

## CARATTERISTICHE CLINICHE DELLA MEN-4

La sindrome **MEN-4** (Neoplasie Endocrine Multiple di tipo 4) è determinata da **mutazioni germinali del gene *CDKN1B*** (*cyclin-dependent kinase inhibitor 1B*), che codifica per p27, una proteina nota per avere funzione inibente sul ciclo cellulare. Ad oggi sono stati pubblicati solo 30 casi di MEN-4, con riscontro di 16 diverse mutazioni patologiche di *CDKN1B*.

Le **manifestazioni cliniche** più frequentemente associate a MEN-4 e i relativi periodi di diagnosi sono stati:

- iperparatiroidismo primario (11 casi): diagnosi nella V decade, con un solo caso riportato all'età di 15 anni;
- neoplasia neuro-endocrina gastro-entero-pancreatica (GEP NEN, 6 casi): diagnosi non prima dei 40 anni;
- adenoma ipofisario (5 casi, di cui 4 di acromegalia e 1 di malattia di Cushing): diagnosi dopo i 30 anni.

Negli individui portatori di MEN-4 sono stati riscontrati anche: carcinoma bronchiale, meningioma, carcinoma neuro-endocrino cervicale, tiroidite di Hashimoto, sclerosi multipla, cancro del colon, carcinoma papillare tiroideo.

Il numero limitato di casi non ha permesso di definire chiaramente il fenotipo clinico e l'eventuale associazione fenotipo-genotipo, l'età di insorgenza delle diverse manifestazioni, l'espressività e la penetranza di MEN-4.

### Caso clinico

Recentemente Frederiksen et al (1), oltre a fornire una revisione dei 30 casi ad oggi noti di MEN-4, hanno presentato il caso di una nuova variante patogenetica di *CDKN1B* (c.121\_122delTT, p.Leu41Asnfs\*83), riscontrata in una numerosa famiglia danese. Il probando era una donna di 37 anni con diagnosi di iperparatiroidismo primario, valutata geneticamente per la giovane età. Dopo aver escluso varianti patogenetiche dei geni *MEN-1*, *CDC73*, *CaSR* e *RET*, la dimostrazione di una mutazione di *CDKN1B* ha supportato la diagnosi di MEN-4. Successivamente, il probando ha manifestato anche la malattia di Cushing da microadenoma ipofisario.

Lo **screening** genetico è stato pertanto esteso ai familiari e la mutazione è stata confermata in 13 membri di due generazioni, suggerendo una modalità di **trasmissione autosomica dominante**. Le successive indagini biochimiche e radiologiche condotte sui portatori della mutazione hanno rilevato 12 casi di iperparatiroidismo primario con lieve ipercalcemia (non erano disponibili i livelli di calcio e PTH nell'ultimo caso). Tra questi, un individuo era già stato sottoposto all'asportazione di 3 paratiroidi per una precedente diagnosi di iperparatiroidismo primario. **L'iperparatiroidismo si è pertanto confermato come la manifestazione più frequente**. L'individuo più giovane alla diagnosi aveva 29 anni. In 3/13 portatori è stato diagnosticato un adenoma ipofisario (2 micro- e 1 macro-adenoma), definito non funzionante solo sulla base dei livelli di IGF-I e PRL. In un caso è stata diagnosticata una NEN tipo carcinoma metastatico. Altre condizioni patologiche individuate nei soggetti portatori erano: gozzo tiroideo (2/13), ipotiroidismo (1/13), PCOS e/o irsutismo (3/13), carcinoma mammario (1/13).

### Conclusioni

La descrizione del quadro clinico di questi 13 portatori ha ampliato le conoscenze finora disponibili sulla caratterizzazione fenotipica di MEN-4.

Tutti gli individui portatori di mutazione *CDKN1B* hanno manifestato una patologia MEN-4-relata, suggerendo una **penetranza completa** della sindrome, a conferma di quanto già riportato in letteratura.

Considerati i casi precedentemente riportati in letteratura, nei soggetti **portatori di mutazione *CDKN1B*** gli autori suggeriscono di **iniziare lo screening per iperparatiroidismo** (con dosaggio di calcio e paratormone) **a partire dai 15 anni**. Propongono inoltre la ricerca di tumori ipofisari dall'età adolescenziale, con il dosaggio di IGF1 e prolattina e mediante RM della regione sellare. Per la gestione clinica del micro-adenoma non funzionante rimandano, invece, alle linee guida dell'incidentaloma ipofisario, non essendo facile distinguere tra forme MEN-relate e sporadiche. Gli autori evidenziano inoltre come, a differenza della MEN-1, dove il 20% degli adenomi ipofisari sono prolattinomi, questo tipo di tumore non sia stato ad oggi mai associato alla sindrome MEN-4.



Nella famiglia presentata in questo lavoro è riportato un caso di di carcinoide metastatico (anche se la sede del tumore primitivo era ignota). Considerando l'aumentato rischio di GEP NEN in pazienti con MEN-4, sembrerebbe prudente eseguire uno screening con esami di laboratorio e RM, TC o eco-endoscopia, considerata l'incrementata morbilità e mortalità associate alle NEN.

Infine, gli autori hanno eseguito su 5 tessuti tumorali asportati dai soggetti affetti (3 paratiroidi, 1 adenoma ipofisario, 1 metastasi di carcinoide) l'analisi del DNA per ricercare la perdita di eterozigotità (LOH), confermata solo su 2 adenomi paratiroidei di due diversi individui. In accordo con le precedenti pubblicazioni, gli autori sostengono pertanto l'ipotesi che altri fattori (oltre alla mutazione di *CDKN1B* e alla LOH) possano essere coinvolti nell'oncogenesi nei pazienti con MEN-4. Non è stato però eseguito lo studio immuno-istochimico dei tessuti, che avrebbe fornito ulteriori elementi per spiegare gli effetti dell'espressione di p27.

#### Commento

La descrizione di questi nuovi casi di MEN-4 arricchisce le conoscenze relative alla trasmissibilità e al fenotipo clinico di questa patologia rara, con implicazioni sulla sua gestione clinica. Sono necessari ulteriori studi per incrementare la casistica e definire meglio il fenotipo clinico della sindrome, così da poter sviluppare linee di indirizzo sulla diagnosi e sulla gestione dei pazienti affetti da tale patologia.

#### Bibliografia

1. Frederiksen A, Rossing M, Hermann P, et al. Clinical features of multiple endocrine neoplasia type 4: novel pathogenic variant and review of published cases. *J Clin Endocrinol Metab* [2019, 104: 3637-46](#).