



OMCeO Udine



Corso di Formazione

**"LE MALATTIE RARE IN ENDOCRINOLOGIA: DAL SINTOMO ALLA
DIAGNOSI"**

Sabato 15 aprile 2023 (dalle 9.30 alle 13.00)

Sala Convegni Ordine dei Medici Via Diaz 30



ASU FC

Azienda sanitaria
universitaria
Friuli Centrale

LA NEOPLASIA ENDOCRINA MULTIPLA TIPO I

Dr.ssa Miriam Cellini

SOC Endocrinologia

ASUFC - Dipartimento di Area Oncologica

Presidio Ospedaliero Santa Maria della Misericordia di Udine





Paolo, 45 anni

Anamnesi patologica prossima:

- 12/2020 Ricovero per pancreatite acuta

Anamnesi familiare: fratello con calcolosi renale recidivante

Anamnesi fisiologica: fumatore (10 sigarette/die dall'età di 18 anni); due figli di 13 e 18 anni in abs; non assume alcolici

Pregressi interventi chirurgici: appendicectomia

Patologie associate: MRGE e ernia iatale

Allergie: nessuna

Terapia in atto: pantoprazolo 40 mg/die

Esami ematochimici	Valori
GB	12.6 x10³/μl (4.00-11.00)
GR	5.14 x 10 ⁶ /μl (4.6-5.6)
Hb	14.7 g/dl (14-18)
Ematocrito	43% (40-50)
MVC	83.6 fl (80-94)
PLT	236 x 10 ³ /μl
Sodio	140 mmol/l (135-145)
Potassio	4 mmol/l (3.5-5.1)
PCR	25.06 mg/l (0-5)
Glicemia	95 mg/dl (74-109)

Esami ematochimici	Valori
Amilasi pancreatica	60 UI/L (8-53)
Lipasi	57 nmol/l (12-55)
GOT	46 UI/L (4-40)
GPT	58 UI/L (4-41)
gammaGT	63 UI/L (40-129)
ALP	103 UI/L (40-129)
Creatinina	0.9 mg/dl (0.67-1.17)
Azoto Ureico	16 mg/dl (6-20)
Calcio ione	1.49 mMol/L (1.15-1.27)
Fosforo	0.61 mMol/L (0.81-1.45)

Esami ematochimici	Valori
Calcio ione	1.48 mMol/L (1.15-1.27)
Calcio	11.84 mg/dl (8.8-10.2)
Fosforo	0.6 mMol/L (0.81-1.45)
Magnesio	0.84 mMol/L (0.66-1.07)
PTH	150 pg/ml (11.1-79)
25OHvitamina D	19.5 ng/ml (30-100)
Calcio urine 24/h	550 mg/24 ore (6.8 mg/kg/die)



IPERPARATIROIDISMO PRIMITIVO

Calcio ione (mmol/l) $\times$ 8 = Calcio (mg/dl)

Calcio (mmol/L) $\times$ 4 = Calcio (mg/dl)

Calcio urine (mmol/24h) $\times$ 40 = Calcio urine (mg/24h)

Calcio corretto per albumina = calcio mg/dl + [(4.1 – albumina g/dl) $\times$ 0.8]



ECOGRAFIA APPARATO URINARIO

Negativa per nefrolitiasi

DXA LOMBARE - FEMORE - RADIO

Rachide lombare (L2-L4): T score -0.6; Z score -0.4

Collo femore: T score -1.4; Z score -0.8

Femore totale: T score -1.3; Z score -0.7

Radio 1/3 distale: T score -3.6; Z score -3.2

RX RACHIDE DORSALE E LOMBOSACRALE

Lieve deformazione a cuneo anteriore di D11 e D12

IPERPARATIROIDISMO PRIMITIVO COMPLICATO DA OSTEOPOROSI

Guidelines for the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement from the Fourth International Workshop

John P. Bilezikian, Maria Luisa Brandi, Richard Eastell, Shonni J. Silverberg, Robert Udelsman, Claudio Marcocci, and John T. Potts Jr



J Clin Endocrinol Metab.
2014 Oct;99(10):3561-9.

Evaluation and indications for surgery in asymptomatic PHPT

Measure	Criteria for surgery at initial evaluation	Schedule for follow-up evaluation	Criteria for surgery at follow up
Age	<50 years	NA	<50 years
Serum level of calcium	≥1 mg/dl above upper limit	Yearly	≥1 mg/dl above upper limit
eGFR	<60 ml/min	Yearly	Reduction in eGFR <60 ml/min
24 h urinary calcium level	>400 mg per day	Repeat if kidney stone suspected	>400 mg per day
Biochemical stone profile	Increased risk	Repeat if kidney stone suspected	Increased risk
Renal imaging	Presence of nephrolithiasis or nephrocalcinosis	Repeat if kidney stone suspected	Development of kidney stone
DXA (spine, hip and forearm)	T-Score ≤-2.5	Every 1–2 years	T-Score ≤-2.5 or reduction in BMD
Vertebral imaging	Presence of a vertebral fracture	Repeat if vertebral fracture is suspected	Development of vertebral fracture





Scintigrafia paratiroidi

Area di concentrazione del radiofarmaco di 8 mm caudalmente al lobo inferiore destro

Ecografia collo

Assenza di paratiroidi iperplastiche

Tc collo con mdc

Formazione di 11x14 mm caudalmente al lobo tiroideo destro compatibile con paratiroide iperplastica



Paolo, 45 anni

15/06/2021

Intervento chirurgico di paratiroidectomia selettiva inferiore destra

Dosaggio PTH intraoperatorio:

- PTH basale → 250 pg/ml (11-79)
- PTH dopo 10 minuti → 115 pg/ml (11-79)

Esame istologico:

adenoma paratiroideo con adiacenti residui timici senza alterazioni di rilievo

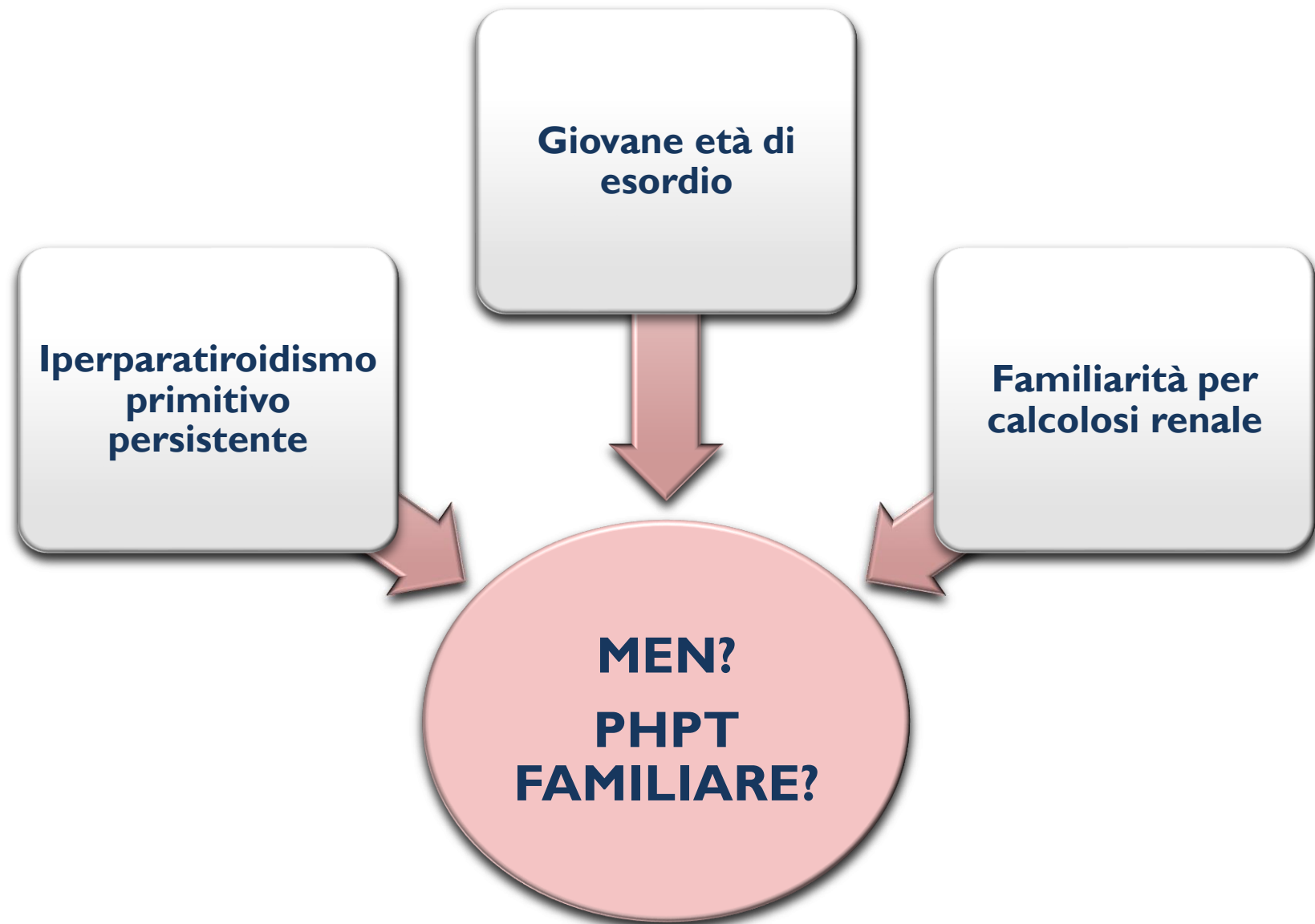
23/10/2021 Controllo endocrinologico

.....4 mesi post-paratiroidectomia



Esami ematochimici	Valori
Calcio ione	1.40 mMol/L (1.15-1.27)
Calcio	11.2 mg/dl (8.8-10.2)
Fosforo	0.75 mMol/L (0.81-1.45)
Magnesio	0.86 mMol/L (0.66-1.07)
PTH	116 pg/ml (11.1-79)
25OHvitamina D	31 ng/ml (30-100)
Calcio urine 24/h	590 mg/24 ore (7.3 mg/kg/die)

**IPERPARATIROIDISMO
PRIMITIVO
PERSISTENTE**





VALUTAZIONE GENETICA

Mutazione a carico del gene **MEN1**
variante c.1594_1595dup in eterozigosi

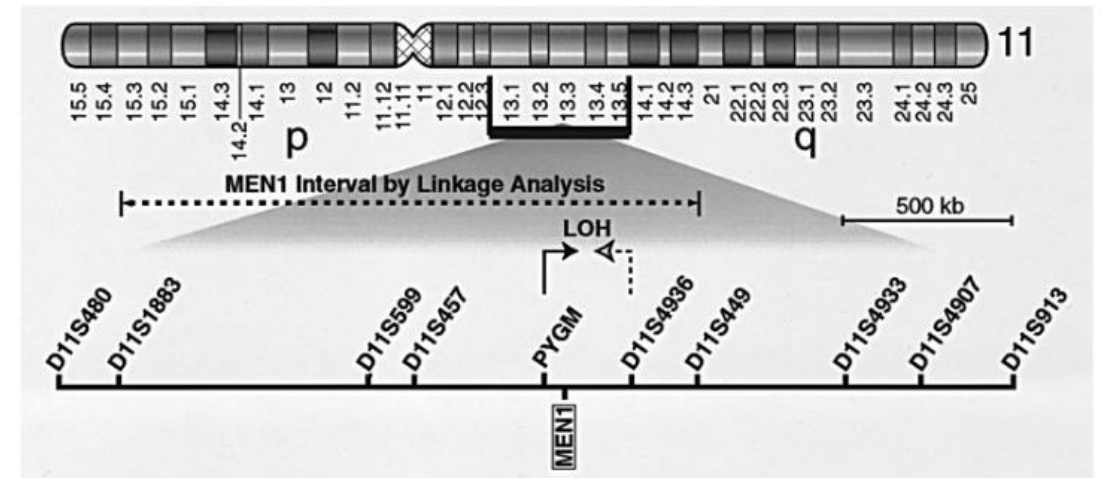
**IPERPARATIROIDISMO PRIMITIVO IN
NEOPLASIA ENDOCRINA MULTIPLA TIPO I**

NEOPLASIA ENDOCRINA MULTIPLA TIPO I

- La **neoplasia endocrina multipla tipo I (MENI)** è una rara sindrome ereditaria
- **Trasmissione autosomica dominante**
- **Prevalenza** stimata tra **3-20** su **100.000**
- **Penetranza** è **>95%** all'età di **40-50** anni
- Più frequente nel **sexso femminile** (55-57%)
- Età media di insorgenza circa **50** anni

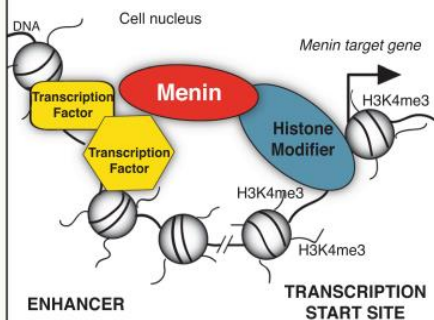
NEOPLASIA ENDOCRINA MULTIPLA TIPO I - Aspetti genetici

Causata da mutazioni inattivanti del **gene oncosoppressore MEN1** localizzato sul cromosoma 11q13



Transcription Factors

- AP-1 (JunD)
- SMAD
- Forkhead (FOXA2)
- MYC
- Nuclear receptors
- Beta-CATENIN



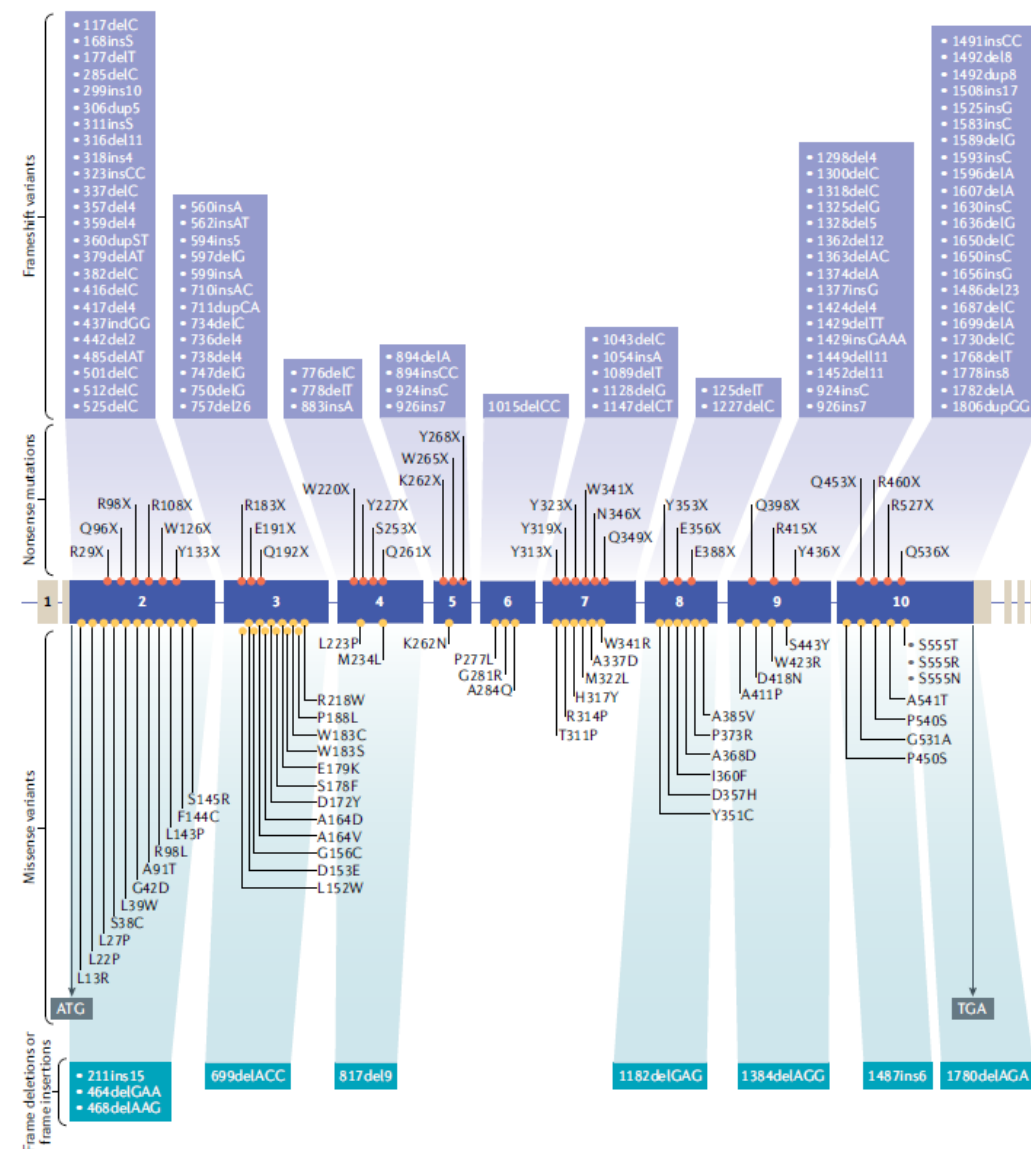
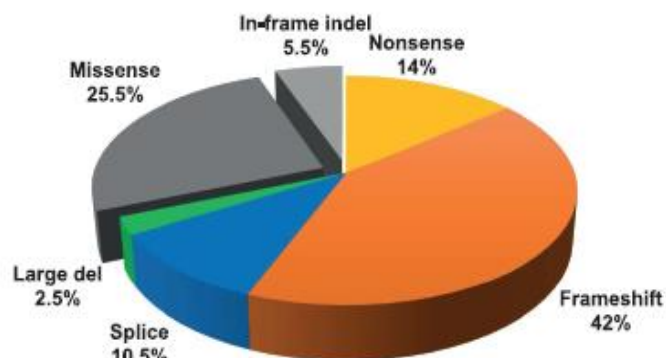
Histone Modifiers

- MLL1/MLL2 (H3K4me3)
- HDAC/SIRT
- PRMT5 (H4R3me2s)
- SUV39H1 (H3K9me3)

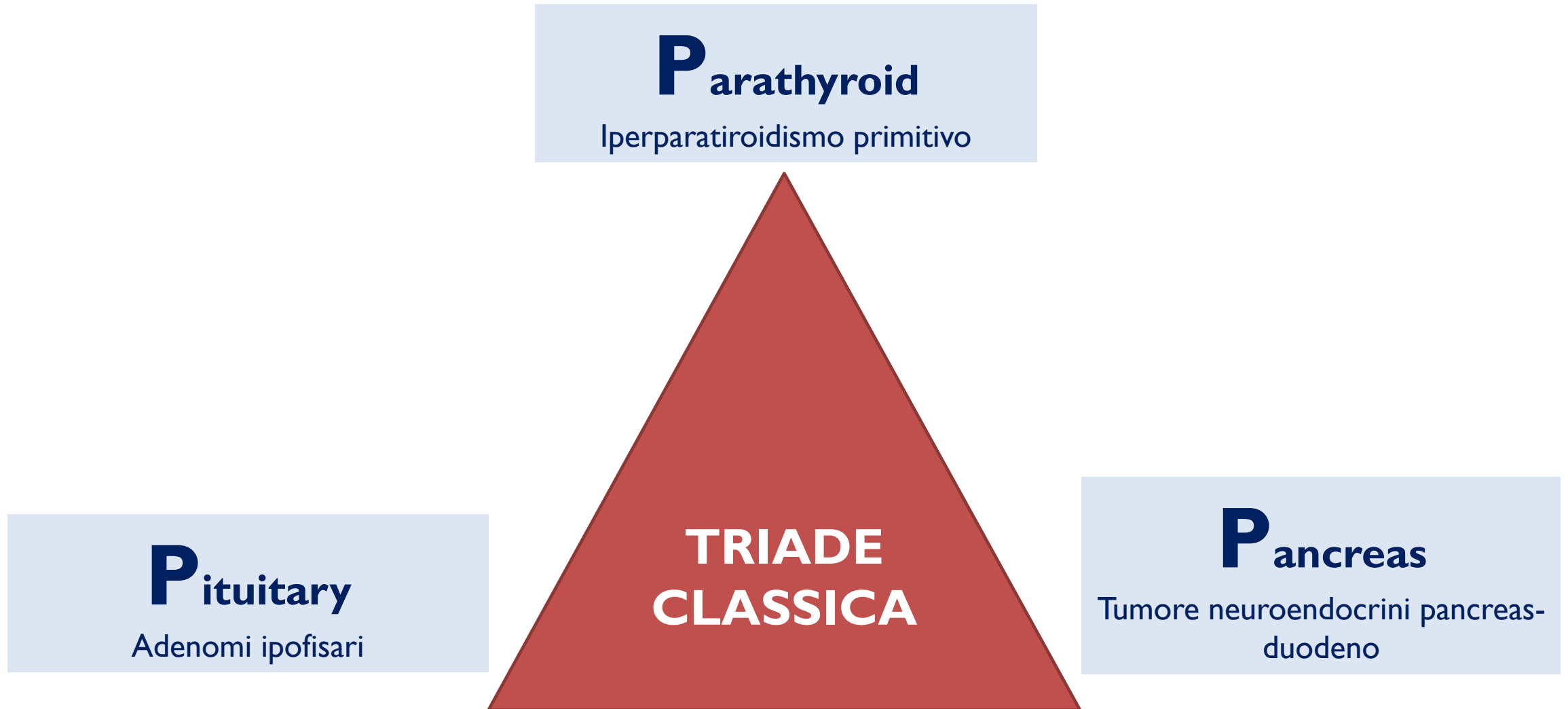
Il **gene MEN1** codifica per la **proteina menina**, una proteina nucleare di 610 aminoacidi che regola la trascrizione genica coordinando il rimodellamento della cromatina

NEOPLASIA ENDOCRINA MULTIPLA TIPO I - Aspetti genetici

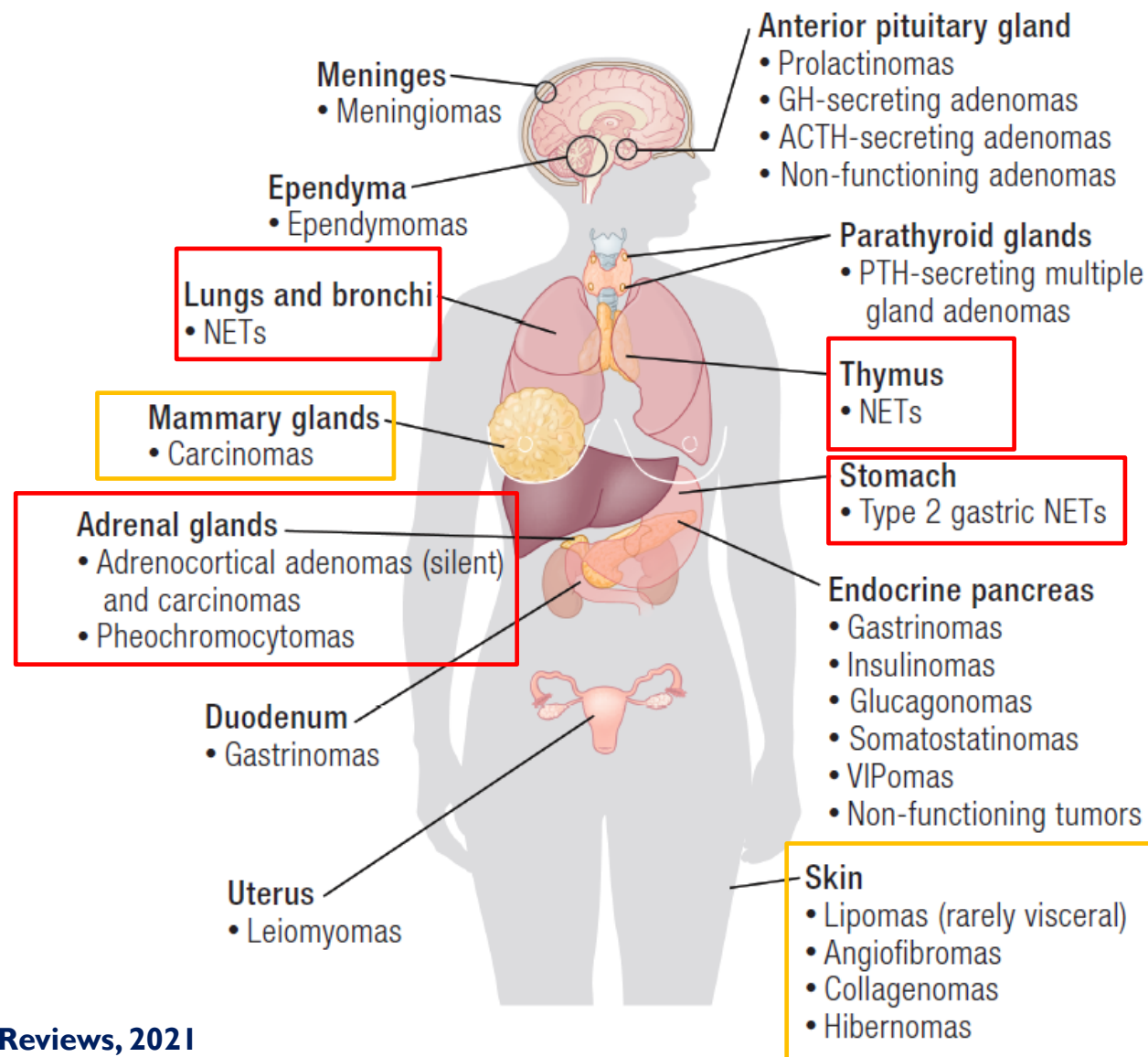
- Sono state identificate oltre 1300 differenti mutazioni germinali o somatiche del gene MEN I
- Circa il 40% di tutte le mutazioni sono mutazioni frameshift, il 25% nonsense, il 20% missenso, il 10% splice-site, e il restante 5% sono mutazioni più rare come delezioni/inserzioni in-frame e delezioni geniche parziali o intere
- Le mutazioni frameshift, nonsense e splice-site, che sono la maggioranza, siano **mutazioni con perdita di funzione** che **portano a forme troncate di menina**



NEOPLASIA ENDOCRINA MULTIPLA TIPO I - Manifestazioni cliniche



NEOPLASIA ENDOCRINA MULTIPLA TIPO I - Manifestazioni cliniche



NEOPLASIA ENDOCRINA MULTIPLA TIPO I - Criteri diagnostici

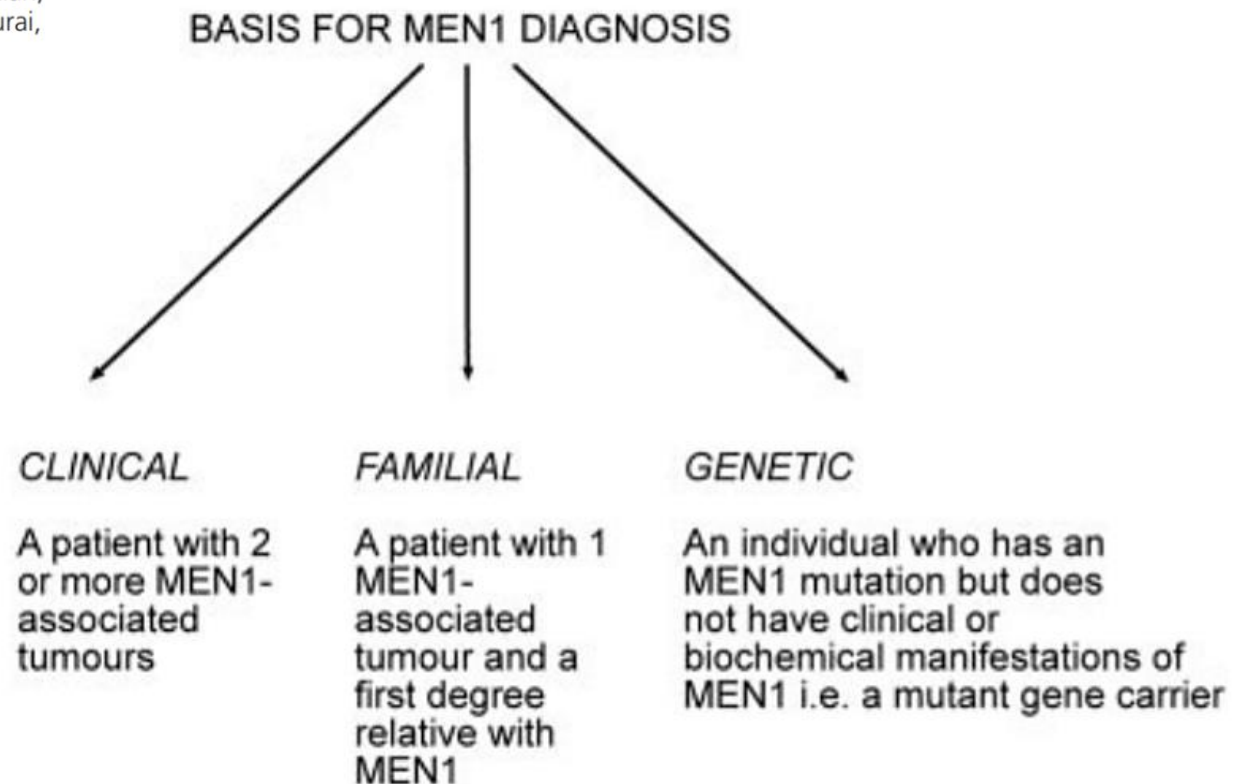
SPECIAL FEATURE

Clinical Practice Guideline

Clinical Practice Guidelines for Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1)

Rajesh V. Thakker, Paul J. Newey, Gerard V. Walls, John Bilezikian, Henning Dralle, Peter R. Ebeling, Shlomo Melmed, Akihiro Sakurai, Francesco Tonelli, and Maria Luisa Brandi

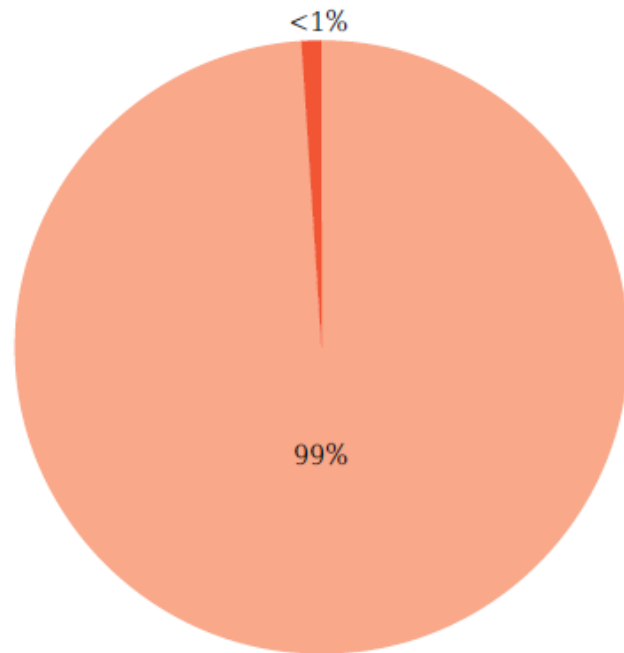
J Clin Endocrinol Metab, September 2012, 97(9):2990–3011



NEOPLASIA ENDOCRINA MULTIPLA TIPO I - Manifestazioni cliniche

P_{arathyroid}

Parathyroid involvement



■ Parathyroid hyperplasia or parathyroid adenoma ■ Parathyroid carcinoma

IPERPARATIROIDISMO PRIMITIVO (pHPT)

- È spesso la **prima manifestazione** clinica della malattia MEN I
- Presente in oltre il **93% dei pazienti** con MEN I
- L'età media di insorgenza è intorno ai **40 anni** e raramente insorge prima dei 10 anni di vita
- L'pHPT clinico e sintomatico si osserva dopo la terza decade
- E' una malattia **multighiandolare**, spesso in modo **asimmetrico e asincrono**
- Le ghiandole soprannumerarie sono frequentemente osservate (12-30%) così come le ghiandole paratiroidi nelle sedi ectopiche, specialmente nel timo

NEOPLASIA ENDOCRINA MULTIPLA TIPO I - Manifestazioni cliniche

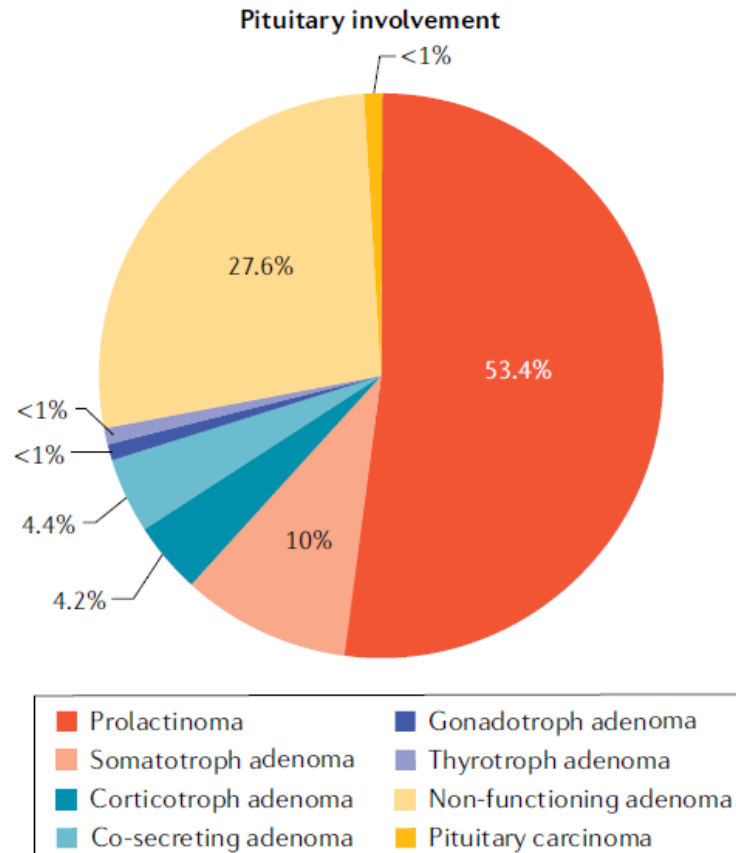
P_{arathyroid}

IPERPARATIROIDISMO PRIMITIVO

- I pazienti con pHPT correlato a MEN1 presentano **livelli di calcemia e PTH più bassi** rispetto ai pazienti con pHPT sporadica
- I pazienti pHPT correlato a MEN1 hanno una **BMD inferiore** rispetto ai pazienti con pHPT sporadica
- I pazienti pHPT correlato a MEN1 presentano un rischio maggiore di sviluppare **nefrolitiasi** rispetto ai pazienti con pHPT sporadica

NEOPLASIA ENDOCRINA MULTIPLA TIPO I - Manifestazioni cliniche

Pituitary

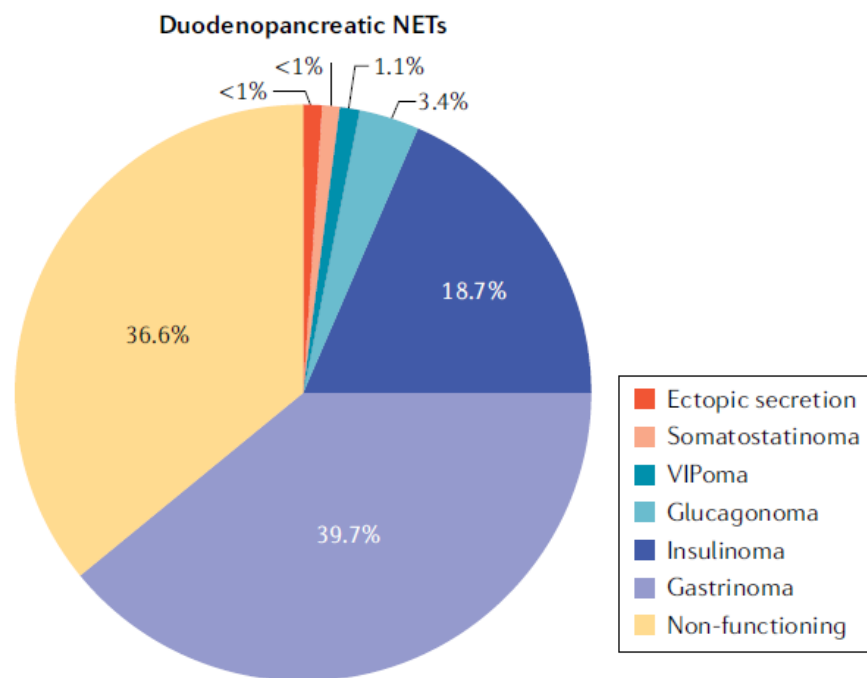


ADENOMI IPOFISARI

- Presenti in circa il **40%** dei pazienti con MEN I
- Possono comparire a qualsiasi età, a partire dai 5 anni, con età media di insorgenza intorno ai **33-38 anni**
- Maggiore predominanza nel **sexo femminile**
- Nei 2/3 dei casi sono **microadenomi**
- I **prolattinomi** sono gli adenomi ipofisari **più frequenti** nella MEN I, seguiti dagli **adenomi non funzionanti**
- Segni e sintomi sono comuni a quelli osservati nelle forme sporadiche e correlati a effetto massa (compressione del chiasma, cefalea, ipopituitarismo) e/o effetti dell'ipersecrezione ormonale nei tumori funzionanti

NEOPLASIA ENDOCRINA MULTIPLA TIPO I - Manifestazioni cliniche

Pancreas



TUMORI NEUROENDOCRINI PANCREAS-DUODENO

- Presenti in oltre **l'80% dei pazienti con MEN1** all'età di 80 anni
- Rappresentano la causa più importante di morte correlata alla MEN1
- Sono in oltre il **60% dei casi funzionanti** e nel restante 40% dei casi non funzionanti
- Tra i NET funzionanti, i **gastrinomi** sono i più **frequenti (40%)** seguiti dagli insulinomi (18%)

NEOPLASIA ENDOCRINA MULTIPLA TIPO I - Manifestazioni cliniche

Pancreas

TUMORI NEUROENDOCRINI PANCREAS-DUODENO

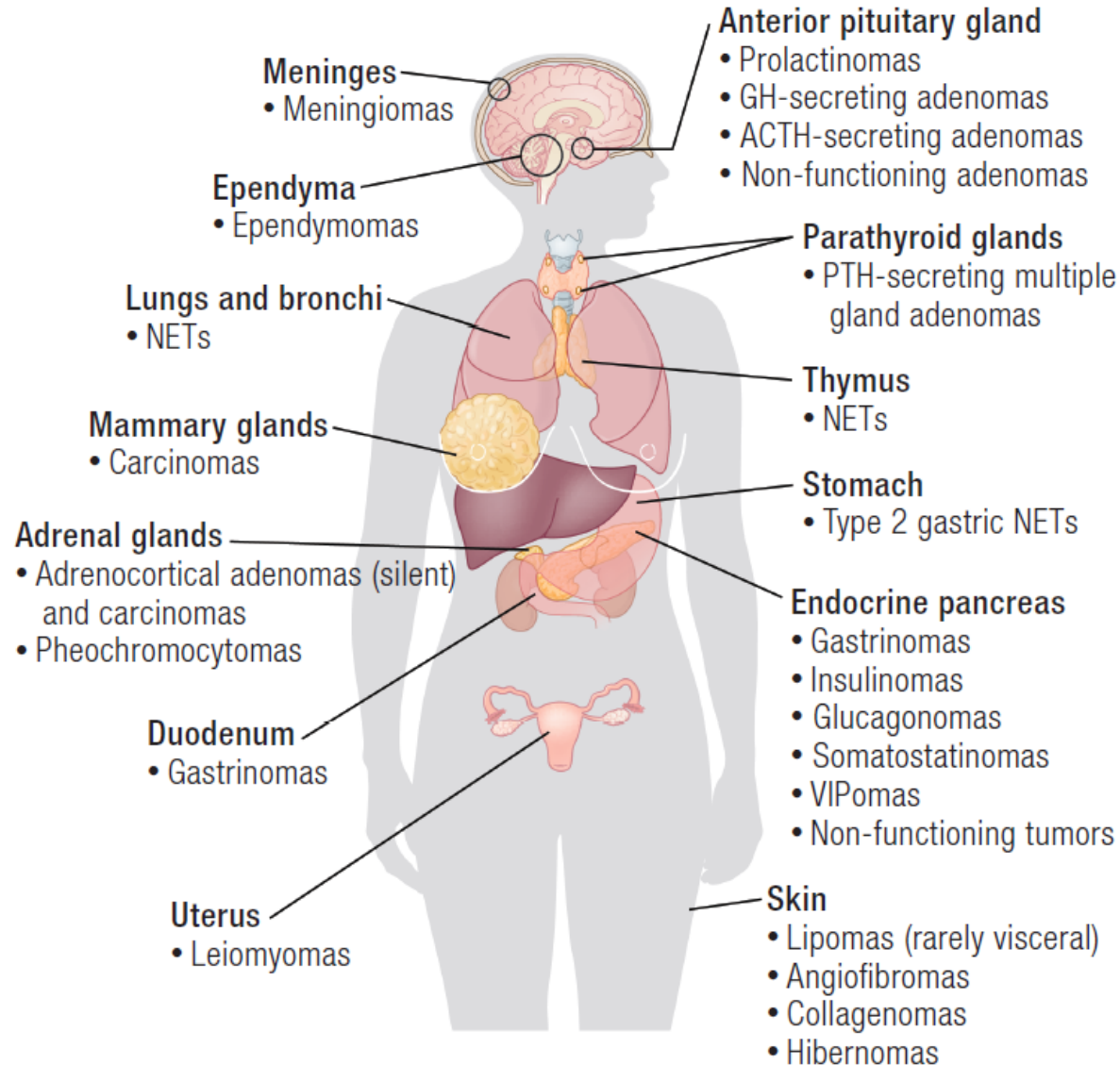
- Il segno distintivo del coinvolgimento duodenopancreatico nella MEN1 è la **multifocalità**, con più NET pancreatici microscopici < 5 mm combinati con uno o più NET macroscopici
- Le **metastasi a distanza** sono presenti nel **15-30%** dei casi
- La presenza di metastasi a distanza rappresenta il fattore prognostico che condiziona maggiormente la sopravvivenza correlata alla malattia

NEOPLASIA ENDOCRINA MULTIPLA TIPO I - Quando sospettarla?

INDICAZIONI A VALUTAZIONE GENETICA PER MEN I

- Pazienti che presentano due o più neoplasie endocrine tipiche della MEN I
- Pazienti con una neoplasia endocrina tipica della MEN I e familiare di primo grado con MEN I
- Iperparatiroidismo primitivo nei pazienti con età inferiore ≤ 30 -40 anni o con malattia multighiandolare o persistente/ricorrente
- Adenomi ipofisari nei pazienti con età ≤ 30 anni
- Tumori neuroendocrini del pancreas/duodeno multifocali e/o gastrinomi e/o tumori neuroendocrini nei pazienti con età ≤ 30 anni

NEOPLASIA ENDOCRINA MULTIPLA TIPO I - Manifestazioni cliniche





RMN IPOFISI CON MDC

Negativa per adenoma ipofisario

Lo studio della funzione adenoipofisaria è risultato nella norma

TC COLLO - TORACE - ADDOME CON MDC

...nodulazione all'imbocco toracico ascrivibile a paratiroide iperplastica...

...Lesione solida di circa 27 mm fra corpo e coda pancreas con dilatazione del Wirsung a monte a atrofizzazione del parenchima della coda e infiltrazione dell'arteria splenica **sospetta per tumore neuroendocrino**

ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Patients with Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Non-Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors

M. Falconi^a B. Eriksson^b G. Kaltsas^c D.K. Bartsch^d J. Capdevila^e M. Caplin^f
B. Kos-Kudla^g D. Kwekkeboom^h G. Rindiⁱ G. Klöppel^j N. Reed^k R. Kianmanesh^l
R.T. Jensen^m all other Vienna Consensus Conference participants



Cromogranina A, Gastrina e Acido 5OHindolacetico nelle urine delle 24 ore sono risultati nella norma

- Clinical presentation
- Biology
 - Chromogranin A, PP
- Imaging
 - CT/MRI
 - EUS (+/- EUS-guided biopsy)
 - Somatostatin receptor imaging
 - Somatostatin receptor scintigraphy (e.g., Octreoscan[®]) or ⁶⁸Gallium PET/CT

Resectable
No distant metastases

Unresectable
(or resectable
distant metastases)



ECOENDOSCOPIA DUODENO-PANCREAS

Alla coda del pancreas formazione ipoecogena di 28 mm con infiltrazione della arteria splenica e dilatazione e al corpo pancreas due formazioni di 5 e 6 mm sospette per NET

Esame citologico: proliferazione neuroendocrina differenziata GEP-NET G2 (Ki67 4.5%)

PET CON 68GALLIO

Lesione intensamente captante il radiofarmaco nella regione **corpo-coda del pancreas** (2.8 cm; SUVmax 46); si associano, **due millimetriche** focalità nella porzione anteriore della **testa e nella porzione posteriore** (SUVmax 33 e 8) e **adenopatia captante** davanti alla regione cefalopancreatica (SUVmax 17)

ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Patients with Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Non-Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors

M. Falconi^a B. Eriksson^b G. Kaltsas^c D.K. Bartsch^d J. Capdevila^e M. Caplin^f
B. Kos-Kudla^g D. Kwekkeboom^h G. Rindiⁱ G. Klöppel^j N. Reed^k R. Kianmanesh^l
R.T. Jensen^m all other Vienna Consensus Conference participants

Treatment

Tumor <2 cm

Option 1. Surveillance

G1, low G2, asymptomatic, mainly in the head, no radiological signs suspicious for malignancy, patient factors (personal wishes, age, comorbidities,...);

Option 2. Surgery

G2, symptoms, patient wishes

Tumor >2 cm

Surgery^b

Limited resection only if conditions favorable to preserve organ function (otherwise, oncological resection)

• See section on treatment for advanced disease

Follow-up

• EUS, MRI (or CT) every 6–12 months^a

- No change, surveillance
- Increase in size (>0.5 cm) or final $\varnothing$ >2 cm – surgery

• Surveillance depending on final pathology

Resectable
No distant metastases

Unresectable
(or resectable
distant metastases)

Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 and the Pancreas: Diagnosis and Treatment of Functioning and Non-Functioning Pancreatic and Duodenal Neuroendocrine Neoplasia within the MEN1 Syndrome – An International Consensus Statement

Bruno Niederle^a Andreas Selberherr^a Detlef K. Bartsch^b Maria L. Brandi^c
Gerard M. Doherty^d Massimo Falconi^e Pierre Goudet^f
Thorvardur R. Halfdanarson^g Tetsuhide Ito^h Robert T. Jensenⁱ Alberto Larghi^j
Lingaku Lee^k Kjell Öberg^k Marianne Pavel^l Aurel Perren^m
Samira M. Sadowskiⁿ Francesco Tonelli^o Frédéric Triponez^p Gerlof D. Valk^q
Dermot O'Toole^r David Scott-Coombes^s Rajesh V. Thakker^t
Geoffrey B. Thompson^u Giorgio Treglia^v Bertram Wiedenmann^w

Surgery for NF-DP-NENs in MEN1 is indicated in patients with tumors that measure >20 mm or tumors with progression under surveillance (LE: 3; GR: B).

Splenopancreasectomy distale con approccio robotico





**....SAREBBE CAMBIATA LA
GESTIONE TERAPEUTICA
DELL'IPERPARATIROIDISMO
PRIMITIVO IN PRESENZA DI MENI?**

The Optimal Surgical Treatment for Primary Hyperparathyroidism in MEN1 Patients: A Systematic Review

Jennifer M. J. Schreinemakers • Carolina R. C. Pieterman •
Anouk Scholten • Menno R. Vriens • Gerlof D. Valk •
Inne H. M. Borel Rinkes

- L'intervento raccomandato nell'iperparatiroidismo primitivo nei paziente con MEN1 è quello di **un'esplorazione cervicale bilaterale con paratiroidectomia subtotale 7/8** (asportazione di tutte le ghiandole paratiroidi ad eccezione di un piccolo frammento lasciato in situ di circa 20–50 mg di quella macroscopicamente sana o comunque meno patologica) e concomitante **timectomia cervicale**
- La timectomia cervicale ha lo scopo di rimuovere eventuali ghiandole paratiroidi ectopiche/sopranumerarie e potenzialmente diminuisce il rischio di successivo sviluppo di NET timiche
- L'intervento è indicato nei pazienti **sintomatici** (calcolosi renale) o con **complicanze** (osteoporosi, riduzione del filtrato renale) o con **ipercalcemia** o con concomitante **gastrinoma**

TAKE HOME MESSAGE

- La MEN1 è una malattia genetica rara che predispone alla comparsa di neoplasie endocrine multiple
- Le manifestazioni cardinali della MEN1 sono l'iperparatiroidismo primario, gli adenomi ipofisari e i tumori neuroendocrini del pancreas e del duodeno
- L'iperparatiroidismo primitivo è la manifestazione clinica più comune nella MEN1 e rappresenta spesso la prima patologia d'esordio
- I tumori neuroendocrini nella MEN1 sono spesso multipli, funzionanti e di piccole dimensioni ma rappresentano la principale causa di mortalità nella MEN1
- L'identificazione di una mutazione MEN1 nei pazienti e nei familiari a rischio prevede l'attivazione di un programma di screening e sorveglianza clinica, biochimica e strumentale allo scopo di identificare precocemente i tumori correlati alla MEN1

UN APPROCCIO MULTIDISCIPLINARE E IN CENTRI DI COMPETENZA È NECESSARIO PER UN CORRETTO INQUADRAMENTO DIAGNOSTICO E TERAPEUTICO DELLA MEN1