



**Scheda percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a:**

**Sindrome MEN tipo 2 / RCG162**

(Denominazione/codice di esenzione come da DGR 962/2017 (DPCM del 12 gennaio 2017)

vedi [www.malattierare.toscana.it](http://www.malattierare.toscana.it))

### 1. Definizione

Le sindromi da neoplasie endocrine multiple tipo 2 (MEN2) sono rare patologie neoplastiche ereditarie plurighiandolari. Le sindromi si suddividono in MEN 2A, MEN 2B e carcinoma midollare tiroideo isolato familiare (FMTC). La MEN 2A è caratterizzata dalla presenza di CMT nel 100% dei casi, associato nel 50% circa dei casi a FEO e iperplasia delle paratiroidi nel 10-15% dei casi. Nella MEN 2B, CMT nel 100% dei casi e FEO (45% dei casi) si presentano associati a particolari fenotipi (habitus marfanoide, ganglioneuromatosi del tratto intestinale, neuromi delle mucose). In caso di FMTC, il CMT è l'unica patologia presente in tutti i pazienti affetti. In una minoranza di famiglie con MEN 2A, alcuni pazienti possono presentare l'associazione con la malattia di Hirschsprung o con lichen amiloidosico cutaneo.

### 2. Popolazione a cui rivolgersi (criteri di ingresso)

*Sono i criteri clinici, strumentali o laboratoristici per applicare le procedure diagnostico-terapeutiche previste per arrivare a confermare o escludere la diagnosi. Nella pratica dovrebbero essere le condizioni cliniche in cui applicare il codice di esenzione R99.*

La popolazione target è costituita da pazienti con sospetto di CMT (per riscontro palpatorio/ecografico di nodularità tiroidea, livelli elevati di calcitonina plasmatica), e/o FEO (ipertensione arteriosa resistente alla terapia farmacologica, crisi ipertensive con sintomi associati, rilevazione incidentale di massa surrenalica) e IPP (calcolosi recidivante, riscontro di valori aumentati di calcio ematico e PTH) e da individui con mutazioni nel gene RET.

Il sospetto di MEN2 si pone quando il paziente ha diagnosi di CMT da agobiopsia di nodulo tiroideo o di linfadenopatia del collo o presenta elevati valori di calcitonina (CT) sierica sia basale che dopo test al calcio associata a anamnesi familiare positiva per CMT e/o FEO e/o IPP, oppure con presenza di lesione surrenalica con elevati valori di metanefrine urinarie e plasmatiche con o senza ipertensione e altri sintomi di FEO, oppure associata a ipercalcemia con elevati valori di PTH con o senza litiasi renale e altri segni di IPP. Più raramente il sospetto di MEN2 deriva dalla presenza di CMT associato a particolari segni clinici (habitus marfanoide, neurinomi delle mucose, lichen amiloidosico cutaneo).

Nella maggior parte dei casi i pazienti affetti da MEN2 sono portatori di mutazioni costitutive del protooncogene RET, che quindi vanno ricercate nel paziente affetto (caso indice) e nei familiari di primo grado. Tutti i familiari che risultino portatori della mutazione del gene RET sono sottoposti agli accertamenti necessari per la diagnosi precoce del CMT, del FEO e dell'IPP.

### 3. Criteri diagnostici

*Criteri di diagnosi che si ritiene debbano essere soddisfatti per effettuare un'esenzione per malattia rara*

#### PREMESSA/INTRODUZIONE

Generalmente la prima neoplasia che esordisce è il CMT, per cui il paziente si presenta all'osservazione perché ha notato una tumefazione del collo oppure perché, in occasione di una ecografia eseguita per altri scopi, è stato rilevato un nodulo tiroideo (presentazione legata alla evidenza di massa tumorale). In altri casi i sintomi di presentazione possono essere la diarrea, ipertensione e tachicardia (presentazione legata all'iper-secrezione ormonale). Più raramente, gli accertamenti possono essere richiesti nell'ambito della valutazione di litiasi renale recidivante. Ancora più raramente il sospetto clinico deriva dal riconoscimento di un particolare fenotipo.

Il soggetto può essere sottoposto agli accertamenti diagnostici in quanto presenta la mutazione del gene RET già individuata in un suo familiare.



## ELEMENTI CLINICI

Durante la visita l'anamnesi può mettere in evidenza storia di familiarità per il CMT, FEO o IPP, storia personale di alvo diarroico, di ipertensione arteriosa in particolare parossistica, con o meno cefalea e vampate associate a

sudorazione profusa, e di litiasi renale; all'esame obiettivo la palpazione del collo può rilevare la presenza di nodulo/i tiroidei e di tumefazioni linfonodali cervicali, la pressione arteriosa può essere elevata e associata o meno a tachicardia, possono essere presenti neurinomi mucosi del cavo orale e/o delle palpebre associati o meno a habitus marfanoide, può essere presente lichen amiloidosico cutaneo (caratteristicamente nella regione interscapolare).

## DATI LABORATORISTICI

Diagnostici di CMT sono elevati valori di CT basale (una volta verificate ed escluse altre cause di ipercalcitoninemia, come assunzione di inibitori di pompa protonica, insufficienza renale cronica, altre neoplasie,...) e, in particolare, dopo test al carico di calcio.

oppure elevati valori CT nel liquido di lavaggio di agoaspirato di nodulo tiroideo o di linfadenopatia cervicale.

La diagnosi di IPP si basa sul rilievo di valori elevati di calcemia associati a livelli elevati o inappropriatamente normali di PTH.

Il sospetto di FEO si conferma se il paziente presenta elevati valori di metanefrina e/o normetanefrina sulle urine delle 24 ore.

## ELEMENTI STRUMENTALI

L'esame strumentale principale per la diagnosi di neoplasia tiroidea è l'ecografia del collo con la quale, oltre ai noduli tiroidei, possono essere evidenziate sospette metastasi ai linfonodi loco regionali, sia in fase diagnostica che di follow up; indagini di secondo livello quali la TC e/o la RM possono essere indicate per valutare l'estensione della malattia in fase pre-operatoria e, successivamente, nel follow up in casi selezionati.

La diagnosi citologica si effettua mediante prelievo di cellule con ago sottile (agoaspirato) sia sui noduli tiroidei che sui linfonodi cervicali sospetti; una volta allestito il vetrino con il preparato citologico (oppure metodica thin prep), si effettua il dosaggio della calcitonina su liquido di lavaggio dell'ago.

Dopo la diagnosi biochimica di feocromocitoma, le indagini strumentali indicate per l'individuazione della lesione surrenalica sono rappresentate da TC o RMN con mdc.

Anche nel caso nell'IPP la diagnosi si basa su dati biochimici, mentre le indagini strumentali vengono utilizzate a scopo di localizzazione della paratiroide patologica. Si tratta dell'ecografia del collo e della scintigrafia con Tc-sestamibi, un eventuale approfondimento può essere effettuato tramite l'esecuzione della RMN del collo.

## ELEMENTI GENETICI/BIOLOGIA MOLECOLARE

Da un prelievo di 5 ml di sangue intero si estrae il DNA che viene sottoposto a analisi di sequenza per la ricerca delle mutazioni di RET. L'analisi potrà essere fatta in due *step*: esame "base" per la ricerca delle mutazioni "hot spot" negli esoni 5, 8, 10-11, 13-16 e in caso di assenza di mutazioni in questi esoni e in presenza di forte sospetto che si tratti di un caso da mutazione costitutiva del gene RET analisi di tutti gli altri esoni (e sequenze introniche fiancheggianti). Alternativamente il test potrà prevedere fin da subito l'analisi di mutazioni in tutta la sequenza del gene, in particolare quando si esegua analisi tramite sequenziamento di nuova generazione.

L'esecuzione del test molecolare deve essere preceduta da un incontro di consulenza genetica in cui viene raccolta un'accurata anamnesi oncologica personale e familiare e verificate, per quanto possibile, le diagnosi riferite. Al termine del primo incontro, verrà somministrato e firmato un consenso informato specifico per l'analisi proposta (ricerca delle mutazioni "hot spot" del gene *RET*; analisi completa gene *RET* o ricerca variante familiare nota) ed eseguito il prelievo ematico.

Una volta completata l'indagine molecolare, è indicato eseguire un nuovo incontro di consulenza genetica finalizzato non solo alla spiegazione del risultato dell'indagine eseguita, ma anche alla programmazione della sorveglianza clinico-strumentale adeguata. Nelle realtà dove possibile, è auspicabile che questo secondo incontro sia di tipo multidisciplinare, ovvero preveda il coinvolgimento di più figure specialistiche oltre al medico genetista (endocrinologo e psico-oncologo).



#### ULTERIORI ELEMENTI (NON ESSENZIALI PER LA DIAGNOSI)

Altri esami utili per completare la valutazione del paziente sono:

- dosaggio di CEA (CMT)
- dosaggio dei marcatori di rimodellamento osseo, esecuzione di MOC L/F (IPP)
- dosaggio Cromogranina A, Scintigrafia con MIBG (FEO)

#### CONDIZIONI CLINICHE CORRELATE CON LA PATOLOGIA IN OGGETTO (DA NON CERTIFICARE)

Diarrea secretoria  
Ipertensione  
Osteoporosi  
Litiasi renale

### 4. Criteri terapeutici

#### TERAPIE MEDICHE

##### *PREMESSA/INTRODUZIONE*

Dopo l'intervento di tiroidectomia è necessario intraprendere un'adeguata terapia sostitutiva con levotiroxina per os. Nell'immediato post intervento viene solitamente prescritta una dose di 100 mcg/die da aggiustare poi in base al peso corporeo.

Nei pazienti affetti da carcinoma midollare con malattia metastatica in progressione o sintomatica trova indicazione la terapia con Vandetanib, un inibitore delle tirosin chinasi.

Nel caso di ipoparatiroidismo post chirurgico il paziente necessiterà a vita di terapia sostitutiva con calcio e vitamina D, preferibilmente calcitriolo.

Nei pazienti inoperabili affetti da iperparatiroidismo primitivo il controllo dei livelli della calcemia può essere ottenuto con l'utilizzo di Cinacalcet.

Ladoxazosina, un alfa bloccante selettivo alfa 1 competitivo, è il farmaco necessario nei pazienti affetti da feocromocitoma in preparazione all'intervento chirurgico.

<b>Terapia</b>	<b>Dosaggio da utilizzare</b>	<b>Criteri per iniziare la terapia</b>	<b>Criteri per terminare la terapia</b>
L-tiroxina	1,6 mcg/kg/die (adulto) 2-2,5 mcg/kg/die (bambino)	Ipotiroidismo post chirurgico	Nessuno
Calcitriolo	0,25-1,5 mcg/die	Ipocalcemia post chirurgica	Ipocalcemia transitoria
Calcio	500-3000 mg/die	Ipocalcemia post chirurgica	Ipocalcemia transitoria
Cinacalcet	30-180 mg	Ipercalcemia in pazienti affetti da IPP inoperabili	



Vandetanib	100-300 mg/die	Malattia metastatica in progressione o sintomatica	Eventi avversi e/o inefficacia
Doxazosina	1-16 mg/die	Al momento della diagnosi di FEO	Dopo chirurgia radicale

## INTERVENTI CHIRURGICI

### PREMESSA/INTRODUZIONE

Per il CMT la terapia chirurgica di minima è la tiroidectomia totale associata allo svuotamento linfonodale del comparto centrale tranne nei gene carrier con CT basale <40 pg/ml in cui viene eseguita solo la tiroidectomia totale. In aggiunta, è indicata la linfadenectomia laterocervicale se presenti metastasi a questo livello.

Per il FEO la terapia chirurgica prevede in prima istanza l'asportazione della lesione tramite intervento per via laparoscopica. Solo nei casi di lesioni di grosse dimensioni si può pensare ad un intervento open. Quando possibile è indicato tentare un intervento conservativo (adrenal sparing) al fine di conservare la corticale surrenalica.

Paratiroidectomia subtotale o paratiroidectomia totale con autotrapianto.

<b>Tipo di intervento</b>	<b>Indicazioni</b>
Tiroidectomia totale	CMT
Linfadenectomia	svuotamento linfonodale del comparto centrale tranne nei gene carrier con CT basale <40 pg/ml
Paratiroidectomia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Calcemia superiore di almeno 1 mg/dl al limite massimo dell'intervallo di normalità.</li> <li>• Creatinina clearance (calcolata) &lt; 60 ml/min.</li> <li>• T-score &lt; -2.5 DS a livello di colonna lombare, anca, collo femorale o terzo distale del radio, e/o presenza di pregresse fratture da fragilità. Nelle donne in età premenopausale e negli uomini di età &lt; 50 anni si considera lo Z-score (sempre con il cut-off di -2.5 DS).</li> <li>• Nefrolitiasi.</li> <li>• Età &lt; 50 anni.</li> </ul>
Adrenal sparing	FEO
Surrenectomia	FEO se non possibile intervento conservativo

## PIANO RIABILITATIVO

<b>Tipo intervento</b>	<b>Indicazioni</b>
Logopedia	In caso di lesione ricorrentiale



## 5. Aspetti assistenziali / 6. Controlli/monitoraggio

### ELENCO DEGLI ESAMI/VISITE DA PROPORRE AL PAZIENTE DURANTE IL FOLLOW-UP CLINICO

<b>Esame/procedura</b>	<b>Indicazioni</b>
PTH, calcio, fosforo, calciuria, MOC L/F	Follow up IPP
Calcitonina, CEA, ecografia del collo	Follow up CMT
Metanefrina e normetanefrina urinaria	Follow up FEO

### ELENCO DEGLI SPECIALISTI DA COINVOLGERE

<b>Visita specialistica</b>	<b>Indicazioni</b>
<i>Visita Endocrinologica</i>	<i>Follow up CMT, IPP e FEO</i>

### SVILUPPO DI DATASET MINIMO DI DATI

<b>Dati anamnestici e di base</b>
Iperensione, diarrea, litiasi renale, flushing
<b>Dati legati al singolo controllo clinico</b>
PTH, calcio, fosforo, calciuria, MOC L/F; Calcitonina, CEA, ecografia del collo; Metanefrina e normetanefrina urinaria. Controllo pressorio.



## 7. Algoritmo

