

MEN tipo 1 ed insufficienza renale: una associazione poco conosciuta

C. Molino, F. Fabbian, G. Russo, S. Cantelli, A. Bortot, A. Galdi, L. Catizone

U.O. di Nefrologia e Dialisi, Arcispedale S. Anna, Ferrara

MEN type 1 and chronic renal failure: a rarely reported association

Background. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN 1), or Wermer's syndrome, is a rare autosomal dominant genetic syndrome characterized by tumors or hyperplasia involving the pituitary, parathyroid, and pancreatic islet cells. Association between MEN 1 and nephrocalcinosis is well known, though data published in medical literature regarding Wermer's syndrome and chronic renal failure relation are still rare.

Case. A 70-year-old Caucasian female patient had a history of primitive hyperparathyroidism, prolactinoma, glucagonoma, adrenal adenoma and pulmonary neuroendocrine neoplasia. She presented at our clinic first when she was 62 years old because of hypertension, nephrolithiasis (calcium oxalate) and diabetes mellitus treated with oral agents. During the eight-year follow-up she developed chronic renal failure (serum creatinine 1.8 mg/dL, glomerular clearance 35 mL/min) and partial thrombosis of abdominal aortic wall.

Conclusions. Although the association between renal failure and MEN 1 is rarely reported, patients affected by Wermer's syndrome have several risk factors of decreasing renal function such as hypertension, nephrolithiasis and diabetes mellitus. Moreover, hyperparathyroidism in MEN 1 is clinically similar to the kidney failure condition; indeed, diffuse hyperplasia of more than one gland is common. Vitamin D should not be administered to these patients. Nephrologists should be involved in MEN 1 follow-up, with the aim to prevent kidney failure development by correcting risk factors. (*G Ital Nefrol* 2007; 24: 79-82)

KEY WORDS: Chronic kidney disease, MEN 1, Multiple endocrine neoplasia type 1

PAROLE CHIAVE: Insufficienza renale, MEN 1, Nefropatie, Neoplasia endocrina multipla tipo 1

Introduzione

La MEN 1 o Sindrome di Wermer è una sindrome rara ereditata con una modalità di tipo autosomico dominante, dovuta ad una mutazione di un gene localizzato nel cromosoma 11 (q13) deputato alla sintesi di menina, una proteina nucleare che interagisce con fattori trascrizionali (1). Da un punto di vista clinico questa sindrome è caratterizzata da iperparatiroidismo, adenomi o carcinomi delle cellule delle isole pancreatiche ed iperplasia o adenomi ipofisari (2). I soggetti che ereditano il gene responsabile della MEN 1 sviluppano nella quasi totalità iperparatiroidismo, l'80% tumori delle isole pancreatiche e il 50% tumori dell'ipofisi (3). Rari sono i casi clinici riportati in letteratura riguardanti la relazione tra MEN 1 ed insufficienza renale (4, 5). Di seguito riportiamo il caso di una paziente affetta da MEN di tipo 1 e giunta alla nostra osservazione per insufficienza renale.

Caso clinico

Una donna di 70 anni è stata inviata, otto anni fa, al nostro ambulatorio per ipertensione arteriosa. Il suo peso era 76 Kg e l'altezza 160 cm. Un fratello ed un nipote erano affetti da iperparatiroidismo primitivo, inoltre il nipote era stato sottoposto ad intervento di asportazione di adenoma ipofisario ACTH-secernente. Uno zio materno era deceduto per neoplasia pancreatica non meglio precisata.

La paziente aveva portato a termine sei gravidanze ed un figlio era deceduto per neoplasia neuroendocrina del polmone.

Dall'età di 14 anni si sono susseguiti diversi episodi di coliche renali a sinistra, a 27 anni fu sottoposta ad intervento di pielolitomia per litiasi renale (*ossalato di calcio*), mentre a 30 anni fu colecistectomizzata. A 40 anni veniva avviata terapia ormonale sostitutiva tiroidea per ipotiroidismo primitivo secondario a tiroidite. All'età di 50

anni fu ricoverata in endocrinologia per iperparatiroidismo e fu diagnosticata una MEN 1. Il valore di paratormone intatto (PTH) era di 1208 pg/mL. La paziente fu sottoposta ad intervento di emitiroidectomia sinistra e consensuale asportazione di un adenoma a cellule principali. Lo stesso anno fu riscontrata ipertensione arteriosa sisto-diastolica (180/90 mmHg), poco sensibile alla terapia medica (beta-bloccanti, vasodilatatori periferici e clonidina). A 63 anni ebbe una recidiva di iperparatiroidismo da iperplasia del tessuto ghiandolare residuo, per cui fu effettuata paratiroidectomia destra. Nello stesso periodo, la paziente è stata sottoposta ad intervento di asportazione di glucagonoma e di prolattinoma ipofisario. Ad un controllo TC, eseguito cinque anni dopo, veniva dimostrata iperplasia surrenalica bilaterale e la corticale del rene sinistro appariva assottigliata. Il rene destro non dimostrava alterazioni di rilievo e la funzionalità renale era normale.

A 65 anni sviluppò un diabete mellito di tipo 2 che fu trattato con dieta e metformina. Due anni dopo, in occasione di un ricovero per addominalgie, fu evidenziato un quadro di insufficienza renale con creatininemia di 1.8 mg/dL (GFR 35 mL/min) (6) ed azotemia di 118 mg/dL. Il PTH era 510 pg/mL. Per tale insufficienza renale la paziente fu nuovamente inviata presso il nostro ambulatorio; all'esame obiettivo emergevano lievi edemi declivi, epatomegalia ed un soffio periombelicale sinistro, persistevano inoltre valori elevati di pressione arteriosa (160/90 mmHg), nonostante la terapia con sartani, diuretici e clonidina. Un ulteriore controllo TC dell'addome fece emergere una parziale trombosi parietale dell'aorta sottorenale ed un adenoma surrenalico sinistro.

Ai successivi controlli nefrologici la funzionalità renale si è mantenuta stabile con valori di azotemia e creatinina attorno a 60 e 1.7-1.8 mg/dL rispettivamente, la calcemia era 2.5-2.6 mmol/L. Erano inoltre presenti una microalbuminuria ed anemia normocromica normocitica (Hb 11.0 g/dL ed MCV 89 fL). I valori pressori, in seguito alla prescrizione di calcio-antagonisti diidropiridinici, si ridussero su valori di 140/80 mmHg.

Nel mese di marzo 2005 veniva diagnosticata una neof ormazione neuroendocrina localizzata al polmone destro.

L'ultimo controllo nefrologico del mese di marzo 2006 confermava la presenza di un quadro clinico-laboratoristico sostanzialmente invariato rispetto ai precedenti.

Discussione

Anche se esordita in una età più avanzata rispetto a quella tipica, la paziente presentava un quadro clinico ed un decorso tipici della MEN 1, caratterizzato da iperparatiroidismo primitivo, adenoma ipofisario (prolattinoma), neoplasia neuroendocrina del pancreas (glucagonoma) e complicato successivamente da neoplasia neuroendocrina polmonare. L'iperparatiroidismo è la mani-

festazione più comune (2-5, 7), mentre la percentuale degli adenomi ipofisari, se ricercata clinicamente, è del 10-20%, ma sale al 48 % quando si utilizzano metodiche strumentali quali la RM e la CT; il più rappresentato è il prolattinoma, in misura minore si riscontrano adenomi GH-producenti, ACTH-producenti e tumori clinicamente non funzionanti (8). I tumori delle isole pancreatiche e delle cellule neuroendocrine intestinali si manifestano clinicamente in un terzo dei pazienti, mentre quelli asintomatici ne coinvolgono una percentuale maggiore (9); i principali sono, in ordine decrescente di frequenza: il gastrinoma, l'insulinoma, il VIPoma ed il glucagonoma. Tali tumori vanno sorvegliati attentamente e trattati aggressivamente, perchè riducono drasticamente l'aspettanza di vita dei pazienti. I tumori polmonari e mediastinici, come altri tumori raramente associati alla MEN 1, coinvolgono nel loro insieme il 5% dei pazienti, il carcinoma timico è tipico degli uomini fumatori, mentre nelle donne prevale il carcinoma bronchiale (10).

L'associazione MEN 1 ed insufficienza renale non pare invece essere frequente anche se nel quadro clinico della Sindrome di Wermer i fattori di rischio per nefropatia sono numerosi.

La paziente da noi riportata, infatti, presentava una nefropatia fin dalla giovane età e gli effetti della nefrolitiasi sulla struttura anatomica renale furono dimostrati dalla presenza di un rene sinistro ridotto di volume con corticale assottigliata. La nefrolitiasi, legata all'iperproduzione di paratormone, è la manifestazione più precoce del danno renale. Il 7% dei pazienti portatori di nefrolitiasi è anche affetto da iperparatiroidismo per cui le Linee Guida della Società Italiana di Nefrologia suggeriscono di dosare i livelli ematici di PTH in caso di litiasi calcica. Lo sviluppo di nefrolitiasi nei pazienti affetti da iperparatiroidismo è giustificato dagli elevati livelli plasmatici di calcio, PTH e vitamina D e dalla elevata escrezione urinaria di ossalato, idrossiprolina e calcio (11, 12). Gli *odds ratio* legati alla ipercalcemia ed alla iperossaluria sono risultati rispettivamente di 4 e 7, mentre la loro coesistenza incrementa il valore del rischio a 33.5 (12). Nel 77% dei casi di MEN 1 la colica renale e la infezione delle vie urinarie rappresentano i sintomi di esordio della sindrome. L'iperplasia delle ghiandole paratiroidiche è la più comune causa di iperparatiroidismo nella MEN 1, anche se non è infrequente il riscontro di adenomi, specie nei soggetti con età più avanzata. L'insorgenza di iperparatiroidismo nella quinta decade coinvolge il 10% dei soggetti affetti da MEN 1 (2).

Nel caso da noi considerato è comparso prima un adenoma, successivamente una iperplasia. Quanto abbia contribuito il *deficit* funzionale renale allo sviluppo della iperplasia paratiroidica è difficile da definire. Risulta infatti difficile distinguere le due forme di iperparatiroidismo dal momento che entrambe si manifestano con un coinvolgimento plurighiandolare. La distinzione è comunque impor-

tante, per ciò che concerne il trattamento, poiché la vitamina D, farmaco indicato in caso di iperparatiroidismo secondario ad insufficienza renale (13), risulta invece controindicato nell'iperparatiroidismo primitivo ove può causare pericolose ipercalcemie (4). A ciò si aggiunge l'azione di altri fattori nefrolesivi come l'ipertensione arteriosa ed il diabete mellito. L'ipertensione arteriosa è legata all'attività degli ormoni sodio-ritentivi e vasoattivi. Inoltre l'iperparatiroidismo e la conseguente ipercalcemia sono causa di vasocostrizione e possono quindi contribuire allo stato ipertensivo, sostenuto anche dal danno renale parenchimale, una volta instauratosi. Nel caso che abbiamo esaminato si è sovrapposto un danno ischemico vascolare, dimostrato dalla trombosi parietale dell'aorta addominale evidenziato dalla TC.

In letteratura esistono pochi lavori riguardanti il rapporto fra MEN 1 e sviluppo di insufficienza renale. Fino ad ora i più attenti si sono dimostrati gli urologi, dal momento che la nefrolitiasi rappresenta la sintomatologia di esordio nei pazienti affetti da MEN 1 (5). In realtà i pazienti affetti da MEN 1 dovrebbero essere precocemente ed attentamente sorvegliati dalla specialista nefrologo, che ha il compito di agire sia sui fattori di rischio che sulla progressione della insufficienza renale.

Test di verifica

1) Quali organi sono maggiormente coinvolti nelle neoplasie della MEN 1?

- Surrene
- Ipofisi
- Tiroide
- Intestino tenue
- Ipofisi, Isole pancreatiche e Paratiroidi

2) Quali fattori nefrolesivi possono essere presenti nella MEN 1:

- Nefrolitiasi
- Nefrocalinosi
- Ipertensione arteriosa
- Diabete mellito
- Tutte le precedenti

3) Il quadro morfologico di più frequente riscontro nell'iperparatiroidismo della MEN 1 è:

- Carcinoma
- Adenoma
- Iperplasia
- Tutte le precedenti
- Nessuna delle precedenti

4) Qual è la sintomatologia di esordio della MEN 1?

- Cushing
- Acromegalia
- Diabete mellito
- Colica renale
- Diarrea

5) Il trattamento con vitamina D dell'iperparatiroidismo primitivo della MEN 1 è:

- Consigliato come unico trattamento
- Consigliato in associazione ad altri trattamenti
- Controindicato
- Più efficace per via endovenosa
- Più efficace per via orale

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

Riassunto

Background. La neoplasia endocrina multipla tipo 1 (MEN 1) è una sindrome rara ereditata con modalità autosomica dominante. Tale sindrome è caratterizzata da iperplasia e/o neoplasie localizzate principalmente a livello delle paratiroidi, dell'adenoipofisi e delle isole pancreatiche. In letteratura rari sono i casi che descrivono l'associazione tra MEN di tipo 1 e nefropatia.

Caso clinico. Riportiamo il caso di una paziente di 70 anni, affetta da MEN di tipo 1 che era risultata essere stata affetta da iperparatiroidismo primitivo, glucagonoma, prolattinoma, adenoma surrenalico e riscontro di neoformazione neuroendocrina polmonare. La paziente giunse la prima volta alla nostra osservazione all'età di 62 anni per ipertensione arteriosa, litiasi renale (calcoli di ossalato di calcio) e diabete mellito in trattamento con ipoglicemizzanti orali. Durante gli 8 anni di *follow-up* abbiamo evidenziato la comparsa di insufficienza renale (creatinina 1.8 mg/dL e GFR 35 mL/min) associata a parziale trombosi parietale della aorta sotto-renale.

Conclusioni. L'associazione tra MEN di tipo 1 e deficit di funzione renale viene descritta come rara, anche se, come nel caso della nostra paziente, i fattori nefrolesivi sono numerosi. Tali fattori comprendono l'ipertensione arteriosa, la nefrolitiasi legata all'iperparatiroidismo ed anche il diabete mellito. La distinzione tra iperparatiroidismo primitivo e secondario ad insufficienza renale, di difficile definizione in quanto il coinvolgimento è plurighiandolare in entrambi i casi, è importante poiché la vitamina D è controindicata nelle forme primitive. Compito del nefrologo nel riguardo dei pazienti affetti da MEN di tipo 1 è quello di ricercare e correggere i fattori favorevoli l'insorgenza e la progressione della nefropatia.

Indirizzo degli Autori:
Dr. Fabio Fabbian
U.O. di Nefrologia e Dialisi
Arcispedale S. Anna
Corso Giovecca, 203
44100 Ferrara
e-mail: f.fabbian@ospfe.it

Bibliografia

1. Karges W, Jostarndt K, Maier S, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN 1) gene mutations in a subset of patients with sporadic and familial primary hyperparathyroidism target the coding sequence but spare the promoter region. *J Endocrinol* 2000; 166: 1-9.
2. Schussheim DH, Skarulis MC, Agarwal SK, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1: new clinical and basic findings. *Trends Endocrinol Metab* 2001; 12: 173-8.
3. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5658-71.
4. Suzuki H, Katoh T, Sakuma Y, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 in end-stage renal failure. *Clin Exp Nephrol* 2004; 8: 380-3.
5. Christopoulos C, Antoniou N, Thempeyioti A, Calender A, Economopoulos P. Familial multiple endocrine neoplasia type I: the urologist is first on the scene. *BJU Int* 2005; 96: 884-7.
6. de Jong PE, Gansevoort RT. Screening techniques for detecting chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005; 14: 567-72.
7. Stratakis CA. Clinical genetics of multiple endocrine neoplasias, Carney complex and related syndromes. *J Endocrinol Invest* 2001; 24: 370-83.
8. Burgess JR, Shepherd JJ, Parameswaran V, Hoffman L, Greenaway TM. Spectrum of pituitary disease in multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN 1): clinical, biochemical, and radiological features of pituitary disease in a large MEN 1 kindred. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2642-6.
9. Wamsteker EJ, Gauger PG, Thompson NW, Scheiman JM. EUS detection of pancreatic endocrine tumors in asymptomatic patients with type 1 multiple endocrine neoplasia. *Gastrointest Endosc* 2003; 58: 531-5.
10. Teh BT, McArdle J, Chan SP, et al. Clinicopathologic studies of thymic carcinoids in multiple endocrine neoplasia type 1. *Medicine (Baltimore)*. 1997; 76: 21-9.
11. Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, et al. Nephrolithiasis and bone involvement in primary hyperparathyroidism. *Am J Med* 1990; 89: 327-34.
12. Corbetta S, Baccarelli A, Aroldi A, et al. Risk factors associated to kidney stones in primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest* 2005; 28: 122-8.
13. Slatoposky E, Weerts C, Thielan J, Horst R, Harter H, Martin KJ. Marked suppression of secondary hyperparathyroidism by intravenous administration of 1.25-dihydroxy-cholecalciferol in uremic patients. *J Clin Invest* 1984; 74: 2136-43.