

Sindrome MEN1: un caso insolito

Elena Guidetti¹, Monica Cevenini¹, Maria Luigia Cipollini¹,
Martina Ferrata¹, Paola Tomassetti¹, Roberto Corinaldesi¹

Abstract

Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) is a rare autosomal dominant endocrine disorder and is characterised by the concurrent appearance of adenomas of the parathyroid glands, neuroendocrine-enteropancreatic tumours, and pituitary adenomas, as well as other types of less frequent tumours, such as adrenal cortical tumours, carcinoid tumours, lipomas, etc.

Two different forms, familial and sporadic, have been described. The gene responsible, MEN1, consists of 10 exons encoding a 610-amino acid protein known as menin. The MEN1 syndrome is caused by inactivating mutations in MEN1 tumour suppressor gene. The combination of clinical and genetic investigation helps in the diagnosis. Genetic testing has been advocated to identify MEN1 carriers of the MEN1 families for the purpose of earlier detection of tumours. We present a patient with traditionally described manifestations of MEN1 (a parathyroid hyperplasia associated with a pancreatic neuroendocrine tumour and a gastrinoma), but with a negative genetic test for the MEN1 mutation.

Keywords: Multiple endocrine neoplasia type 1; MEN1 Gene; Genetic testing; Gastrinoma; Pancreatic neuroendocrine tumors

MEN1 syndrome: an unusual case
CMI 2012; 6(Suppl 1): 23-28

¹ Dipartimento di Medicina Clinica, Università degli Studi di Bologna, Ospedale Policlinico S. Orsola Malpighi, via Massarenti 9, 40138, Bologna, Italia

INTRODUZIONE

La MEN1 comprende un gruppo eterogeneo di entità cliniche e anatomopatologiche caratterizzate da lesioni proliferative (iperplastiche, adenomatose e/o carcinomatose) coinvolgenti più ghiandole endocrine. La triade classica della sindrome clinica MEN1 include alterazioni endocrine a carico delle ghiandole paratiroidi, che spesso rappresentano la prima e più frequente manifestazione di malattia (presente nel 95% dei pazienti con MEN1) [1], neoplasie endocrine duodeno-pancreatiche e adenomi ipofisari [2].

Vengono inoltre descritti, con incidenza variabile, altri tumori endocrini e non, quali timomi, adenomi della tiroide e del surrene, lipomi sottocutanei e viscerali [3].

La sindrome MEN1 è frequentemente di tipo familiare (90% dei casi) [4], con trasmissione autosomica dominante, a penetranza pressoché completa ed espressività

variabile [5]. È un disordine piuttosto raro, con una prevalenza stimata in casistiche autoptiche di 2,2 casi per 1.000 individui, con eguale distribuzione tra i due sessi [6].

Triade classica della MEN1

- Iperplasia/adenoma delle paratiroidi
- Neoplasie endocrine duodeno-pancreatiche
- Adenomi ipofisari

Perché descriviamo questo caso

L'atipico caso qui descritto è associato a una presentazione clinica caratteristica di sindrome MEN1 non supportata, però, dalla conferma genetica di malattia e stimola diverse possibili interpretazioni

Disclosure

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

Corresponding author

Prof.ssa Paola Tomassetti
paola.tomassetti@unibo.it

CASO CLINICO

Una paziente di sesso femminile di 35 anni giunge alla nostra attenzione per il peggioramento di una sintomatologia caratterizzata da episodi ricorrenti di nausea accompagnata da vomito e diarrea acquosa, diurna e notturna. I primi sintomi erano comparsi all'età di 32 anni, dapprima sporadici e successivamente di frequenza crescente, a regressione spontanea. Nell'arco dell'ultimo anno si riferiva un calo ponderale di circa 10 kg. Per tale sintomatologia erano già state effettuate presso altra sede un'ecografia addominale e uno studio con videocapsula del tratto intestinale risultate entrambe negative per patologia in atto. Un'esofagogastroduodenoscopia (EGDS) aveva riscontrato la presenza di un'ulcera cardiale, associata a gastrite cronica positiva per *Helicobacter pylori* e a duodenite. La paziente veniva quindi sottoposta a terapia con inibitori della pompa protonica (PPI) e *Helicobacter pylori* eradicante.

All'ingresso in reparto, al fine di inquadrare l'eziologia della diarrea, vengono eseguiti esami colturali e parassitologici delle feci, risultati ripetutamente negativi. Negativi risultano anche il dosaggio delle IgE totali e specifiche (RAST) e il PATCH test. Viene inoltre esclusa la presenza di malattia celiaca.

In corso di ricovero compaiono nausea, vomito e diarrea (fino a 10 scariche/die). Vengono riscontrati ipokaliemia ($K^+ = 3,2$ mg/dl, vn = 3,5-5,3 mg/dl), ipergastrinemia (gastrina = 10.000 pg/ml, vn = 13-115 pg/ml), ed elevati livelli di cromogranina A (cromogranina A > 630 U/l, vn = 2-18 U/l). Il quadro clinico si risolve con PPI ev in infusione continua.

La paziente viene nuovamente sottoposta a EGDS, che conferma la presenza di un'ulcera iuxtaduodenale di 1,5 cm con segni di recente microsanguiamento e duodenite erosiva acuta. Alla luce di questo reperto si procede a un'ultrasonografia endoscopica (EUS), la quale evidenzia una neoformazione ipoecogena dell'istmo/testa del pancreas con caratteristiche ecografiche fortemente suggestive per formazione neuroendocrina, per contro in assenza di captazione all'esame con contrasto, tipica delle lesioni neuroendocrine.

La pH-metria documenta la presenza di netta ipersecrezione acida gastrica (pH gastrico < 2 per l'84% del tempo di misurazione) e permette di escludere una gastrite cronica atrofica [7].

La TC con mdc evidenzia una formazione tondeggianta di 10 mm in corrispondenza dell'istmo pancreatico, in sede anteriore, con comportamento contrastografico tipico per lesione neuroendocrina e una formazione al IV segmento epatico di 26 mm sospetta, in prima ipotesi, per malformazione arterovenosa o per secondarismo.

Pertanto la paziente viene sottoposta a intervento chirurgico di duodenocefalopancreasectomia secondo Child, exeresi della metastasi epatica e linfadenectomia con resezione di 20 linfonodi.

I livelli di gastrina dopo l'intervento chirurgico rientrano nella norma (10 pg/ml).

L'esame istologico sui pezzi operatori rivela la presenza di due lesioni di natura neuroendocrina di origine differente:

- la **lesione pancreatica**, un NET G2 (Ki67 = 7,3%) caratterizzato da microadenomi multipli di cui il maggiore è di 0,7 cm di diametro. All'immunoistochimica si evidenziano un'intensa positività per sinaptofisina e negatività per gastrina. Risulta positivo lo studio con anticorpi SSTR2A per la somatostatina (> 75%; score 3 di 3);
- un **linfonodo** positivo per metastasi da tumore neuroendocrino NET G1 (Ki67 = 0,6%) con positività intensa e diffusa per gastrina (IIC); SSTR2A appare moderatamente positivo (tra il 25% e il 50%; score 2 di 3);
- la **lesione epatica del IV segmento** inquadrabile come metastasi NET G2 (Ki67 = 2,8%) con positività intensa e diffusa per la gastrina (IIC); SSTR2A risulta moderatamente positivo (tra il 25% e 50%; score 2 di 3).

Lo studio istopatologico attesta quindi la presenza di due formazioni neuroendocrine distinte; il NET G2 in sede pancreatica T1N0M0 e il NET a origine occulta TxN1M1 secernente gastrina (gastrinoma) responsabile della sindrome clinica associata di Zollinger-Ellison.

Sulla base di tali reperti anatomopatologici, in associazione al sospetto di iperparatiroidismo, lieve ipercalcemia (calcio = 11,1 mg/dl, vn = 8,5-10,5 mg/dl) ed elevazione del paratormone (PTH = 94 pg/ml, vn = 15-88 pg/ml), nel sospetto di neoplasia endocrina multipla di tipo 1 (MEN1) si esegue una scintigrafia delle paratiroidi (Figura 1).

Tale indagine appare suggestiva di paratiroide ingrandita e iperfunzionante in corrispondenza del lobo tiroideo inferiore sinistro.

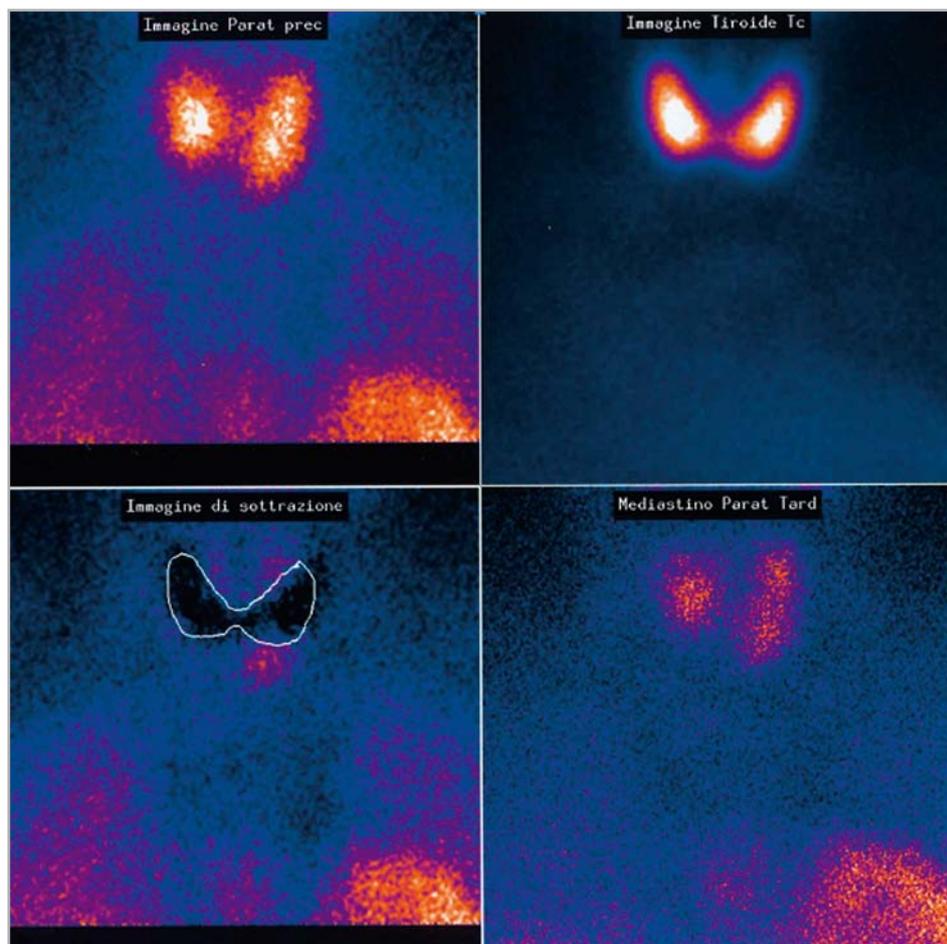


Figura 1. Scintigrafia delle paratiroidi, suggestiva di paratiroide ingrandita e iperfunzionante in corrispondenza del lobo tiroideo inferiore sinistro

La RM della sella turcica eseguita per escludere un adenoma ipofisario, spesso presente in tale sindrome genetica, risulta negativa, con livelli di prolattina nella norma.

La paziente viene quindi operata di paratiroidectomia parziale con exeresi delle paratiroidi inferiori di destra e di sinistra e concomitante asportazione del residuo timico. Nel decorso post-operatorio si riscontrano normalizzazione del PTH e ipocalcemia sintomatica (calcio = 6,6 mg/dl, vn = 8,5-10,5 mg/dl), per cui viene iniziata terapia sostitutiva con calcio ev.

L'esame istologico delle paratiroidi rivela in entrambe le ghiandole reseccate la presenza di iperplasia paratiroidea a cellule principali e ossifile.

Si esegue quindi il test genetico per la conferma genetica di sindrome MEN1 con ricerca di mutazioni a carico del gene MEN1, ma il cui esito risulta negativo in due determinazioni successive.

L'anamnesi familiare condotta sia per la linea materna sia paterna e l'esecuzione di un test genetico sulla sorella della paziente, unica consanguinea disponibile, non per-

mettono di individuare altri componenti della famiglia che possano essere stati, o manifestino, sintomi riconducibili a sindrome MEN1.

DISCUSSIONE

Nella pratica clinica si definisce affetto da **MEN1 sporadica** un paziente che presenti almeno due dei tre principali tumori della sindrome, mentre si definisce affetto da **MEN1 familiare** un paziente portatore di una sola localizzazione e con almeno un parente di primo grado affetto [1].

La sindrome è sostenuta da mutazioni inattivanti a carico del gene MEN1, localizzato sul braccio lungo del cromosoma 11 (11q13) e costituito da 10 esoni che codificano per una proteina di 610 aminoacidi dal peso molecolare di 67 kDa, definita "menina", la quale svolge un'azione oncosoppressiva.

La malattia, secondo il modello di Knudson, si presenta nel momento in cui si ha una perdita di eterozigosi (LOH); l'individuo affetto, infatti, eredita da un genitore la

Definizioni di base di genetica

Analisi di linkage genetico. Analisi che consente di determinare la posizione cromosomica di un locus responsabile di una determinata malattia o carattere genetico in relazione a marcatori polimorfici a localizzazione nota

Aplotipo. Serie di alleli che si trovano in loci associati su un singolo cromosoma e che sono ereditati in blocco, a meno che non intervengano fenomeni di crossing-over a separarli

Espressività. Grado, intensità con cui un determinato allele è espresso a livello fenotipico dall'individuo

Esoni. Regione codificante del DNA, che viene trascritta nell'RNA messaggero maturo. In un gene gli esoni sono inframezzati da introni

Introne. Regione non codificante del DNA, che viene trascritta nell'RNA messaggero immaturo e poi tagliata tramite il processo di splicing per generare l'RNA messaggero maturo

Mosaicismo somatico. Fenomeno che consiste nella presenza, tra le cellule somatiche di un organismo, di genotipi diversi

Penetranza. Frequenza con cui un allele si manifesta fenotipicamente all'interno di una popolazione

mutazione germinale e, nel corso della vita, subisce una mutazione somatica a carico dell'altro allele. In alcuni casi, la mutazione germinale non viene trasmessa, ma insorge *de novo* e viene seguita successivamente da una seconda mutazione somatica. Il risultato finale di tali alterazioni cromosomiche è la perdita di funzione della proteina menina [8].

Sono state descritte quasi 1.300 mutazioni inattivanti a carico del gene MEN1 [9], ma contrariamente a quanto avviene nella sindrome endocrina multipla di tipo 2 sembra non esistere una correlazione tra una particolare alterazione genica e il fenotipo o l'aggressività biologica della malattia [10].

Le acquisizioni nel campo della genetica molecolare hanno reso possibile l'esecuzione di test genetici per l'individuazione di portatore/i del gene mutato.

La ricerca di mutazioni germinali a carico del gene MEN1 è utile al fine di porre una diagnosi definitiva di malattia e di identificare i portatori, permettendo una diagnosi e un trattamento precoce della patologia e riducendo così la morbilità e mortalità del paziente [10].

I portatori di MEN1 hanno infatti un'aspettativa di vita inferiore rispetto alla popolazione generale e il 46% muore per cause correlate alla sindrome attorno ai 50 anni [11].

Gli obiettivi terapeutici nel paziente portatore di sindrome MEN1 sono finalizzati da un lato all'asportazione delle neoplasie che caratterizzano tale sindrome, dall'altro al controllo della sindrome da ipersecrezione ormonale mediante l'ausilio di terapie medi-

che comprendenti inibitori della secrezione acida gastrica nella sindrome di Zollinger-Ellison, analoghi della somatostatina nei tumori neuroendocrini, farmaci dopaminergici negli adenomi secernenti prolattina e, più recentemente, i calcio-mimetici nel controllo dell'eccesso di secrezione di PTH [12].

Per quanto riguarda l'iperparatiroidismo, la terapia d'elezione è rappresentata dalla chirurgia. Sono stati proposti diversi approcci chirurgici, e allo stato attuale la strategia che pare associata a una maggiore probabilità di successo terapeutico consiste nell'intervento di paratiroidectomia totale con valutazione intra-operatoria del PTH circolante e immediato reimpianto di tessuto paratiroideo nell'avambraccio non dominante [13].

Il trattamento delle neoplasie endocrine duodeno-pancreatiche è spesso controverso. In particolare, nel caso dei gastrinomi associati a sindrome MEN1, frequentemente multipli e/o metastatici, il ruolo della chirurgia è stato spesso oggetto di discussione. Le ultime linee guida della *European Neuroendocrine Tumor Society* (ENETS) 2012 suggeriscono però tale approccio chirurgico come l'unico in grado di prevenire la trasformazione maligna, in particolare nel caso di tumori > 2 cm [14].

Gli inibitori della pompa protonica o H₂-antagonisti sono efficaci nel ridurre l'iproduzione acida gastrica, in associazione agli analoghi della somatostatina. Tra gli esperti del settore vi è accordo nel considerare necessaria una chirurgia precoce nel trattamento nei pazienti MEN1 con ipoglicemia dovuta a insulinoma, in considerazione

ne della gravità dei sintomi, dell'alto successo della chirurgia e del basso successo, invece, del trattamento medico di questa patologia [4]. La gestione dei tumori ipofisari varia a seconda del tipo di adenoma. La terapia medica di elezione prevede, nel caso di tumori prolattina-secerenti, l'utilizzo di farmaci dopamino-agonisti, mentre nel caso di quelli GH-secerenti l'uso degli analoghi della somatostatina (SSA). Tuttavia nelle forme non responsive e nel caso di tumori ipofisari non funzionanti l'approccio neurochirurgico costituisce la scelta terapeutica di elezione [15].

L'analisi genetica si avvale di differenti metodiche che al momento sono ancora oggetto di standardizzazione. Nel caso della nostra paziente, l'analisi genetica è stata effettuata mediante sequenziamento automatico di tratti di DNA estratto da leucociti di sangue periferico previa amplificazione con reazione polimerasica a catena (PCR). L'indagine non ha rilevato alcuna mutazione a livello degli esoni analizzati.

Tale dato può essere ricondotto a quella percentuale variabile tra il 5 e il 30% dei casi riportati in letteratura [4] di pazienti con sindrome MEN1 in cui la ricerca di mutazione germinale del gene può dare esiti negativi anche in presenza di un quadro clinico fortemente suggestivo.

Una possibile interpretazione di questo fallimento diagnostico potrebbe risiedere in un'alterazione a carico di regioni regolatrici del gene o di introni [16-18] non valutabili mediante tale metodica, oppure nella presenza di delezioni larghe con perdita dell'intero gene o dell'esone [16,17].

Un'ulteriore ipotesi eziopatogenetica potrebbe ricondurre all'esistenza di altri geni responsabili della malattia ad oggi non ancora noti.

Un'indagine alternativa di secondo livello nella ricerca di una mutazione non identificabile prevede l'analisi dell'aplotipo intorno al locus MEN1 sul cromosoma 11q13. Tale metodica richiede, però, l'analisi del DNA di almeno due membri affetti; questo, nel caso della nostra paziente, non è stato attuabile data l'anamnesi familiare muta per MEN1.

In presenza di un'analisi genetica e anamnesi familiare negative, come nel caso clinico descritto, si deve sempre considerare in ultima analisi la possibilità di una forma non familiare legata a una mutazione *de novo*, riscontrata nell'8-14% dei casi di sindrome MEN1. In tali casi sporadici, inoltre, si stima ci possa essere una minore positività al test genetico, verosimilmente legata a un mosaicismismo somatico [19], con relativa maggiore difficoltà nell'identificazione della mutazione.

Punti chiave

- *La MEN1 comprende un gruppo eterogeneo di lesioni proliferative (iperplastiche, adenomateose e/o carcinomateose) che coinvolgono più ghiandole endocrine*
- *Può essere familiare (90% dei casi) o, meno frequentemente, sporadica*
- *La forma sporadica è caratterizzata dalla presenza, in un singolo paziente, di due dei tre principali tumori correlati alla MEN1 (adenomi delle paratiroidi, tumori enteropancreatici e tumori ipofisari), mentre quella familiare consiste nella presenza nel soggetto portatore di una sola localizzazione, con almeno un parente di primo grado affetto*
- *A causa del suo potenziale maligno questa malattia è caratterizzata da un'alta mortalità*
- *La terapia comprende sia approcci chirurgici sia medici, ma spesso è controversa*
- *Il test per la mutazione germinale MEN1 è raccomandato per l'identificazione dei portatori MEN1, permettendo una diagnosi e un trattamento precoce della patologia e migliorando la prognosi del paziente*
- *I test genetici per la mutazione germinale MEN1 falliscono nel 10-20% dei casi*
- *Nel caso di una MEN1 familiare in cui non sia possibile identificare una mutazione del gene MEN, il test dell'aplotipo 11q13 del locus MEN1 o l'analisi di linkage genetico possono identificare i portatori MEN1. Nel caso riportato tale indagine non era possibile a causa dell'anamnesi familiare muta della paziente*
- *Tale dato negativo anamnestico fa supporre una possibile mutazione de novo, responsabile di una forma sporadica*

BIBLIOGRAFIA

1. Trump D, Farren B, Wooding C, et al. Clinical studies of multiple endocrine neoplasia type 1. *QJM* 1996; 89: 653-69
2. 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
3. Falchetti A, Marini F, Luzi E, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): Not only inherited endocrine tumors. *Genet Med* 2009; 11: 825-35
4. Falchetti A, Marini F, Luzi E, et al. Multiple endocrine neoplasms. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008; 22: 149-63
5. Marini F, Falchetti A, Del Monte F, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1. *Orphanet J Rare Dis* 2006; 1: 38
6. Piecha G, Chudek J, Wiecek A. A multiple endocrine neoplasia type 1. *Eur J Intern Med* 2008; 19: 99-103
7. Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML, et al. ENETS consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes. *Neuroendocrinology* 2012; 95: 98-119
8. Pannett AAJ, Thakker RV. Somatic mutations in MEN Type 1 tumors, consistent with the Knudson "two-hit" hypothesis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4371-4
9. Lemos MC, Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): analysis of 1336 mutations reported in the first decade following identification of the gene. *Hum Mutat* 2008; 29: 22-32
10. Machens A, Schaaf L, Karges W, et al. Age-related penetrance of endocrine tumours in multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): a multicentre study of 258 gene carriers. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 67: 613-22
11. DoHerty GM. Multiple endocrine neoplasia type 1. *J Surg Oncol* 2005; 89: 143-50
12. Falchetti A, Cilotti A, Vagelli L, et al. A patient with MEN1-associated hyperparathyroidism, responsive to cinacalcet. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008; 4: 351-7
13. Tonelli F, Marcucci T, Fratini G, et al. Is total parathyroidectomy the treatment of choice for hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 1? *Ann Surg* 2007; 246: 1075-82
14. Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML, et al. ENETS consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes. *Neuroendocrinology* 2012; 95: 98-119
15. Beckers A, Betea D, Socin HV, et al. The treatment of sporadic versus MEN1-related pituitary adenomas. *J Intern Med* 2003; 253: 599-605
16. Teh BT, Kytölä S, Farnebo F, et al. Mutation analysis of the MEN1 gene in multiple endocrine neoplasia type 1, familial acromegaly and familial isolated hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2621-6
17. Agarwal SK, Kester MB, Debelenko LV, et al. Germline mutations of the MEN1 gene in familial multiple endocrine neoplasia type 1 and related states. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 1169-75
18. Falchetti A. Genetics screening for multiple endocrine neoplasia syndrome type 1 (MEN1): when and how. *Medicine Reports* 2010; 2: 14
19. Klein RD, Salih S, Bessoni J, et al. Clinical testing for multiple endocrine neoplasia type 1 in a DNA diagnostic laboratory. *Genet Med* 2005; 7: 131-8