



Tumori Endocrini Ereditari

Prof. Giuseppe Opocher
Dr.ssa Francesca Schiavi
Dr.ssa Francesca Boaretto
Dr.ssa Stefania Zovato



Malattia del Complesso di Carney

Il complesso di Carney è una malattia rara caratterizzata da presenza di lesioni cutanee pigmentate, mixomi, iperattività endocrina e schwannomi ad esordio precoce. Le alterazioni di questa patologia non sempre si manifestano tutte e contemporaneamente in uno stesso individuo; pertanto, nell'ambito di una famiglia, si possono verificare le più diverse combinazioni che rendono difficoltoso un corretto inquadramento diagnostico.

Il gene PRKAR1A individuato nel cromosoma 17 (17q22-24) se mutato, risulta predisponente per tale sindrome.

FIPA e Acromegalia familiare

Esistono delle rare forme familiari di adenoma ipofisario per cui nella stessa famiglia sono presenti due o più casi di adenomi ipofisari in assenza di altri tumori endocrini (FIPA). Esiste inoltre una variante caratterizzata dalla presenza nella famiglia di casi di sola acromegalia.

Mutazioni nel gene AIP localizzato sul cromosoma 11 (11q13) sono responsabili di questa forma di tumori ipofisari familiari

Il test genetico

L'ereditarietà di queste patologie descritte viene assunta come autosomica dominante, quindi basta una singola copia del gene difettoso per far sì che l'individuo portatore abbia una maggiore suscettibilità a sviluppare un tumore neuroendocrino rispetto alla popolazione generale. Inoltre, la probabilità di trasmettere il gene difettoso ai propri figli, sia maschi che femmine, è pari al 50% ad ogni concepimento. La possibilità di effettuare un test genetico viene valutata attentamente nel corso di una consulenza oncogenetica in cui viene steso l'albero genealogico del probando ed effettuata un'analisi dei

dati anamnestici, in presenza di un genetista affiancato da un endocrinologo esperto della patologia in esame.

Indicazioni alla consulenza oncogenetica endocrina:

- Sospetto clinico di una delle sindromi endocrine ereditarie sopra citate
- Carcinoma midollare della tiroide
- Feocromocitoma /Paraganglioma
- Iperparatiroidismo ad insorgenza precoce (< 40 anni)
- Acromegalia ad insorgenza precoce (< 35 anni)

Una volta verificata la presenza dei criteri di accesso al test genetico, la scelta di sottoporvisi deve essere effettuata in maniera autonoma e consapevole in seguito al ricevimento di tutte le informazioni attualmente disponibili relativamente:

- alla malattia e/o al rischio di svilupparla
- all'indagine genetica ed ai suoi limiti,
- alle possibilità preventive e/o terapeutiche disponibili.

Per effettuare il test genetico è necessario un prelievo di sangue venoso previo consenso informato scritto.

Risultato del test genetico

Il risultato dell'analisi effettuata dal laboratorio verrà comunicato in una successiva seduta di consulenza nella quale verrà interpretato il dato molecolare ed indicato il programma di sorveglianza più appropriato e le possibili opzioni di riduzione del rischio disponibili.

Dal test genetico è possibile ottenere:

- un risultato informativo (la mutazione predisponente viene individuata)
- un risultato non informativo (la mutazione predisponente non viene identificata anche se eventualmente presente)

Solo se il risultato è informativo il test genetico può essere esteso agli altri membri della famiglia che desiderino effettuarlo

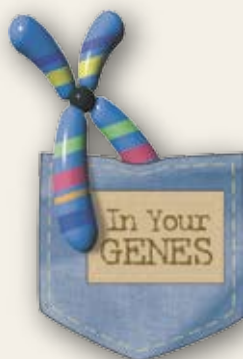


I Tumori endocrini ereditari

In una bassa, ma significativa percentuale di casi i tumori endocrini ed in particolare quelli neuroendocrini possono originare per una predisposizione genetica presente all'interno di una famiglia. Le principali sono:

- Neoplasia endocrina multipla di tipo 1 (MEN1)
- Neoplasia endocrina multipla di tipo 2 (MEN2A, 2B)
- Carcinoma midollare della tiroide familiare (FMTC)
- Malattia di von Hippel-Lindau (VHL)
- Iperparatiroidismo familiare (IPP)
- Sindrome paraganglioma /feocromocitoma
- Malattia del Complesso di Carney
- FIPA e Acromegalia familiare

Anomalie in singoli geni (MEN1, RET, VHL, CDC73, CASR, SDHB, SDHC, SDHD, PRKAR1A, AIP) determinano il manifestarsi di queste patologie in più individui di una stessa famiglia. Mediante un test genetico è possibile accertare la presenza di una mutazione in tali geni.



Neoplasia endocrina multipla di tipo 1 (MEN1)

La neoplasia endocrina multipla di tipo 1 o sindrome di Wermer si caratterizza per la contemporanea presenza di iperplasia e/o tumori funzionanti o non di almeno due ghiandole endocrine tra paratiroidi, ipofisi anteriore o componente neuroendocrina del tratto gastroenterico, a volte associati a neoplasie in altri tessuti endocrini e non. Si presenta come una malattia con alto grado di penetranza ed espressività variabile. Nel 95% dei pazienti, l'età d'insorgenza è entro la quinta decade di vita. Il gene MEN1 che mappa sul cromosoma 11 (11q13), se mutato, risulta predisponente per tale sindrome.

Neoplasia endocrina multipla di tipo 2 (MEN2A, FMTC e MEN2B)

La neoplasia endocrina multipla di tipo 2 è classificata in 3 sottotipi: MEN2A, FMTC (carcinoma midollare della tiroide familiare) e MEN 2B. In tutti e tre i sottotipi vi è un aumentato rischio di sviluppare il carcinoma midollare della tiroide, nella MEN2A e MEN2B vi è un aumentato rischio di feocromocitoma e nella sola MEN2A un'aumentata possibilità di avere un adenoma o iperplasia delle paratiroidi.

Il gene RET che mappa sul cromosoma 10 (10q11.2), se mutato, risulta predisponente per tale sindrome. Data l'elevata possibilità di sviluppare il carcinoma midollare della tiroide anche in un'età molto precoce, negli individui portatori di mutazione viene consigliata la tiroidectomia profilattica.

Malattia di von Hippel-Lindau (VHL)

La malattia di von Hippel Lindau è caratterizzata dalla comparsa di neoplasie multiple che possono colpire sei sistemi d'organo: occhio sistema nervoso centrale, pancreas, rene, epididimo, surrene e paragangli. La sindrome si presenta più frequentemente con lesioni dall'aspetto istologico di cisti benigne, tumori vascolari o carcinomi

La penetranza è pressoché completa entro i 65 anni di età e l'espressività clinica è estremamente variabile. Il gene VHL che mappa sul cromosoma 3 (3p25-p26), se mutato, risulta predisponente per tale sindrome.

Iperparatiroidismo familiare (FIPH)

L'iperparatiroidismo familiare è una patologia caratterizzata da lesioni alle paratiroidi in assenza di

coinvolgimento di altri tessuti endocrini. Il gene CDC73, che mappa sul cromosoma 1 (1q21-32), se mutato, risulta predisponente per questa patologia che spesso presenta un'aumentata incidenza di carcinomi della paratiroide. Talvolta l'iperparatiroidismo familiare è invece caratterizzato da valori aumentati di calcemia e di paratormone, accompagnati da ipocalciuria. Mutazioni nel gene del recettore sensibile al Calcio (CASR), localizzato nel cromosoma 3 (3q21), sono responsabili di questa forma di iperparatiroidismo familiare benigno per la quale non è previsto un trattamento chirurgico.

Sindrome paraganglioma/ feocromocitoma

Feocromocitoma e paraganglioma sono tumori che originano da cellule neuroendocrine derivate embriologicamente dalla cresta neurale. Il feocromocitoma origina dalla midollare del surrene, mentre i paragangliomi derivano da cellule cromaffini extrasurrenaliche e sono associati al sistema nervoso simpatico (sede addominale o toracica) o parasimpatico (localizzati a livello del collo e/o della testa).

Sono descritte forme di paraganglioma/ feocromocitoma a trasmissione familiare causate da mutazioni in 3 geni (SDHB, SDHC, SDHD) che codificano per 3 diverse subunità della Succinato Deidrogenasi, un enzima mitocondriale.

