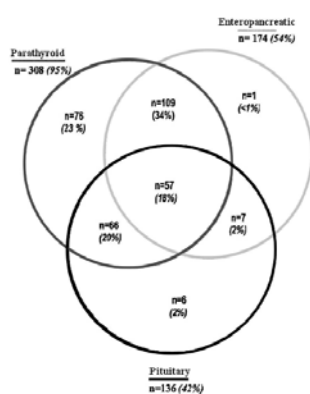
1. Neuroni del sistema nervoso periferico.
2. Cellule epiteliali endocrine disseminate nella mucosa del tratto gastro-enterico e nei polmoni e in vari organi (tiroide, timo, cute, prostata, vescica, mammella, laringe, rene e pancreas).
3. Organi endocrini quali ipofisi, paratiroidi e midollare del surrene

3



CLASSIFICAZIONE

- Neoplasia endocrina multipla di tipo 1 o MEN1 o sindrome di Wermer
- Neoplasia endocrina multipla di tipo 2 o MEN2 e sue varianti
- Neurofibromatosi di tipo I
- FMTC (carcinoma familiare della tiroide)
- Malattia di von Hippel-Lindau



MEN1

- Costituisce la prima neoplasia endocrina multipla descritta in letteratura da Wermer nel 1954 ed è per tale motivo definita anche sindrome di Wermer.
- E' caratterizzata dall'associazione di tumori
 - paratiroidi
 - pancreatici (gastrinomi, insulinomi, glucagonomi, VIPomi)
 - ipofisari
- Autosomico dominante
- Penetranza >95% (entro la 5° decade)

M.E.N. 1: caratteristiche comuni

- | | |
|--|-----------------|
| • <i>Iperplasia paratiroidea</i> | <i>(85-90%)</i> |
| • <i>Tumori pancreatici</i> | <i>(30-80%)</i> |
| • <i>Adenomi ipofisari</i> | <i>(15-50%)</i> |
| • <i>Adenomi corteccia surrenalica</i> | <i>(10-15%)</i> |
| • <i>Adenomi tiroidei</i> | <i>(5-20%)</i> |
| • <i>Carcinoidi</i> | <i>(5% ?)</i> |
| • <i>Lipomi</i> | <i>(5%)</i> |
| • <i>Carcinoidi timici</i> | <i>?</i> |

Paratiroidi

- L'iperparatiroidismo è presente nella maggioranza dei pazienti affetti.
- L'eccesso del paratormone, l'ormone prodotto dalle paratiroidi, provoca l'aumento di calcio nel sangue (ipercalcemia asintomatica), che a sua volta può portare, nel tempo, a sintomi quali formazione di calcoli renali, dolori osteo-muscolari, astenia, osteoporosi.
- Il trattamento di scelta è costituito dall'asportazione totale delle paratiroidi, con successivo impianto di frammenti di tessuto osseo nell'avambraccio, per garantire un minimo di secrezione ormonale residua.

Iperparatiroidismo

- **Aumento del riassorbimento di calcio a livello del tubulo renale**
- **Aumento del assorbimento intestinale del calcio per aumentata produzione di 1,25(OH)2D3**
- **Aumento del riassorbimento osseo**
- **Riduzione del fosforo per incremento della fosfaturia indotta da PTH**

9

- **↑ PTH**
- **Ipercalcemia – modesta, ipofosfatemia**
Ecografia regione del collo
Scintigrafia con MIBG
- **Diagnosi differenziale tra MEN e non-MEN: comparsa tra i 20-25 anni rispetto a 55 anni**
- **Non esiste una efficace terapia medica**
- **Asportazione chirurgica delle paratiroidi**

10

Ipofisi

- **Gli adenomi ipofisari, presenti nel 30% delle MEN1, hanno come istotipo più frequente l'adenoma cromofobo non secernente.**
- **In caso di neoplasia ipofisaria secernente prolattina (talvolta GH e ACTH), le disfunzioni sono legate alla iperproduzione ormonale corrispettiva e/o alla compressione dovuta alla massa tumorale in genere benigna**

Pancreas

- **I tumori gastroenteropancreatici sono presenti in circa il 60% delle MEN1 e sono costituiti, in ordine di frequenza, dal gastrinoma, dall'insulinoma e da tumori non funzionanti.**
- **Inoltre sono stati riportati tumori produttori VIP, glucagone, polipeptide pancreatico, somatostatina e calcitonina.**
- **La produzione in eccesso di gastrina, conseguente anche al protrarsi dell'ipercalcemia, stimola l'attività secretiva delle cellule parietali gastriche con conseguente iperacidità.**
- **La complessa sintomatologia prende il nome di sindrome di Zollinger-Ellison (ulcere peptiche in sedi atipiche, dispepsia, esofagite, emorragia, diarrea e vomito)**
- **Talvolta si osserva nell'ambito di una MEN1 ipoglicemia da insulinoma o diabete da glucagonoma o somatostatinoma. Più raramente si osserva la presenza di tumori produttori serotonina con correlata sindrome da carcinoide**

Tumori più rari caratterizzanti la MEN 1

- tumori benigni del surrene (adenomi surrenalici);
- tumori benigni del tessuto grasso (lipomi);
- tumori benigni dei tessuti molli (collagenomi);
- tumori benigni a carico dei vasi sanguigni (angiofibromi);
- tumori carcinoidi bronchiali, timici, intestinali.

Altre complicanze meno frequenti sono riconoscibili nei tumori ipofisari che rilasciano eccessive quantità di adrenocorticotropina, che a sua volta stimola le ghiandole surrenali a produrre glicocorticoidi in eccesso.

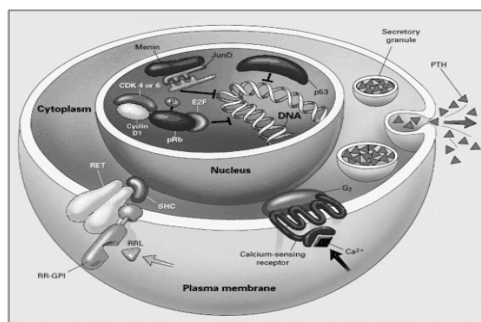
Malattia del Complesso di Carney

Il complesso di Carney è una malattia rara caratterizzata da presenza di lesioni cutanee pigmentate, mixomi, iperattività endocrina e schwannomi ad esordio precoce. Le alterazioni di questa patologia non sempre si manifestano tutte e contemporaneamente in uno stesso individuo; pertanto, nell'ambito di una famiglia, si possono verificare le più diverse combinazioni che rendono difficoltoso un corretto inquadramento diagnostico.

Il gene PRKAR1A individuato nel cromosoma 17 (17q22-24) se mutato, risulta predisponente per tale sindrome.

- La MEN1 è trasmessa con meccanismo autosomico dominante. Il gene responsabile è stato individuato nel 1988 a livello del cromosoma 11, banda 11q 13, ed è stato clonato nel 1997
- Tale gene è stato quindi identificato quale responsabile della malattia a seguito del riscontro di mutazioni. Esso codifica per una proteina nota come *menina*, che non presenta omologie con altre proteine e non ha una ben definita funzione biologica.
- La produzione alterata di menina provoca una proliferazione anomala dei tessuti endocrini ed è caratterizzata, quindi, dalla presenza di tumori delle ghiandole paratiroidi, delle cellule insulari pancreatiche e della ghiandola ipofisaria.

la menina è localizzata prevalentemente nel nucleo, ma la si può ritrovare anche nel citoplasma. Il significato biologico di questo shunt non è chiaro, ma anche altri soppressori tumorali hanno questo meccanismo.



Iperparatiroidismo primitivo sporadico e familiare e

Carcinoma paratiroideo:

- **mutazioni somatiche e germinali di oncogeni e geni oncosoppressori coinvolti nella tumorigenesi quali MEN1, HRPT2 e CASR,**
 - **perdita di eterozigosi a livello di diversi loci cromosomic**
 - **espressione del CASR, gene del retinoblastoma, gene HRPT2**
-
- **mutazioni somatiche del gene HRPT2;**
 - **perdita di eterozigosi a livello del cromosoma 1 e 1**
 - **espressione dei geni del retinoblastoma e HRPT2**

Negli ultimi 10 anni sono state identificate altre sindromi con difetti genetici trasmessi in modo autosomico dominante associati a tumori endocrini.

Esse comprendono:

- **Complesso di Carney (mutazioni del gene oncosoppressore PKA- cromosoma 17)**
- **Sindrome di Cowden (mutazioni del gene oncosoppressore PTEN – cromosoma 10)**
- **Sindrome di Peutz-Jeghers**

| Ormone | Sindrome |
|---------------------------------------|---|
| PTH related protein (PTHrP) e PTH | ipercalcemia |
| ADH | Iponatremia |
| ACTH | S. Di Cushing |
| CRH | S di Cushing |
| Calcitonina | Non specifici |
| GHRH | Acromegalia |
| Somatostatina | Non specifici |
| Polipeptidi pancreatici | Diarrea, alterazioni elettrolitiche |
| Insulina e Insulin-like growth factor | Ipoglicemia |
| VIP | Diarrea |
| hCG | Bambini:pubertà precoce, Uomini:Disf. Erettile ginecomastia Donne: Alterato sanguinamento uterino |
| FGF-23 | Osteomalacia oncogenica 19 |

GASTRINOMA

La Gastrina e' un ormone secreto dalle cellule G dell'antro gastrico, la cui funzione principale e' quella di stimolare le cellule parietali gastriche a secernere HCl

- 50% dei tumori delle isole pancreatiche nella MEN1
¼ dei gastrinomi origina nel pancreas. Un altro 50% circa nel duodeno.
- La testa del pancreas, la porzione superiore e discendente del duodeno e i linfonodi peri-duodenali e peri pancreatici costituiscono il “triangolo del gastrinoma”.
- Al momento della diagnosi il 55% di questi tumori è maligno. Una prognosi peggiore hanno i tumori a sede pancreaticata.

Sintomi segni e diagnosi.

- Maggiore causa di morbidità e mortalità, (perforazione di ulcera peptica)

Sindrome di Zollinger-Ellison (↑ acidi gastrici, tumori cellule non beta e ulcera peptica perforante, diarrea, malassorbimento e steatorrea, reflusso gastro-esofageo.)

- Livelli sierici di gastrina > 1000 pg/mL (v.n. < 100 pg/mL) e pH gastrico <2.5 confermano la diagnosi. Nei casi dubbi test di stimolo con secretina: diagnostico un aumento di 200 pg/mL rispetto al valore basale.

Trattamento chirurgico

Terapia con analoghi della somatostatina

21

Insulinoma



- 1/3 dei tumori pancreatici presenti nella MEN1
- Incidenza 2-4 pazienti per milione/anno
- Il 98 % sono in sede pancreatica, generalmente singoli e nei casi di multiple formazioni il 50% sono ascrivibili a una MEN 1.
- Circa l'8% degli insulinomi sono maligni.
- Sintomi: ipoglicemia a digiuno, sintomi di neuroglicopenia e a volte di attivazione adrenergica.
- Triade di Whipple: sintomi da ipoglicemia, glucosio plasmatico < 55 mg/dL, pronta remissione con l'assunzione di zuccheri.
- Glicemia < 45 mg/dl con Insulinemia > 6 ug/ml

22

Diagnosi

- Dosaggio simultaneo di insulina, (proinsulina), C-peptide e glicemia in corso di sintomi di ipoglicemia.
- Test del digiuno fino a 72h.
- Diagnosi differenziale:
 1. deficit di GH e/o cortisolo
 2. Insufficienza epatica
 3. Iperinsulinismo esogeno, farmaci ipoglicemizzanti o deficit enzimatici congeniti del metabolismo del glucosio.
 4. Nesidioblastosi
 5. Anticorpi anti-insulina nel mieloma multiplo e LES.

23

Glucagonoma

- Costituiscono il 5% dei tumori endocrini del pancreas.
- La quasi totalità dei glucagonomi origina nella coda del pancreas.
- Al momento della diagnosi il 60-70% di questi tumori è maligno. Anche quelli di piccole dimensioni hanno un comportamento incerto.

24

Segni clinici, sintomi e diagnosi.

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Eritema necrolitico migrante (perineo e arti inferiori).• Glossite, cheilite, onicolisi, uretrite.• Iperglicemia.• Anemia normocitica.• Perdita di peso.• Trombosi venose. | <ul style="list-style-type: none">• Livelli di glucagone > 150 pg/mL sono suggestivi per la diagnosi.• Frequente ↑ dei livelli di gastrina. |
|---|---|

25

VIPomi

- Presenti solo raramente nella MEN1
- I tumori secernenti VIP caratterizzano la sindrome di Verner –Morrison (diarrea acquosa, ipokaliemia, acloridria).
- Sono piuttosto rari (3-8% dei NET del pancreas) ma costituiscono l'80% delle sindromi diarroiche legate a tumori.
- Frequentemente ganglioneuromi, ganglioneuroblastomi e neuroblastomi secernono grandi quantità di VIP.
- Circa l'80% dei VIPomi si riscontra in sede pancreaticca (coda), e il 50% di essi è invasivo al momento della diagnosi.

26

Diagnosi biochimica

- Markers specifici: insulina, glucagone, gastrina somatostatina, VIP etc.
- Markers generali: cromogranina A (CgA), polipeptide pancreatico (PP) e a-hCG.

27

- **La MEN2 o sindrome di Sipple (descritta da lui per la prima volta nel 1961) coinvolge prevalentemente 4 tessuti:**

le cellule C o parafollicolari della tiroide, il sistema nervoso autonomo gastroenterico, la porzione midollare della ghiandola surrenale e le paratiroidi.

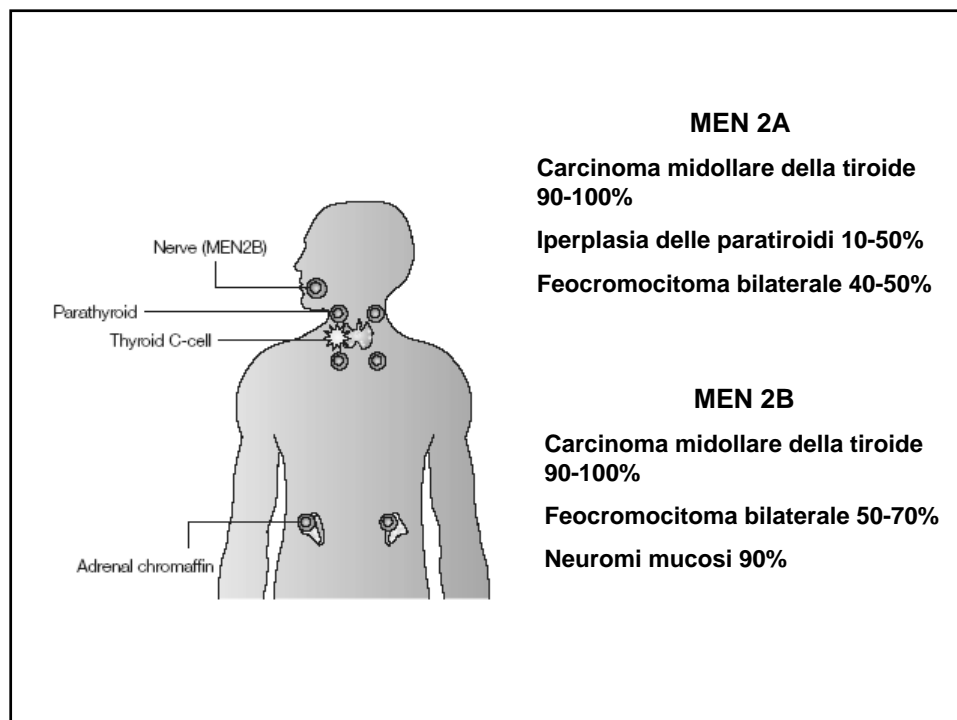
- **I primi 3 tessuti hanno una comune origine embrionale dalle creste neurali, mentre le paratiroidi, pur originando dall'arco endodermico branchiale, esprimono durante l'embriogenesi il gene RET, la cui alterazione è responsabile dell'insorgenza della malattia.**

- **La trasmissione ereditaria della sindrome MEN2 è di tipo autosomico dominante.**

MEN2

- **SI PRESENTA IN 3 SOTTOTIPI CLINICI:**
- **MEN2A** Ca midollare della tiroide (MTC), feocromocitoma (50-60%), iperplasia delle paratiroidi (20-30%)
- **MEN2B** MTC, feocromocitoma, abitus marfanoide, neuroangliomatosi del tratto intestinale
- **FMTC** solo MTC
- **SPORADICO** : MTC nel 10% dei tumori tiroidei

29



Il gene RET, la cui alterazione è responsabile di tutti i quadri di MEN2, è stato inizialmente mappato mediante studi di linkage nella regione pericentromerica (q11.2) del cromosoma 10 e, nel 1993, è stato identificato quale responsabile della malattia, a seguito del riscontro di mutazioni di tipo germinale.

Il gene RET codifica per una proteina con caratteristiche di un recettore di membrana con attività tirosino-chinasica ed è specificamente espresso in tessuti o cellule di origine neuroectodermica.

Differenti alterazioni del gene RET sono alla base di quadri clinici diversi: mutazioni puntiformi di tipo attivante (gain of function) sono responsabili delle sindromi MEN2A, MEN2B e del FMTC, mentre mutazioni inattivanti (loss of function) causano la malattia di Hirschsprung o megacolon congenito;

l'espressione ectopica di RET nella cellula follicolare tiroidea, a seguito di eventi di arrangiamento cromosomico è responsabile di circa il 30% dei carcinomi papilliferi della tiroide.

Tiroide

Nella MEN 2A le cellule parafollicolari, situate nella tiroide e che secernono l'ormone calcitonina, si trasformano in cellule neoplastiche, dando origine al carcinoma midollare della tiroide, presente nella maggioranza dei pazienti colpiti da MEN 2A.

L'eccesso di calcitonina rappresenta un importante marker per diagnosticare questa patologia.

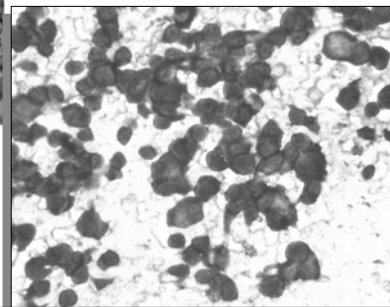
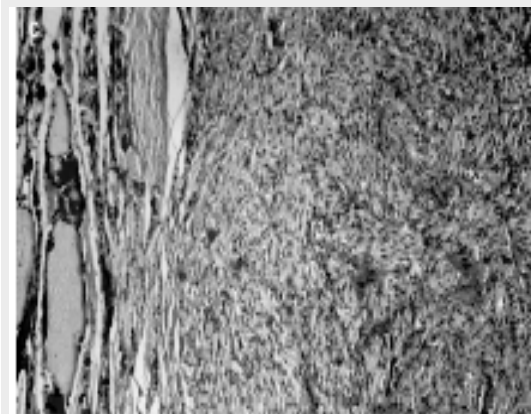
Trattandosi di un carcinoma maligno, la terapia di scelta rappresenta l'asportazione chirurgica il più precocemente possibile (tiroidectomia totale da eseguirsi se possibile, anche prima del compimento del primo anno di vita).

Carcinoma midollare

- Il carcinoma midollare è una malattia delle cellule C (parafollicolari) derivanti dal corpo ultimo branchiale e secernenti calcitonina, istamina, prostaglandine, serotonina, ed altri peptidi
- Amiloide (Congo Red)
- Più aggressivo
- Metastatizza localmente nei linfonodi, muscoli circostante trachea
- Attraverso i vasi linfatici può invadere polmoni e visceri

33

Carcinoma midollare



Carcinoma midollare

- Calcitonina e CEA sono i marker per la diagnosi ed il follow up
- 1/3 sono forme familiari

35

Carcinoma Midollare

- Calcio e fosforo sierico, PTH
- escrezione urinaria nelle 24h delle catecolamine e metanefrine

(escludere una MEN)

Terapia: Chirurgia e radioterapia

Follow up: Calcitonina e CEA

Valori superiori a 100 pg/ml indice di malattia residua

TAC collo, RMN fegato

Octreoscan, PET

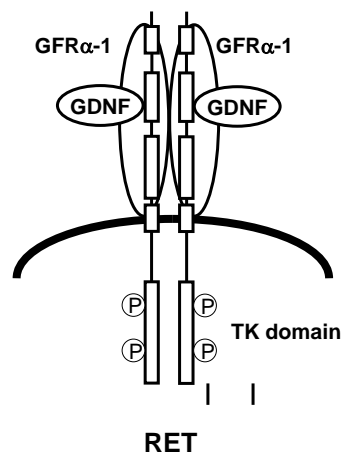
36

RET

- L'ANALISI INIZIALE DEL GENE RET DOVREBBE INCLUDERE I SITI DI MUTAZIONE PIÙ FREQUENTI
- ESONE 10 ED 11, QUINDI 13-16
- LA PROGNOSI È PEGGIORE NEI PAZIENTI AL DI SOTTO DEI 40 ANNI

37

RET ENCODES A MEMBRANE TYROSINE KINASE RECEPTOR



Ghiandole surrenali

Le ghiandole surrenali producono adrenalina e noradrenalina, il cui eccesso può determinare crisi ipertensive, tachcardia, sudorazione, cefalea, e tremori.

L'ipersecrezione di questi ormoni determina la presenza di un tumore benigno, il feocromocitoma.

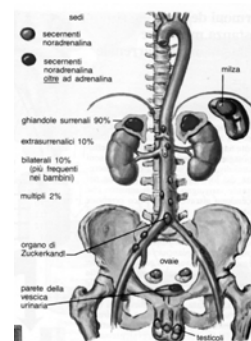
Il feocromocitoma è presente in circa il 50% dei pazienti all'interno di una linea familiare con MEN 2A.

I feocromocitomi sono quasi sempre benigni, ma in alcune delle linee familiari descritte è stata osservata una tendenza alla recidiva locale.

La terapia consiste anche qui nell'asportazione della ghiandola surrenale (surrenalectomia) e quando è necessaria l'asportazione di entrambe le ghiandole surrenali, è richiesta una terapia di correzione della carenza ormonale, soprattutto di quella di cortisolo.

FEOCROMOCITOMA

- Tumore che origina dalla midollare del surrene
- E' una neoplasia del tessuto cromaffine, di derivazione dalle creste neurali, presente nella midollare del surrene e talvolta in altre sedi, come l'organo dello Zuckerkandl o i paragangli, lungo la colonna vertebrale, a ridosso dei gangli del sistema nervoso autonomo
- Tessuti extra surrenalici: paragangliomi
- Regione sup para-aortica 46%; Regione inf para-aortica 29% ; vescica urinaria 10% ; torace 10%; collo e capo 3%; pelvi 2%
- 10% sono su base familiare

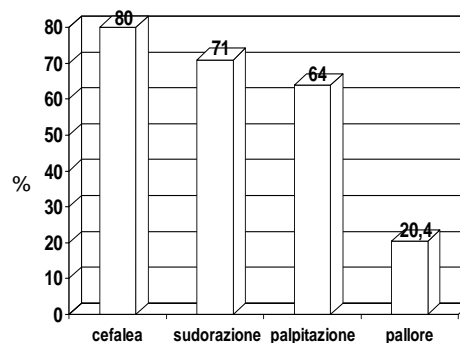


- Anomalie biochimiche precoci:
- Elevati livelli di escrezione urinaria di epinefrina (beta adrenergic like effects)
- Elevata ratio epinefrina/norepinefrina
- Norepinefrina aumenta solo nella fase tardiva della malattia

41

Diagnosi

- **Dimostrazione biochimica di un alterata ed inappropriata eccessiva secrezione di catecolamine libere urinarie, (eccesso di dopamina indica malignità) e di metaboliti quali l'acido vanilmandelico**
- **Metanefrine**
- **Ipertensione arteriosa labile, tachicardia parossistica**



Valutazione di geni predisponenti: RET, NF, VHL, Succinato Deidrogenasi I-IV

42

Manifestazioni cardiovascolari

- Aumento della pressione arteriosa media,
- Ipertensione sostenuta solo nella metà dei pz
- crisi parossistiche in circa 1/3
- Esacerbata dall'uso dei beta bloccanti
- Infarto del miocardio
- Infarto cerebrale, emorragia intracranica

43

Crisi da feocromocitoma

- Cefalea
- Sudorazione
- Palpitazione
- Rossore del viso

44

Terapia

- CHIRURGIA
- TRATTAMENTO PREOPERATORIO CON ALFA1 ANTAGONISTI SELETTIVI (doxazosina)
- CALCIO ANTAGONISTI

45

Paratiroidi

Le paratiroidi sono coinvolte nella minoranza dei casi di MEN 2A e anche qui l'anomalia si rileva nell'eccesso di produzione di paratormone (iperparatiroidismo), determinando ipercalcemia, nefrolitiasi, nefrocalcinosi o insufficienza renale.

**Generalmente, l'iperparatiroidismo nella MEN2 A è associato ad adenomi paratiroidei
La terapia è l'asportazione chirurgica.**

MEN 2B

Detta anche **Sindrome dei neurinomi mucosi**, la reale incidenza della MEN 2B, rispetto alla MEN 2A, è sporadica piuttosto che familiare, pertanto piuttosto sconosciuta.

A differenza che nella MEN 1 e nella MEN 2A, l'iperparatiroidismo si osserva raramente nella MEN 2B.

I neurinomi mucosi che caratterizzano la MEN 2B sono costituiti da piccoli rigonfiamenti a livello delle labbra (ipertrofia), della lingua e della mucosa della bocca, con frequente interessamento anche di palpebre (ispessimento), congiuntiva e cornea.

Oltre all' **habitus marfanoide**, sono comuni le anomalie scheletriche della colonna vertebrale (lordosi, cifosi, scoliosi), il piede cavo e il piede talo-equino-varo.

Si possono trovare, inoltre, disturbi gastro-intestinali con alterazione della motilità, diarrea o stipsi.

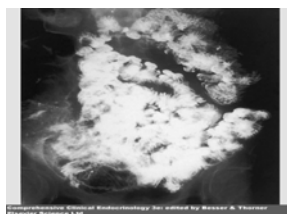
Anche in questo sottotipo di MEN2, oltre ai neurinomi mucosi, sono di frequente riscontro il carcinoma midollare della tiroide (particolarmente aggressivo in questa variante) e i feocromocitomi, ed entrambi tendono ad essere bilaterali e multicentrici.

Anche qui, la terapia di scelta è l'asportazione chirurgica (tiroidectomia e surrenalectomia).

MEN2B MTC, feocromocitoma, abitus marfanoide, neuroangliomatosi del tratto intestinale



NEURINOMI MUCOSALI DELLA LINGUA E DELLE LABBRA



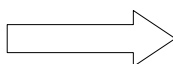
DIVERTICOLOSI MULTIPLA INTESTINALE



METASTASI POLMONARI BILATERALI DI K MIDOLLARE

TUMORI NEUROENDOCRINI FUNZIONANTI

- CARCINOIDI
- INSULINOMI
- GASTRINOMI
- VIPOMI
- GLUCAGONOMI
- SOMATOSTATINOMI
- GRF-OMI



Sindrome clinica legata
alla iperproduzione di
peptidi

SINDROME DA CARCINOIDE

(Incidenza: 0,5/100.000/anno)

Sindrome causata da tumore neuroendocrino differenziato:

- Flushing, diarrea, scompenso cardiaco destro e, talora, broncocostrizione, perdita di peso, sudorazione, lesioni cutanee pellagroidi-simili
- La sintomatologia dipende dalla estensione e dalla sede della massa tumorale e dalla liberazione in circolo dei vari prodotti di secrezione (serotonina, istamina, bradichinina, prostaglandine, ecc)
- Marcatori biochimici: Serotonina plasmatica, acido 5-idrossi-indol-acetico urinario, cromogranina A, enolasi neuro-specifica (NSE), vari ormoni

Tumori non funzionanti

- **Costituiscono il 40-50% dei NET del pancreas.**
- **Assente una sindrome clinica specifica. Frequenti diarrea, dolore addominale, ittero ostruttivo, emorragie addominali, pancreatiti ricorrenti.**
- **Frequente aumento di livelli sierici di cromogranina, PP, neurotensina, ghrelina subunità dell'hCG che non causano sindromi cliniche. In alternativa gli ormoni sono presenti nei granuli secretori ma non vengono liberati in circolo.**
- **Sono spesso di grosse dimensioni e unifocali ad eccezione della MEN 1.**
- **Manca l'ipervascolarizzazione e sono evidenziabili all'octreoscan.**