

Difficoltà diagnostiche in endocrinologia

Lorenzo Pradelli¹

Questo supplemento di CMI raccoglie alcuni casi clinici di pertinenza endocrinologica in cui il procedimento diagnostico è stato piuttosto macchinoso e difficile, aprendo delle questioni sulla reale eziologia dei sintomi (“Un caso di febbre non risolta”), sull’origine del tumore (“Un tumore neuroendocrino primitivo del fegato?” e “Un caso di sindrome da produzione ectopica di ACTH”) e sull’assenza di elementi diagnostici dirimenti (“Sindrome MEN1: un caso insolito”).

In casi come quelli presentati, l’intuito, il ragionamento clinico e l’esperienza sono gli strumenti principali di cui il medico si deve avvalere per poter giungere a una diagnosi.

La difficoltà diagnostica è particolarmente evidente nel primo caso descritto, “Un caso di febbre non risolta”; si tratta di una situazione di comune riscontro in ambito medico: in caso di febbre persistente senza cause note (FUO), soprattutto nell’adulto e in assenza di compromissione del sistema immunitario è necessario sottoporre il paziente ad approfonditi esami volti alla ricerca eziopatogenetica, ma, ciononostante, in una discreta percentuale di casi la malattia di base non viene identificata.

Le cause più frequenti, tuttavia, sono riconducibili per lo più a infezioni e tumori [1], e bisogna considerare che la FUO è più spesso una manifestazione rara di una patologia frequente, piuttosto che riconducibile a una patologia rara [2].

Si passa poi a due casi di riscontro decisamente più raro, ma particolarmente istruttivi per la patologia di origine, la difficoltà e al contempo l’importanza di una diagnosi

precoce: “Un tumore neuroendocrino primitivo del fegato?” e “Un caso di sindrome da produzione ectopica di ACTH”.

In entrambi i casi i protagonisti sono i tumori neuroendocrini o NET. Si tratta di un gruppo di tumori solidi che hanno origine a partire dalle cellule secretorie del sistema neuroendocrino, localizzate in diversi distretti corporei; gli organi maggiormente colpiti sono l’intestino tenue, il polmone e il retto [3].

I NET possono essere funzionanti o non funzionanti: nel primo caso danno luogo a sindromi ormonali sintomatiche, che indirizzano la diagnosi, mentre nel secondo caso sono silenti e la loro diagnosi è per lo più accidentale [4].

Per entrambi i tipi di NET, purtroppo, la diagnosi è molto spesso tardiva, collocandosi a metastatizzazione già avvenuta e impedendo, di fatto, un intervento ad intento realmente curativo. La cura, infatti, è possibile quando non vi siano ancora metastasi, e consiste nell’asportazione chirurgica del tumore primario. Ulteriori terapie di seconda linea per controllare i sintomi, la crescita e la metastatizzazione tumorale sono tuttavia possibili e fanno uso di tecniche chirurgiche, e di farmaci biologici e chemioterapici [4].

Negli ultimi anni i casi di NET sono decisamente aumentati [3], in parte perché erano precedentemente sottodiagnosticati. In effetti recentemente sono stati individuati e validati alcuni marker per la conferma diagnostica e il monitoraggio dell’andamento della malattia, ma la diagnosi è comunque multimodale, e si avvale anche della valutazione dei sintomi clinici, dei livelli ormonali,

¹ Direttore Responsabile di CMI

Disclosure

Supplemento realizzato con il contributo di Novartis S.p.A.

Corresponding author

Lorenzo Pradelli
l.pradelli@adreshe.com

delle tecniche di imaging radiologico e nucleare e della conferma istologica.

Infine "Sindrome MEN1: un caso insolito" riguarda una sindrome ugualmente di pertinenza endocrinologica, di tipo tumorale, in grado di causare una combinazione di più di 20 tipi di tumori [5].

Il gene responsabile di tale malattia è MEN1, che codifica per un oncosoppressore.

Si tratta di una sindrome rara la cui forma sporadica viene diagnosticata sulla base della rilevazione di due dei tre principali tumori della sindrome (adenoma paratiroideo, tumori endocrini entero-pancreatici e tumore ipofisario), mentre per la forma familiare è sufficiente rilevare uno dei tumori della triade più un familiare affetto. La diagnosi si avvale anche dell'analisi genetica, e può essere particolarmente difficile perché una discreta percentuale di pazienti si presenta con endocrinopatie diverse dalle principali

e in assenza di storia familiare per la patologia, con manifestazione talora lievi e quindi difficili da identificare e collocare nel quadro clinico [6].

I NET maligni sono la principale causa di morte nei soggetti affetti da MEN1 [7].

La gestione di tale sindrome, parimenti alla sua diagnosi, è piuttosto complicata per via della varietà della presentazione clinica, che coinvolge molti tumori diversi, tra cui alcuni secretivi.

Naturalmente la selezione di casi qui presentata è limitata e non è certo esaustiva di tutte le possibili difficoltà diagnostiche che il medico può incontrare nelle patologie endocrinologiche. Tuttavia casi di questo tipo ci sembrano un buon esempio di come, anche nell'epoca dell'*evidence based medicine*, il ragionamento clinico rimanga sempre parte imprescindibile del lavoro del medico.

BIBLIOGRAFIA

1. Bleeker-Rovers CP, van der Meer JW, Oyen WJ. Fever of unknown origin. *Semin Nucl Med* 2009; 39: 81-7
2. Tolan RW Jr. Fever of unknown origin: a diagnostic approach to this vexing problem. *Clin Pediatr (Phila)* 2010; 49: 207-13
3. Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3063-72
4. Öberg KE. Management of neuroendocrine tumors: current and future therapies. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2011; 6: 49-62
5. 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
6. Asgharian B, Turner ML, Fathia G, et al. Cutaneous tumors in patients with multiple endocrine neoplasm type 1 (MEN1) and gastrinomas: prospective study of frequency and development of criteria with high sensitivity and specificity for MEN1. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5328-36
7. Pieterman CR, Vriens MR, Dreijerink KM, et al. Care for patients with multiple endocrine neoplasia type 1: the current evidence base. *Fam Cancer* 2011; 10: 157-71