www.associazionemediciendocrinologi.it

ame news
nr. 45 - giugno 2020

Capo-Redattori: Vincenzo Di Donna & Cecilia Motta
Redattori: Elena Castellano, Carmela Coccaro, Pina Lardo, Barbara Pirali, Alessandro Prete, Soraya Puglisi, Laura Rizza, Chiara Sabbadin, Benedetta Zampetti

MEN 2B: STORIA NATURALE, TRATTAMENTO E *FOLLOW-UP* A LUNGO TERMINE

Coordinatore
Vincenzo Toscano
Editors
Marco Caputo & Renato Cozzi

INTRODUZIONE

La MEN 2B (*multiple endocrine neoplasia type 2B*) è una rara sindrome genetica causata da mutazioni germinali del proto-oncogene *RET*: in oltre il 95% dei casi da mutazione Met918Thr (M918T) e in meno del 5% da mutazione Ala883Phe (A883P). Data la rarità della sindrome, non disponiamo ancora di molti dati sul fenotipo e la storia naturale della malattia.

La MEN 2B comprende **carcinoma midollare della tiroide (CMT, 100% dei pazienti), feocromocitoma (FEO, ~50% dei pazienti) e caratteri fenotipici non endocrini**. Il CMT ha esordio precocissimo (entro l'anno di vita) e maggiore aggressività biologica rispetto al CMT della MEN 2A. Pertanto, la prognosi dei pazienti con MEN 2B è legata al CMT e da questo deriva l'indicazione alla tiroidectomia entro l'anno di età, per prevenire la precoce metastatizzazione della neoplasia. Tuttavia, si riesce a mantenere tale tempistica solo in una piccola percentuale di bambini, non potendo affidarci allo *screening* genetico dato che la mutazione germinale è *de novo* in oltre l'80% dei soggetti.

LO STUDIO

Il fenotipo e la storia naturale della MEN 2B sono stati oggetto di un recente **studio internazionale, multicentrico, retrospettivo**, sulla maggiore casistica mai pubblicata, comprendente **345 pazienti** da 48 Centri (1): 184 femmine, 161 maschi, età mediana all'ultimo *follow-up* 25 anni (*range* 1-66), 84% di casi *de novo*. Lo studio ha incluso soltanto pazienti con mutazione M918T di *RET*, classe ad altissimo rischio di CMT secondo le linee guida dell'*American Thyroid Association* (2,3), mentre non sono state considerate le mutazioni A883F e C634 (quest'ultima caratteristica della MEN 2A) in quanto appartenenti ad altre classi di rischio.

Obiettivo primario: analisi della sopravvivenza complessiva e CMT-specifica, in relazione all'esecuzione della tiroidectomia entro l'anno di età come da raccomandazione delle linee guida internazionali (2).

Obiettivi secondari: migliore caratterizzazione della storia naturale di CMT e FEO e della penetranza dei caratteri fenotipici non endocrini.

Per il CMT, in relazione ai livelli di calcitonina e CEA e ai dati dell'*imaging*, lo stato di malattia veniva definito come:

- remissione (biochimica e *imaging* negativi);
- persistenza biochimica (calcitonina e/o CEA elevati, in assenza di malattia residua all'*imaging*);
- persistenza biochimica e cervicale (calcitonina e/o CEA elevati, con linfonodi cervicali patologici);
- persistenza biochimica e sistemica (calcitonina e/o CEA elevati, con metastasi a distanza).

Sopravvivenza

All'ultimo *follow-up*, 71 pazienti (21%) erano deceduti; l'età mediana al momento del decesso era di 25 anni (*range* 1-59).

La sopravvivenza risultava: 92% all'età di 20 anni, 65% all'età di 40 anni, 42% all'età di 60 anni.

Carcinoma midollare della tiroide

Il 98% dei pazienti (338/345) era stato sottoposto a tiroidectomia; dei 7 pazienti non trattati chirurgicamente, 6 avevano malattia metastatica e in progressione alla diagnosi (età mediana 27 anni, *range* 21-32) e un bimbo era deceduto a 6 mesi per complicanze da ganglioneuromatosi intestinale.

La tiroidectomia era stata eseguita a un'età mediana di 14 anni (*range* 3 mesi-47 anni), con riscontro di CMT nel 97% dei pazienti: il tumore era confinato alla tiroide solo nel 17% dei pazienti sottoposti anche a dissezione linfonodale.

Il 14% dei pazienti sottoposti a tiroidectomia era deceduto per malattia metastatica.

Rispetto all'**epoca di esecuzione della tiroidectomia**:

- operati prima dell'anno di età: 20 bambini (mediana 9 mesi, *range* 3-12). Durante il *follow-up* 2 bambini sono deceduti, ma per cause diverse dal CMT. All'ultimo *follow-up* (mediana 5.2 anni dopo la tiroidectomia), 15/18 pazienti (83%) presentavano remissione biochimica e strutturale di CMT e solo 3/18 (17%) avevano

Nadia Cremonini (ncremonini@alinet.it)
Ambulatorio di Endocrinologia, Clinica Privata Villalba, GVM *Care & Research*, Bologna

persistenza biochimica e strutturale di malattia;
- sottoposti a tiroidectomia dopo l'anno di età: 318 pazienti, tra cui 64 (20%) erano deceduti (43/64 per CMT) a un'età mediana di 25 anni (*range* 8-59). All'ultimo *follow-up* (mediana 13 anni dopo la tiroidectomia), 47 pazienti (15%) erano in remissione biochimica e strutturale, mentre 207 pazienti (65%) presentavano malattia persistente, di cui 104 con malattia metastatica in progressione. In 9/16 pazienti operati tra 1 e 4 anni di età c'era malattia persistente all'ultimo controllo.

Tra i pazienti operati prima e dopo l'anno di età non emerge differenza significativa nella sopravvivenza CMT-specifica ($p = 0.2$), mentre vi è una significativa differenza di remissione della neoplasia ($p < 0.0001$).

Feocromocitoma

I dati clinici erano relativi a 313 pazienti.
In 153/313 (**49%**) era stato diagnosticato FEO, a un'età mediana di 24 anni (*range* 13-52).
146/153 (95%) erano già stati trattati chirurgicamente all'ultimo controllo (nel 20% dei casi con tecnica chirurgica *adrenal-sparing*).
In 79/146 (52%) dei pazienti operati il **FEO era bilaterale** alla diagnosi: il diametro mediano del FEO prevalente era 30 mm e di quello controlaterale 19 mm.
Nei pazienti con diagnosi iniziale di FEO monolaterale, lo sviluppo di FEO metacrono controlaterale avveniva dopo una mediana di 4 anni (*range* 2-16).
La penetranza di FEO monolaterale era del 50% all'età di 25 anni e quella di FEO bilaterale del 50% all'età di 28 anni.
In 14/146 (10%) dei pazienti trattati chirurgicamente (3 con *adrenal-sparing*, 11 con surrenectomia tradizionale) veniva rilevata **recidiva** di FEO, a un'età mediana di 34 anni (*range* 24-54).
Quattro pazienti (3%) hanno sviluppato FEO metastatico.

Manifestazioni non endocrine

Veniva riportato almeno un carattere clinico non endocrino in tutti i 287 pazienti in cui questo aspetto è stato valutato. In 106/190 pazienti (56%) per i quali le relazioni cliniche riportavano la presenza/assenza di tali caratteri, era rilevata l'associazione di *habitus* marfanoide, ganglioneuromatosi intestinale e sintomatologia gastro-enterica.
Per quanto riguarda **scolarità e attività professionali** (dato registrato per 129 pazienti di età > 10 anni), all'ultimo controllo 32/129 (25%) risultavano inabili alla frequenza scolastica o al lavoro per problematiche legate alle manifestazioni della sindrome.

COMMENTO

Questo lavoro sottolinea alcuni **punti critici per la gestione** dei pazienti affetti da MEN 2B:
- l'importanza di una **diagnosi il più precoce possibile** per effettuare la tiroidectomia prima della metastatizzazione del CMT: 83% di pazienti curati se sottoposti a tiroidectomia totale entro l'anno di età, a fronte di solo il 15% di guarigione nei pazienti trattati dopo l'anno di età;
- non è stata rilevata differenza significativa di sopravvivenza CMT-specifica tra i pazienti operati prima e dopo l'anno di età, ma va sottolineata l'esiguità del numero di bimbi operati di tiroidectomia entro l'anno di età;
- alcuni autori hanno suggerito di posticipare la tiroidectomia all'età di 4 anni, per ridurre le complicanze chirurgiche (4), ma in questo studio il 56% dei pazienti operati tra 1 e 4 anni di età presentava persistenza di malattia all'ultimo *follow-up*;
- a fronte di queste valutazioni, il rilievo di una discreta percentuale di remissione di CMT nei pazienti operati dopo l'anno di età (15%) ci fa considerare che l'aggressività del CMT nell'ambito della MEN 2B con mutazione M918T sembra eterogenea;
- poiché la stragrande maggioranza dei pazienti con MEN 2B sono casi *de novo*, è di vitale importanza **porre attenzione ai segni non endocrini per una diagnosi il più precoce possibile**. Se l'*habitus* marfanoide e i neuromi mucosi tipicamente compaiono dopo l'anno di età, stipsi, subocclusione intestinale, difficoltà di suzione o alacrimia (4) rappresentano segni molto precoci, che dovrebbero indurre a ulteriori accertamenti. A questo fine giocano un ruolo fondamentale non solo i pediatri, bensì anche oculisti, dentisti e gastro-enterologi, specialisti con i quali l'endocrinologo deve collaborare per una formazione continua;

- l'elevata percentuale di FEO bilaterali sottolinea la necessità di **considerare la tecnica chirurgica *adrenal-sparing*** per ridurre il rischio di insufficienza surrenalica;
- un dato in precedenza non rilevato è l'**elevata percentuale di pazienti con disabilità** legate alla sindrome, che ostacolano la frequenza scolastica o l'attività lavorativa.

In **conclusione**, questa casistica sottolinea l'ampia variabilità fenotipica della MEN 2B, a fronte della stessa mutazione genetica, e fornisce dati importanti rispetto all'esito a lungo termine di questa rara sindrome. Tuttavia, è importante raccogliere ulteriori dati, in particolare per i pazienti sottoposti a tiroidectomia entro l'anno di età, per comprendere meglio la sopravvivenza legata al CMT.

BIBLIOGRAFIA

1. Castinetti F, Waguespack SG, Machens A, et al. Natural history, treatment, and long-term follow-up of patients with multiple endocrine neoplasia type 2B: an international, multicentre, retrospective study. Lancet Diabetes Endocrinol 2019, 7: 213-20.
2. Wells SA, Asa SL, Dralle H, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Medullary Thyroid Carcinoma. Thyroid 2015, 25: 567-610.
3. Mathiesen JS, Habra MA, Basset JH, et al. Risk profile of the *RET* A883F germline mutation: an international collaborative study. J Clin Endocrinol Metab 2017, 102: 2069-74.
4. Braukhoff M, Machens A, Lorenz K, et al. Surgical curability of medullary thyroid cancer in multiple endocrine neoplasia 2B: a changing perspective. Ann Surg 2014, 259: 800-6.