

MEN-1 IN ETÀ GIOVANILE: COME SI MANIFESTA

 Responsabile Editoriale
Vincenzo Toscano

La **sindrome MEN-1**, malattia genetica a trasmissione autosomica dominante, predispone allo sviluppo di iperparatiroidismo primitivo (pHPT), tumori neuroendocrini (NET) del tratto gastro-entero-pancreatico (GEP-NET), polmonari e timici, adenomi ipofisari (AI) e tumori surrenalici.

La malattia è causata dalla mutazione del gene onco-soppressore *MEN-1*, che codifica per la proteina menina, espressa in tutti i tessuti e con importanti interazioni a livello intra-cellulare (fattori di trascrizione, componenti del cito-scheletro, proteine coinvolte nel controllo della replicazione del DNA). La **penetranza** della malattia è **progressiva** nel corso della vita, ma in letteratura vi sono pochi dati circa le sue manifestazioni nell'infanzia e nell'adolescenza e le implicazioni diagnostico-terapeutiche e di *follow-up* che derivano dall'essere portatore della mutazione o dallo sviluppo delle manifestazioni sindromiche in tale fascia di età.

Un recente studio francese (1) ha rivisto le **raccomandazioni su diagnosi e follow-up del giovane paziente MEN-1**. Analizzando i dati di un'ampia casistica di NET, sono stati studiati **160 pazienti** affetti da MEN-1 (96 F e 64 M), con sintomi e/o alterazioni biochimiche e/o morfologiche tipiche della sindrome **prima dei 21 anni di età**. Il 23% dei pazienti era un caso indice (CI), mentre nel 77% erano familiari di CI: di questi, il 66% era stato seguito secondo le raccomandazioni pubblicate nel 2012 (2) (tabella), mentre nell'11% il *follow-up* era stato differente da quanto raccomandato.

Lo **studio genetico**, condotto nel 98% dei casi, è risultato positivo nella maggior parte (155/157 pz) e negativo in 2 pazienti- appartenenti a famiglie MEN-1. Anche in questa coorte di pazienti, come in letteratura, **non è stata dimostrata** alcuna **correlazione genotipo-fenotipo**.

Età di inizio delle manifestazioni e suggerimenti sul <i>work-up</i> dei pazienti secondo il lavoro del gruppo francese (GTE) (1) e secondo le linee guida del 2012 (2)						
Tumore	Età d'inizio		Esami bio-umorali annuali		Imaging (intervalli)	
	GTE	LG 2012	GTE	LG 2012	GTE	LG 2012
Paratiroidi	5	8	Calcemia	Calcemia, PTH	Nessuno	Nessuno
Adeno-ipofisi	10	5	PRL, IGF-1	PRL, IGF-1	RM ogni 2 anni	RM ogni 3 anni
NET pancreatico						
Gastrinoma	10	20	Gastrina	Gastrina (\pm pH gastrico)	Nessuno	Nessuno
Insulinoma	5	5	FPG	FPG, insulinemia	Nessuno	Nessuno
Altri GEP-NET	10	< 10	Nessuno	CgA, PP, glucagone, VIP	RM addome ogni 2 anni, EUS (dai 18 anni?)	RM o TC o EUS ogni anno
NET bronchiali/timici	15	15	Nessuno	Nessuno	TC o RM (frequenza?) Solo nei maschi? Famiglie con <i>cluster</i> ?	TC o RM ogni 1-2 anni
Tumori surrenalici	10	< 10	Nessuno in assenza di sintomi o di lesioni > 1 cm all' <i>imaging</i>	Nessuno in assenza di sintomi o segni di tumori funzionanti e/o lesioni > 1 cm all' <i>imaging</i>	RM ogni 2 anni	RM o TC (ogni anno con l' <i>imaging</i> pancreatico)

FPG = glicemia a digiuno; CgA = cromogranina A; PP = polipeptide pancreatico; EUS = eco-endoscopia



Come per la popolazione adulta, l'**pHPT** è risultato la manifestazione più frequente (75%), asintomatica nel 79% dei casi e prima manifestazione di malattia nel 56%. La diagnosi di pHPT è stata posta prima dei 6 anni in 3 pazienti, sulla base di lievi alterazioni bio-umoralì, più frequentemente dopo i 10 anni (90%). I casi sintomatici (nefrolitiasi, astenia, dolore osseo) sono stati registrati a partire dagli 8 anni, confermando i dati di letteratura. Nel 32% dei 38 pazienti sottoposti a trattamento chirurgico, sono state asportate 3+ ½ paratiroidi, nei rimanenti pazienti l'intervento è stato meno radicale; ciononostante, la maggioranza (67%) si è mantenuta normocalcemica nel corso dello studio. Viene quindi suggerita la determinazione della **calcemia a partire dai 5 anni** nei portatori di mutazione MEN-1, con cadenza annuale, anticipando lo *screening* di 3 anni rispetto alle linee guida del 2012; non vengono poste indicazioni circa il *timing* chirurgico e la tecnica più adeguata nelle prime 2 decadi di vita.

Gli **AI**, riscontrati nel 34% dei pazienti (F 3.2/M 1), hanno rappresentato la prima manifestazione di malattia nel 21% dei casi e nel 55% dei casi (soprattutto > 15 anni) erano accompagnati da sintomi alla diagnosi (amenorrea/galattorrea, cefalea, difetti visivi, quadri di ipercortisolismo o ipersecrezione di GH); nel 75% erano secernenti (soprattutto PRL, come negli adulti, ma anche GH e ACTH). La diagnosi è stata posta prima dei 10 anni solo in 2 pazienti, asintomatici, mentre il primo paziente sintomatico è stato diagnosticato all'età di 10 anni. L'età > 15 anni e il sesso maschile sono risultati fattori predisponenti lo sviluppo di forme più severe, come macroadenomi (51% dei casi) e forme sintomatiche. Il trattamento chirurgico è stato scelto solo in 9 casi, di cui 6 con approccio trans-sfenoidale. Viene suggerito l'inizio dello **screening biochimico e morfologico** (vedi tabella) **a partire dai 10 anni** nei pazienti a rischio, posticipandolo di 5 anni rispetto alle linee guida del 2012, ma non vengono date indicazioni in merito al trattamento chirurgico più appropriato (tecniche, *outcome*, ecc).

GEP-NET sono stati riscontrati nel 23% dei casi, rappresentando la prima manifestazione di malattia nel 10% dei casi; gli **insulinomi** sono risultati i più **frequenti** (54%), con età di insorgenza più bassa (un paziente con ipoglicemia a 5 anni) e **penetranza crescente** nel corso della vita. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a chirurgia entro 2 anni dalla comparsa dei sintomi, anche in età infantile; in 17/37 casi si è optato per pancreasectomia distale, con o senza enucleazione complementare nel restante parenchima. Nell'85% dei casi il trattamento è stato risolutivo, nei restanti è stato necessario un secondo intervento. Tutte le lesioni asportate (dimensioni medie di 15 ± 6 mm) sono risultate **benigne**. Viene ribadita l'importanza di educare pazienti a rischio, genitori e pediatri a riconoscere i sintomi dell'ipoglicemia, che possono manifestarsi spontaneamente, a digiuno o in corso di esercizio fisico. In accordo con le linee guida del 2012, viene suggerito il dosaggio di **glicemia a digiuno a partire dai 5 anni** (vedi tabella), con contestuale determinazione dell'insulina solo in caso di ipoglicemia.

I **GEP-NET non funzionanti** spesso multipli, sono stati diagnosticati con *screening* strumentale (vedi tabella) nel 9% dei pazienti (14 pazienti, nessun caso indice, prima manifestazione di malattia in 3 casi). Nel 35% dei casi sono stati sottoposti a trattamento chirurgico (1 resezione parziale di testa, 1 enucleazione multipla, 3 pancreasectomia distale) e le dimensioni del tumore sono risultate ≥ 20 mm nel 43% e di 40 mm (G2) nel paziente più giovane (13 anni); nei restanti pazienti non sottoposti a chirurgia, le dimensioni del tumore predominante erano comprese fra 3 e 26 mm (media 11.4 mm). I dati di letteratura confermano che tra i 10 e i 20 anni d'età possono svilupparsi tumori pancreatici di grandi dimensioni (3). Gli autori suggeriscono **l'inizio dello screening strumentale con RM dai 10 anni di età** (nelle linee guida del 2012 era < 10 anni) (tabella), a cadenza biennale, mentre **non viene considerato utile lo screening biochimico** (cromogranina A, polipeptide pancreatico o glucagone). Rimane dibattuto il *timing* d'inizio dello studio eco-endoscopico (EUS), caro alla scuola francese; viene infine confermato che l'indicazione chirurgica dipende dalle dimensioni della neoplasia e della velocità di crescita.

La **sindrome di Zollinger-Ellison (ZES)**, contrariamente alla popolazione adulta, è manifestazione **rara** ma potenzialmente **aggressiva** anche in età infantile (3 pazienti affetti, tutti sintomatici, il più giovane dei quali di 6 anni, metastatico e operato a 7 anni, gli altri 2 casi operati dopo i 21 anni). Anche in questo caso gli autori consigliano l'educazione di genitori, pazienti e pediatri per il riconoscimento dei sintomi della ZES e suggeriscono il dosaggio della **gastrina a partire dai 10 anni**, sebbene normali livelli non escludano la diagnosi (tabella); nei pazienti che presentano sintomi gastro-intestinali tipici, andrebbero eseguiti prima possibile EGDS e test biomorali di secondo livello.

Un **NET timico** è stato diagnosticato in un solo paziente di 16 anni e rappresenta l'unica causa di decesso nella casistica in oggetto, in cui invece non sono stati identificati **NET bronchiali** (in letteratura il caso più precoce è descritto a 20 anni). A fronte della potenziale aggressività di tali tumori, appare tuttavia discutibile, per un problema di radio-protezione, uno studio morfologico annuale mediante **TC del torace a partire dai 15 anni** e quindi rimane irrisolta la questione del *follow-up*.

Sono risultati rari i **tumori surrenalici** (2 pz), probabilmente per una sottostima di piccoli aumenti dimensionali o di piccoli noduli surrenalici con le tecniche utilizzate negli anni '90. In entrambi i casi (4 e 16 anni) era presente un quadro di iperandrogenismo e le lesioni sono risultate carcinomi surrenalici a rapida evoluzione di dimensioni significative (7 cm); ciononostante, entrambi i pazienti erano ancora vivi all'età di 20 anni. Alla luce del potenziale di malignità di tali lesioni in questa fascia di età, è suggerito lo *screening* strumentale (**RM addome**) **a partire dai 10 anni** (era < 10 anni nelle linee guida del 2012), successivamente a cadenza **biennale**, mentre in assenza di sintomi o di lesioni > 1 cm all'*imaging* non viene raccomandato quello ormonale (tabella).

Conclusioni

Si conferma la necessità di uno **screening genetico precoce** e di una **valutazione pre-clinica in tutti i pazienti appartenenti a famiglie a rischio e portatori di mutazione** per migliorare la prognosi e la sopravvivenza, poiché l'intero spettro delle manifestazioni della MEN-1 si può presentare nelle prime 2 decadi di vita, talora anche con forme aggressive.

Vengono proposte alcune **modificazioni del timing** diagnostico e di *screening* rispetto alle linee guida del 2012. Viene infine ribadita l'importanza della **gestione multi-disciplinare** di questi giovani pazienti.

Bibliografia

1. Goudet P, Dalac A, Le Bras A, et al. MEN1 disease occurring before 21 years old. A 160-patient cohort study from the GTE (groupe d'etude des tumeurs endocrines). J Clin Endocrinol Metab [2015, 100: 1568-77](#).
2. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). J Clin Endocrinol Metab [2012, 97: 2990-3011](#).
3. Newey PJ, Jeyabalan J, Walls GV, et al. Asymptomatic children with multiple endocrine neoplasia type 1 mutations may harbor nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors. J Clin Endocrinol Metab [2009, 94: 3640-6](#).
4. Zatelli MC. Epidemiologia della MEN-1. [Endowiki](#).