

UN CASO DI SINDROME NEOPLASTICA POLIENDOCRINA GENETICAMENTE NEGATIVA

Carla Di Dato^{1*}, Paola Senes¹, Fiorella Gurrieri², Agnese Barnabei¹, Alessandro Scoppola¹
¹ UOSD Endocrinologia Asl Roma1 P.O. S. Spirito, Roma; ²Genetica Medica Fondazione Policlinico Universitario Campus Biomedico, Roma
 *carla.didato@aslroma1.it

INTRODUZIONE

I feocromocitomi (FEO) e i paragangliomi (PGL, insieme PPGL) sono neoplasie rare, ad origine dalle cellule cromaffini delle creste neurali. Circa il 40 % di questi tumori è associato a mutazioni genetiche germinali con numerose ed eterogenee sindromi cliniche corrispondenti.

CASO CLINICO

Paziente giunto alla nostra osservazione all'età di 45 aa, per riscontro di una massa addominale di 7 cm, in un quadro di ipertensione stabile. Lo studio biochimico e strumentale deponeva per un feocromocitoma. L'esame istologico dopo intervento di surrenectomia confermava la diagnosi.

All'età di 48 aa, in corso di follow up, veniva individuata ad una TC total body una neoformazione della coda del pancreas (Fig.1) Il paziente veniva sottoposto ad intervento di splenopancreasectomia distale, con diagnosi istologica di tumore neuroendocrino (NET) ben differenziato. Ki67 2 % pT2 G1.

All'età di 53 aa, dallo studio biochimico di follow up emergeva un quadro di iperparatiroidismo primitivo, confermato all'imaging medico nucleare (Fig.2), per cui veniva consigliato intervento di paratiroidectomia selettiva inferiore sinistra. Esame istologico: adenoma paratiroideo.

L'analisi molecolare dei geni associati allo sviluppo dei PPGL ereditari (Fig.3) non ha rilevato la presenza di varianti di chiaro significato patologico nei geni analizzati.

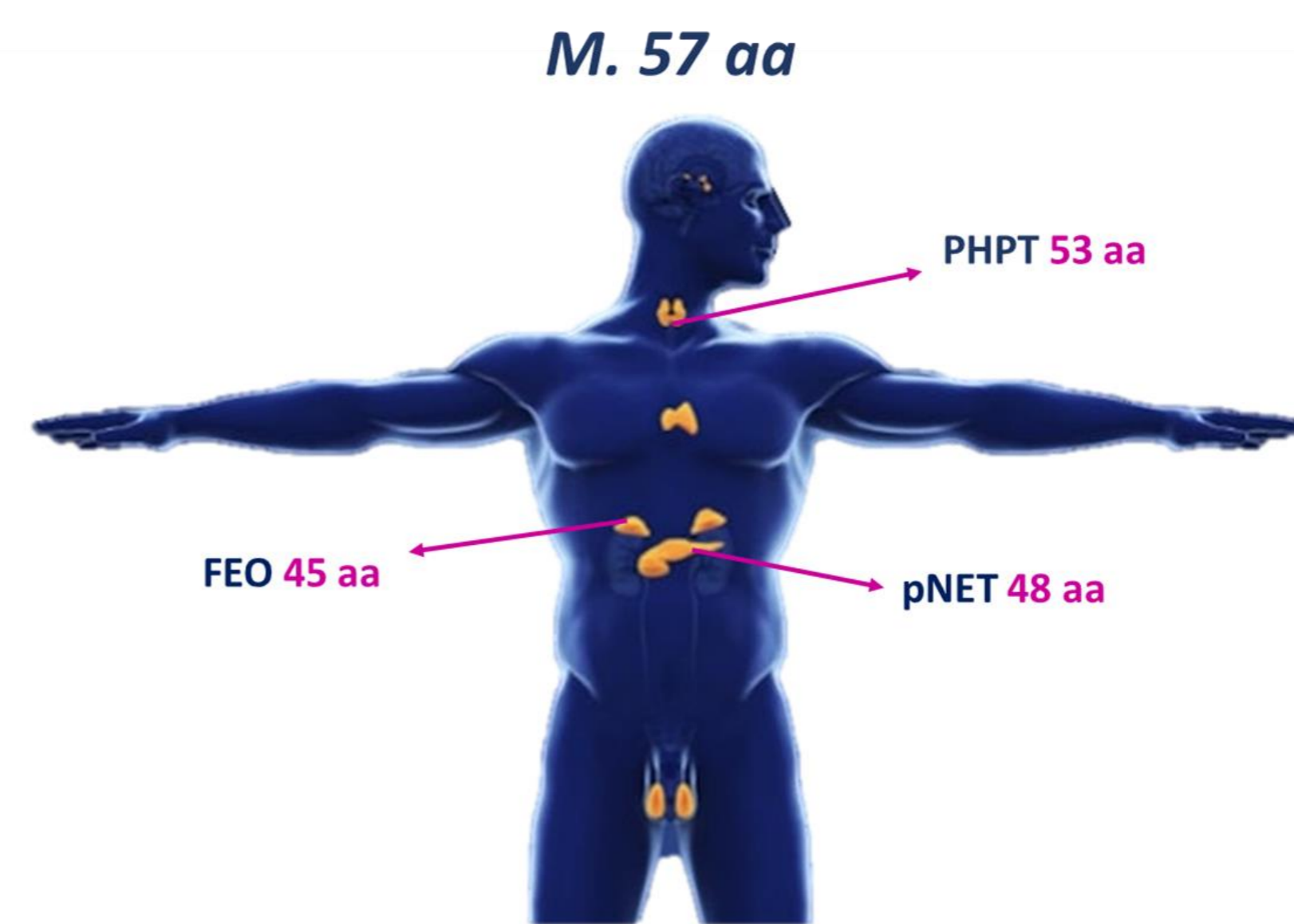


Figura 4 sintesi clinica

STUDIO GENETICO
SDHB
SDHD
TMEM 127
MAX
VHR
MENINA
RET

Figura 3 Studio genetico

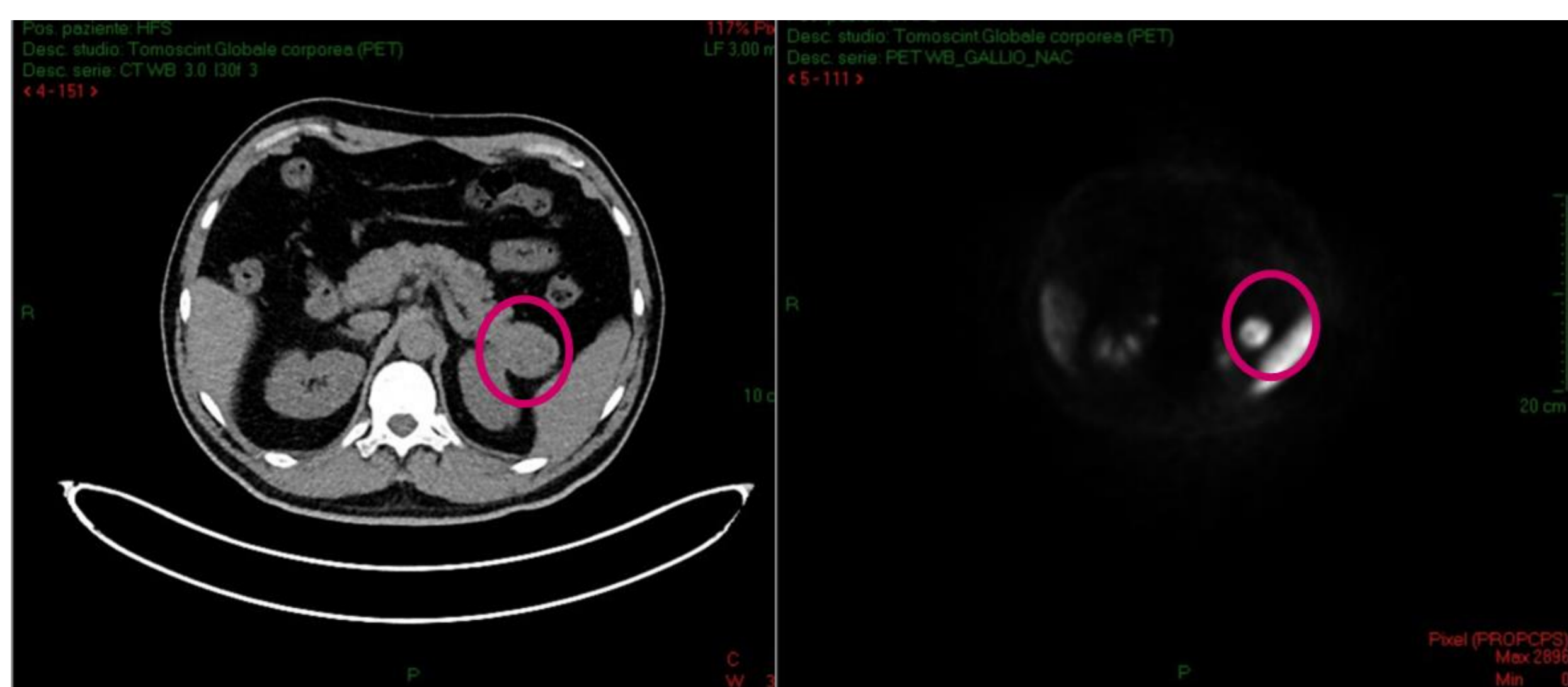


Figura 1 68-GA-DOTATOC WB PET

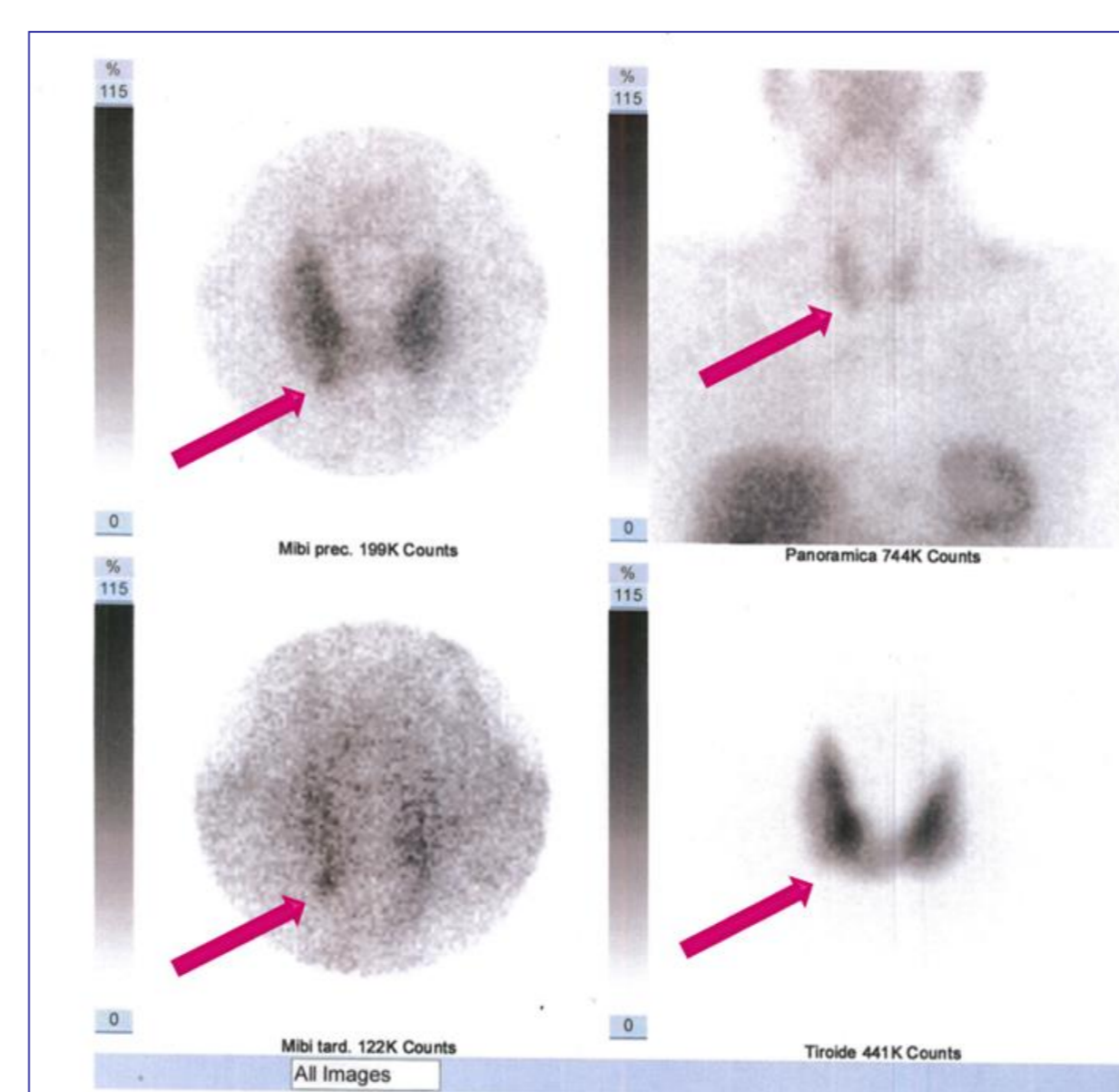


Figura 2 Scintigrafia paratiroidea 99mTC-SESTAMIBI

FOLLOW UP

Il paziente è sottoposto a regolare follow up clinico, biochimico e strumentale e gode di relativo benessere. I marcatori di secrezione neuroendocrina risultano negativi. L'imaging mostra micronoduli polmonari stabili dal 2019. Permane una ipertensione stabile in lieve sovrappeso. Reperto degno di nota è una storia di policitemia di cui sono state escluse cause ematologiche e secondarie (Tab 1 e 2).

DISCUSSIONE

Policitemia primaria

Ereditaria (mutazioni germinali EPOR, VHL, BPGM, EPAS, EGLN, HIF2α)

Acquisita

- Policitemia vera (mutazioni somatiche JAK2)
- Altre forme mieloproliferative (JAK2, MPLm CALR)

Policitemia secondaria

- Pneumopatia cronica
- Shunt cardiaci destro-sinistro
- OSAS
- Obesità
- Altitudine
- Avvelenamento da monossido di carbonio
- Patologie renali

Tumori secernenti EPO

Tabella 1 Cause di policitemia

Le mutazioni associate ai PPGL sono suddivise in 3 cluster patogenetici differenti. Nel nostro caso l'analisi molecolare dei geni appartenenti al Cluster 1 non ha mostrato mutazioni (SDHB, SDHD, VHL). A queste si aggiungono due rare sindromi genetiche (Tab 2): la sindrome da Ipossia Inducibile da fattore 2α, caratterizzata da PPGL, policitemia e somatostatina, con mutazione del gene HIF2A; le sindromi da Eritrocitosi familiare con mutazione delle isoforme 1 e 2 delle prolil-idrossilasi (geni EGLN1 e 2) caratterizzate da PPGL e policitemia. Nel nostro paziente questi geni non sono stati analizzati, ma nessuna di queste sindromi è stata associata anche ad adenoma paratiroideo.

Hypoxia inducible factor 2-alpha	HIF-2α	PGL, policitemia e raramente somatostatina
Eritrocitosi familiare associata a mutazioni nella isoforma 1 della prolil-idrossilasi (PDH1)	EGLN2	Policitemia associata a PPGL
Eritrocitosi familiare associata a mutazioni nella isoforma 2 della prolil-idrossilasi (PDH2)	EGLN1	Policitemia associata a PPGL

Tabella 2 Sindromi genetiche di policitemia e PPGL

I PPGL rappresentano le neoplasie a più elevato tasso di ereditarietà genetica. Nel nostro caso, la presenza di un FEO, di un NET del pancreas e di un adenoma paratiroideo comparsi dall'età di 45 aa in un uomo con familiarità negativa per neoplasie, non è risultata associata a mutazioni nei geni analizzati (Fig 3 e 4) In questo contesto, la policitemia è un dato di non semplice interpretazione. Come descritto in letteratura la policitemia può essere un segno di FEO. Tuttavia la sua persistenza dopo risoluzione chirurgica della malattia pone degli interrogativi. Da un lato, potrebbe suggerire un meccanismo patogenetico di ipossia.

TAKE HOME MESSAGES

Il background genetico dei PPGL ha acquisito enorme rilevanza clinica nella gestione dei PPGL. D'altro canto l'eterogeneità e la complessità di questo tipo di neoplasie, come emerso dal nostro caso, rendono evidente la necessità di ulteriori progressi nella ricerca scientifica, ed impongono un approccio al paziente il più possibile trasversale e multidisciplinare.