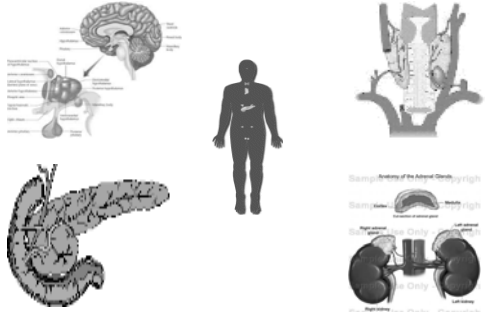
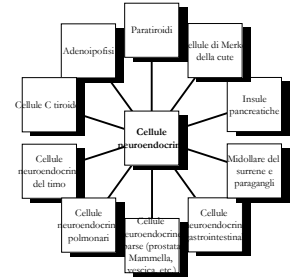


Neoplasie Endocrine Multiple MEN Daniela Pasquali



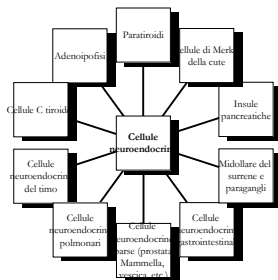
Neoplasie Endocrine Multiple MEN

- Presenza di tumori che interessano due o più ghiandole endocrine nell'ambito di un singolo paziente
- MEN1
- MEN2



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 (timo, cute, prostata, vescica, mammella, laringe, rene e pancreas).
3. Organi endocrini quali tiroide, ipofisi, paratiroidi e midollare del surrene



Tipo	Tumori	Aspetti biochimici
MEN1	Paratiroidi	Ipercalcemia ↑PTH
	Isole pancreatiche: Gastrinoma, Insulinoma VIPoma, PPoma,	↑ gastrina, e output acido gastrico basale Ipoplicemia, ↑ insulina ↑ VIP e diarrea acquosa ↑ PP
	Ipfisi anteriore: Prolattinoma GH ACTH Non funzionante	IperPRL ↑ GH Ipercortisolemia, ↑ ACTH Nil o alfa subunità
	Tumori associati: Surrene	Ipercortisolemia, Iperaldosteronismo primario
	Carcinoide Lipoma	↑ 5-HIAA

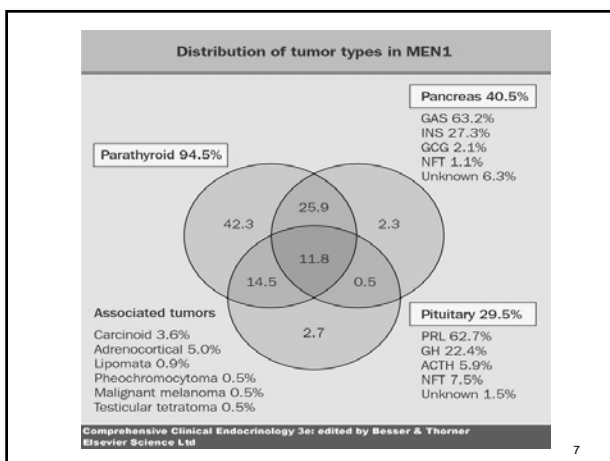
Tipo	Tumori	Aspetti biochimici
MEN2A	K Midollare tiroide	↑ calcitonina
	Feocromocitoma	↑ catecolamine
	Paratiroidi	Ipercalcemia ↑PTH
MEN2B	K Midollare tiroide	↑ calcitonina
	Feocromocitoma	↑ catecolamine
	Anomalie associate: Neurinomi della mucosa Abitus marfanoide Fibre nervose corneali medullate megacolon	

5

MEN1 aspetti clinici

- Tumori delle paratiroidi
- Tumori pancreatici
- Tumori ipofisari
- meno frequentemente:
tumori surrenalici, carcinoidi, angiofibroma facciale, collagenoma, tumori lipomatosi

6



7

Tumori delle paratiroidi CLINICA

Manifestazione clinica più frequente (**95%**)

- ipercalcemia asintomatica
- nefrolitiasi
- osteite fibroso cistica
- sintomi da associare ad ipercalcemia:
poliuria, polidipsia, costipazione, ulcera peptica



↑PTH

- 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

9

Tumori delle paratiroidi BIOCHIMICA



- ↑ PTH
 - Ipercalcemia – modesta, ipofosfatemia
- Ecografia regione del collo
Scintigrafia con MIBG
Dosaggio intranodulare di PTH
- 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

TUMORI PANCREATICI

Incidenza 30-80%



- ↑ gastrina,



- ↑ insulina,



- ↑ VIP



11

Diagnosi biochimica

- Markers specifici: insulina, glucagone, gastrina somatostatina, VIP etc.



- Markers generali: cromogranina A (CgA), polipeptide pancreatico (PP) e α -hCG.

12

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 pancreaticca.

13

Sintomi, segni e diagnosi.

- Maggiore causa di morbilità 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

14

Insulinoma



- 1/3 dei tumori pancreatici presenti nella MEN1
- Incidenza 2-4 pazienti per milione/anno
- Il 98 % sono in sede pancreaticca, 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.



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.

16

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.

17

Segni clinici, sintomi e diagnosi.

- Eritema necrolitico migrante (perineo e arti inferiori).
- Glossite, cheillite, onicolisi, uretrite.
- Iperglicemia.
- Anemia normocitica.
- Perdita di peso.
- Trombosi venose.
- Livelli di glucagone > 150 pg/mL sono suggestivi per la diagnosi.
- Frequente ↑ dei livelli di gastrina.

18

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.

19

Segni clinici, sintomi e diagnosi.

- Diarrea 0.5-15 L/24h con perdita di potassio bicarbonati e conseguente acidosi metabolica e disidratazione.
- Ipercalcemia.
- Iperglicemia.
- Flushing al volto e al torace.
- Livelli sierici di VIP > 60 pg/mL.

20

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 alfa 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.

21



- The endogenous ligand for the growth-hormone (GH) secretagogue receptor was purified from stomach and named ghrelin.
- It has potent GH-releasing activity and stimulates appetite by acting on the hypothalamic arcuate nucleus, a region known to control food intake.
- Ghrelin thus plays important roles in maintaining GH release and energy homeostasis in vertebrates.
- Ghrelin, moreover, stimulates gastric motility and acid secretion, shows positive cardiovascular effects, and has direct actions on bone formation.

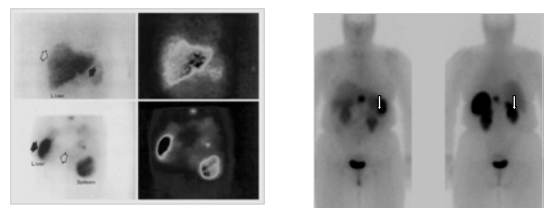
22

Localizzazione del tumore

- Ecografia trans-addominale e endoscopica.
- Scintigrafia.
- TC e TC spirale
- RMN
- PET
- OCTREOSCAN
- Endoscopia intraoperatoria

23

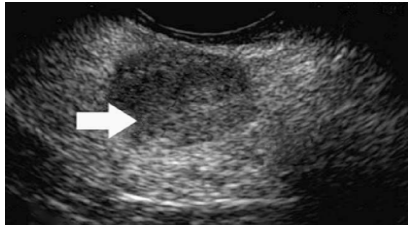
Scintigrafia con ^{123}I -MIBG e ^{111}In -pentetretotide.



Qualitative difference in the pattern of uptake with ^{123}I -MIBG (top panels) and ^{111}In -pentetretotide (bottom panels) scintigraphy in the same patient with hepatic metastases from an ileal carcinoid.

24

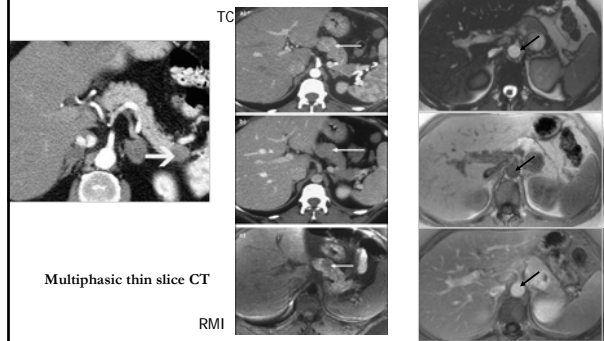
Ecografia endoscopica



Endoscopic ultrasound demonstrates a well-defined rounded hypoechoic insulinoma within the body of the pancreas (arrow). The lesion was not clearly visible on trans-abdominal ultrasonography. Sensitivities of 80—90% have consistently been described, detecting tumours as small as 2 mm.

25

TC e RMN



Multiphase thin slice CT

RMI

26

PET

Traccianti

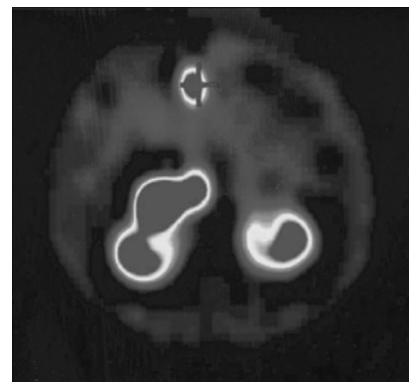
- 18F - deoxyglucose (FDG)
- 11C-5-HTP
- 11C - L-DOPA



Immagine PET di un paziente con tumore maligno del pancreas con estese metastasi epatiche.

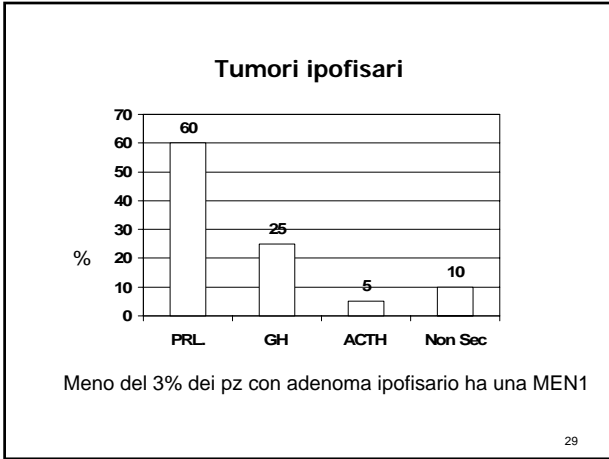
Il 5-idrossi triptofano si è dimostrato superiore all'octreoscan nella localizzazione dei tumori endocrini del pancreas

27



Octreoscan positività in un insulinoma

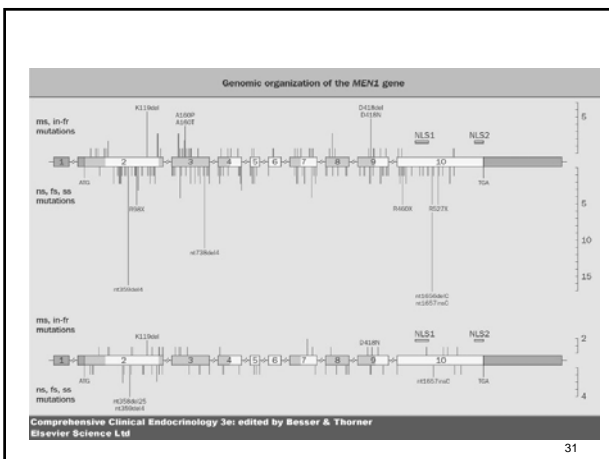
28



Genetica

- Il gene responsabile della MEN1 è localizzato sul cromosoma 11q13
- 10 esoni che codifica per una proteina chiamata MENINA
- 75% sono mutazioni inattivanti
- 10% de novo
- MENINA è localizzata a livello nucleare e sembra agire sulla regolazione del trascrizione, replicazione del DNA e sul ciclo cellulare

30



MEN2

- **SINDROME TUMORALE DOMINANTE AUTOSOMICA**
- **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

32

FREQUENZA APPROSSIMATIVA DEI TUMORI DELLA TIROIDE

Carcinoma papillare (forma mista papillare follicolare)	75%
Carcinoma follicolare	16%
Carcinoma midollare	5%
Carcinoma indifferenziato	3%
Miscellanea (linfoma, fibrosarcoma, carcinoma a cellule squamose, emangioendotelioma maligno, teratoma e carcinoma metastatico)	1%

33



34

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

35

Carcinoma midollare

- Calcitonina e CEA sono i marker per la diagnosi ed il follow up



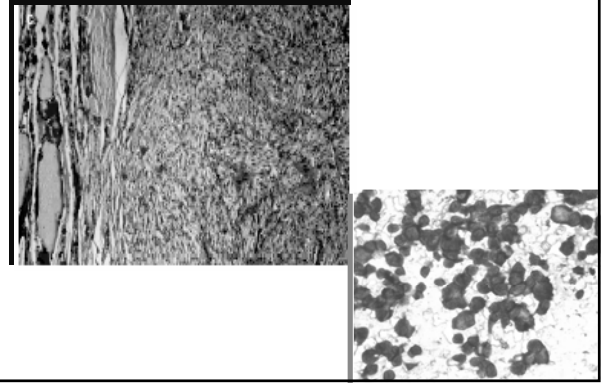
- 1/3 sono forme familiari

36

- La funzione primaria della CT nell'uomo non è chiara
- Riassorbimento osseo rapido e rilascio del calcio
- Preservare lo scheletro in caso di particolare necessità (gravidanza, allattamento, crescita)
- Deficit di CT (Tiroidectomia totale) non aumenta l'incidenza di osteoporosi. PRIVO DI EFFETTI.

37

Carcinoma midollare



RET

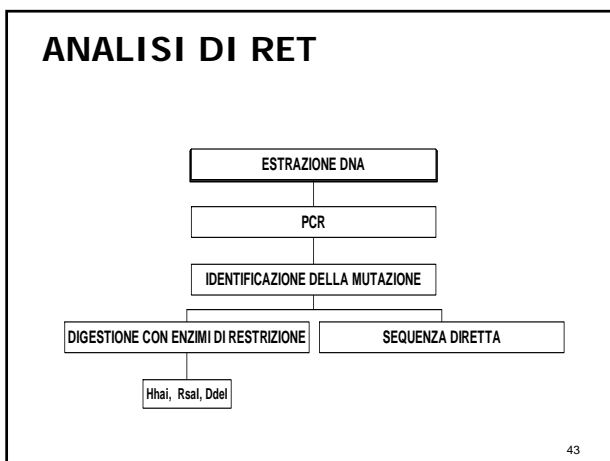
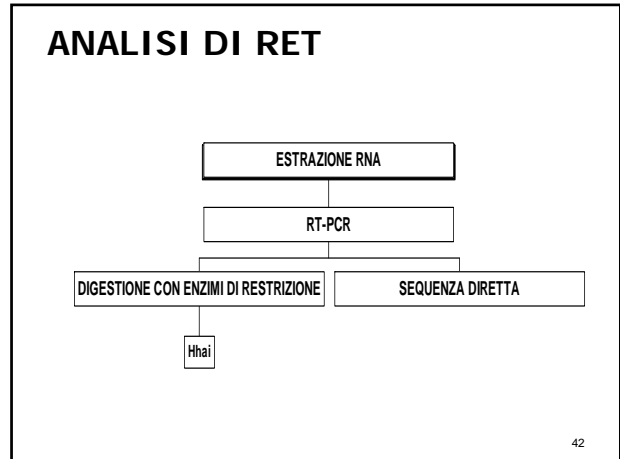
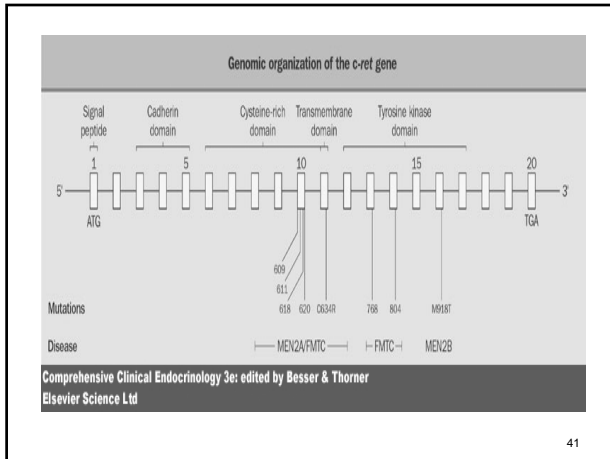
- MUTAZIONI SPECIFICHE DI RET SONO ASSOCIATE CON CIASCUNA DI QUESTE SINDROMI
- IL GENE RET È LOCALIZZATO SUL CROMOSOMA 10q11.2-21
- RET E' UN PROTOONCOGENE CHE CODIFICA PER UN RECETTORE TIROSIN-CHINASICO DI MEMBRANA, ESPRESSO IN CELLULE DERIVANTI DALLA CRESTA NEURALE
- RET LEGA IL COMPLESSO GDNF -GDNFR
- QUESTI TRE COMPONENTI FORMANO IL COMPLESSO CHE TRASDUCE I SEGNALI MITOGENI

39

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

40



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

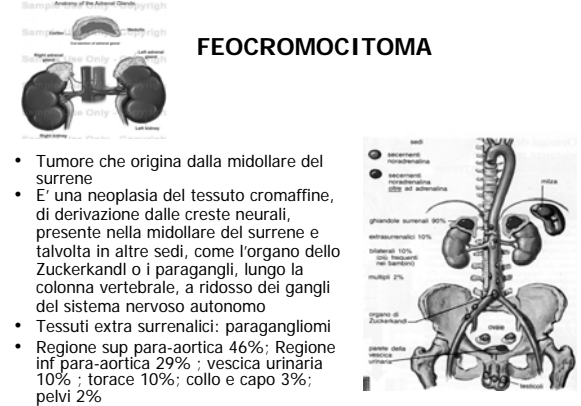
Valori superiori a 100 pg/ml indice di malattia residua

TAC collo, RMN fegato

Octreoscan, PET

44

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

45

Patologia e biologia

- Spesso solitari
- Meno di 10 cm di diametro
- Large cellule cromaffini con atipie nucleari con granuli secretori contenenti catecolamine, cromogranina A



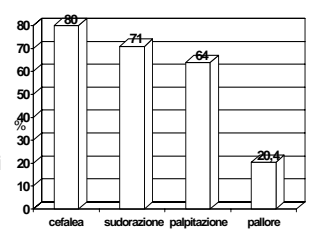
46

- 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

47

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
- Ipertensione arteriosa labile, tachicardia parossistica



Sintomo	Percentuale (%)
cefalea	80
sudorazione	71
palpitazione	64
pallore	20.4

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

48

Clinica

- Correlazione variabile tra livelli di catecolamine e manifestazioni cliniche
- Dopa, calcitonin -gene related peptide, VIP, adrenomedullina, metencefalina, NPY, ormone natriuretico atriale



49

Manifestazioni cardiovascolari

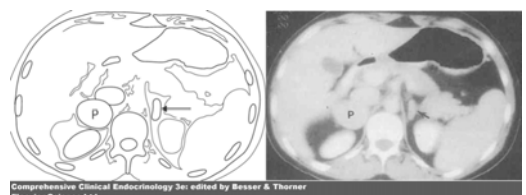
- Aumento della pressione arteriosa media,
- Ipertensione sostenuta solo nella metà dei pz
- crisi parossistiche in circa 1/3
- Esacerbata dall'uso dei beta bloccanti
- Infarto del miocardio
- Infarto cerebrale, emorragia intracranica

50

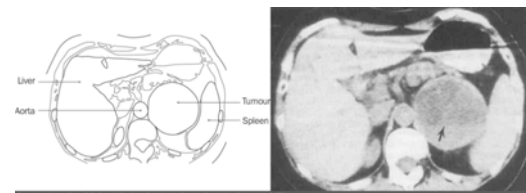
Crisi da feocromocitoma

- Cefalea
- Sudorazione
- Palpitazione
- Rossore del viso

51

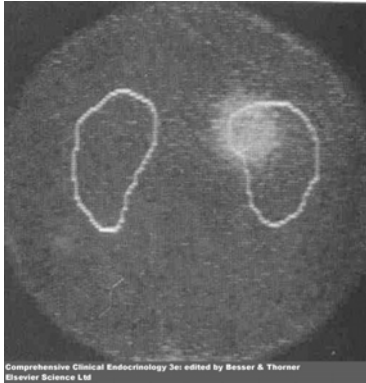


Comprehensive Clinical Endocrinology 3e; edited by Besser & Thorner
Elsevier Science Ltd



Comprehensive Clinical Endocrinology 3e; edited by Besser & Thorner
Elsevier Science Ltd

52



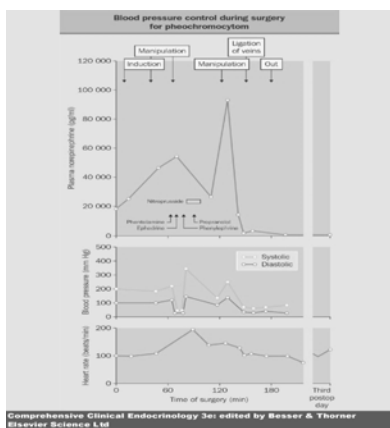
Comprehensive Clinical Endocrinology 3e, edited by Besser & Thorer
Elsevier Science Ltd

53

Terapia

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

54



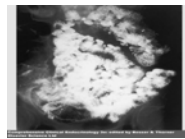
Comprehensive Clinical Endocrinology 3e, edited by Besser & Thorer
Elsevier Science Ltd

55

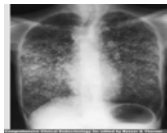
MEN2B MTC, feocromocitoma, abitus marfanoide, neuroangliomatosi del tratto intestinale



NEURINOMI MUCOSALI DELLA LINGUA E DELLE LABBRA



DIVERTICOLOSI MULTIPLA INTESTINALE



METASTASI POLMONARI BILATERALI DI K MIDOLLARE

56

