

MEN-1: DIAGNOSI E FOLLOW-UP DEGLI ADENOMI IPOFISARI

Coordinatori
Vincenzo Toscano & Renato Cozzi
Editor
Vincenzo Di Donna & Cecilia Motta

Background

La neoplasia endocrina multipla di tipo 1 (MEN-1) è una rara sindrome ereditaria, caratterizzata dalla comparsa sincrona o metacrona di neoplasie a carico delle paratiroidi, delle isole pancreatiche e dell'adeno-ipofisi.

La prevalenza di un adenoma ipofisario (AI) correlato a MEN-1 varia dal 10% al 65% nelle diverse casistiche (1), con età media di presentazione di 40 anni, benché siano stati registrati anche casi con esordio molto precoce, fino ai 5 anni di età (2).

Il comportamento clinico degli AI correlati a MEN-1 è stato descritto come più aggressivo rispetto a quello delle forme sporadiche, in termini di dimensioni tumorali, invasività e risposta al trattamento (3). Alla luce di tali evidenze, le linee guida (LG) del 2012 per la gestione clinica della MEN-1 (4) suggerivano di iniziare precocemente lo *screening* per AI nei familiari dei casi indice, con una prima RM sellare tra i 5 e i 10 anni, seguita da controlli triennali in caso di negatività. Il monitoraggio biochimico prevedeva il controllo annuale di IGF-1 e PRL.

Dall'applicazione di tali protocolli di *screening* è derivato un aumento delle diagnosi di microAI, clinicamente non aggressivi, che ha messo in discussione le conoscenze epidemiologiche sulla presentazione degli AI in questa sindrome.

Lo studio (5)

È stata analizzata un'ampia **coorte multicentrica** di pazienti con diagnosi genetica di MEN-1, posta tra il 2000 e il 2015 a seguito di indagini per un fenotipo compatibile con MEN-1 o in occasione di *screening* familiare.

Dei **551 pazienti** studiati, 202 (**37%**) risultavano **portatori di AI**, con maggior prevalenza nel sesso femminile (61%). L'AI era la terza manifestazione più frequente, preceduta dall'iperparatiroidismo primario (87%) e dai tumori neuroendocrini pancreatici (68%). Durante un **follow-up mediano di 4 anni**, 12 pazienti morivano per cause non correlate alla patologia ipofisaria.

Rispetto a una differente casistica di pazienti affetti da MEN-1 studiati nel 2002 dallo stesso gruppo di ricerca (3), si rilevano le seguenti differenze:

- **dimensioni tumorali:** l'attuale casistica è costituita nella maggior parte dei casi da **microAI (66.5%)**, diagnosticati soprattutto a seguito di *screening* in pazienti asintomatici; in quella precedente c'era una maggior prevalenza di macroAI (85%, di cui 32% invasivi);
- **dal punto di vista funzionale:** attualmente la maggior parte dei microAI è non secernente (54%), mentre i macroAI sono più frequentemente funzionanti, prolattinomi (51%) o GHomi (17%); in passato si trattava perlopiù di prolattinomi, con scarsa risposta ai trattamenti rispetto al gruppo dei non sindromici;
- **età alla diagnosi** di AI: attualmente la mediana è 32 anni (*range* interquartile — IQR — 22.5-46) e solo il 12% è stato diagnosticato dopo i 60 anni; questi dati non si discostano significativamente dai precedenti.

La discrepanza tra i risultati attuali e i precedenti può essere spiegata dall'attuale prevalenza di casi provenienti da *screening* familiare. Anche i miglioramenti delle tecniche di diagnostica per immagini hanno favorito un aumento delle diagnosi, soprattutto di microAI. I pazienti attualmente diagnosticati con *screening* (n = 88) sono più giovani rispetto ai casi indice (n = 114), con età mediana 29 anni (IQR 20-38) vs 35 anni (IQR 27-55), rispettivamente, con predominanza di microAI alla diagnosi (68% vs 46%).

Limiti dello studio. Nonostante la casistica presentata sia una delle più numerose, non si è raggiunta una soddisfacente potenza statistica. Il ridotto numero di AI in progressione potrebbe, infatti, essere dovuto al breve *follow-up* e non al comportamento clinico meno aggressivo. Inoltre, il protocollo di raccolta dati non era standardizzato, i dosaggi ormonali e la lettura delle RM non erano centralizzati.

Conclusioni

Lo studio evidenzia un'importante differenza nella presentazione clinica degli AI correlati a MEN-1 dopo la pubblicazione delle LG del 2012. I precoci e stringenti protocolli di *screening* e monitoraggio radiologico e biochimico, infatti, hanno favorito un aumento delle diagnosi di microAI non secernenti, con comportamento clinico meno aggressivo e minima percentuale di progressione tumorale. Gli autori suggeriscono, quindi, di



ridurre in questi pazienti la frequenza del monitoraggio neuroradiologico, mantenendo quello ormonale annuale, che potrebbe essere indicativo di progressione tumorale anche in assenza di *follow-up* radiologico sistematico.

Commento

Lo studio supporta l'ipotesi che **la maggior parte degli AI correlati a MEN-1 presentino comportamento clinico benigno e progressione lenta**, a differenza di quanto riportato nelle casistiche precedenti. L'applicazione dello *screening* ai familiari dei casi indice e la sorveglianza radiologica hanno modificato il tipico profilo fenotipico nei pazienti con MEN-1. Nella maggior parte dei casi non sarebbe quindi necessario uno stretto *follow-up* radiologico. Occorrono tuttavia studi prospettici standardizzati per definire un monitoraggio biochimico e radiologico adeguato per questi pazienti.

Bibliografia

1. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. J Clin Endocrinol Metab [2001, 86: 5658-71](#).
2. Vannucci L, Marini F, Giusti F, et al. MEN1 in children and adolescents: Data from patients of a regional referral center for hereditary endocrine tumors. Endocrine [2018, 59: 438-48](#).
3. Vergès B, Boureille F, Goudet P, et al. Pituitary disease in MEN type 1 (MEN1): data from the France-Belgium MEN1 multicenter study. J Clin Endocrinol Metab [2002, 87: 457-65](#).
4. 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](#).
5. Le Bras M, Leclerc H, Rousseau O, et al. Pituitary adenoma in patients with multiple endocrine neoplasia type 1: a cohort study. Eur J Endocrinol [2021, 185: 863-73](#).