

SINDROMI POLIENDOCRINE NEOPLASTICHE E RENE

Nadia Cremonini

U.O.C. di Endocrinologia, Ospedale Maggiore-Bellaria, Azienda USL, Bologna

Neoplastic polyendocrine syndromes and the kidney

Some neoplastic polyendocrine syndromes may affect the kidney. These include multiple endocrine neoplasia type 1 and 2 (MEN 1, MEN 2) as well as mixed syndromes characterized by endocrine and non-endocrine diseases. Kidney involvement may be related to secondary systemic hypertension or diabetes mellitus, direct hormonal effects, and benign or malignant kidney tumors or kidney malformations (very rare). Neoplastic polyendocrine syndromes are rare and it is important that the endocrinologist knows the possible renal complications or associated diseases for correct screening, and that the nephrologist is aware of the need for endocrinological assessment in young hypertensive patients who are resistant to therapy, hypertensive patients with adrenal lesions, and patients with hypercalciuria or renal calculi, especially at a young age.

Conflict of interest: None

KEY WORDS:

MEN 1,
MEN 2,
Mixed
syndromes,
Kidney

PAROLE CHIAVE:

MEN 1,
MEN 2,
Sindromi miste,
Rene

✉ Indirizzo dell'Autore:

Dr.ssa Nadia Cremonini
Largo B. Nigrisoli 2
40133 Bologna
e-mail: ncremonini@alinet.it
nadia.cremonini@ausl.bo.it

INTRODUZIONE

Le sindromi poliendocrine che possono avere ripercussioni sul rene comprendono le neoplasie endocrine multiple (MEN 1, MEN 2) e le sindromi miste che includono patologie endocrine, ma sono caratterizzate da malattie non endocrine come manifestazioni cliniche predominanti (sindrome di von Hippel-Lindau, Neurofibromatosi tipo 1, Complesso di Carney, Sindrome di McCune-Albright).

Tali sindromi possono interessare il rene con vari meccanismi:

- le sindromi comprendono patologie che causano ipertensione arteriosa e/o diabete mellito;
- le sindromi comprendono neoplasie che secernono in eccesso ormoni o fattori con azioni specifiche sul rene;
- le sindromi si associano a neoplasie benigne o maligne del rene;
- le sindromi possono associarsi a malformazioni renali (condizione molto rara).

Le MEN sono sindromi ereditarie rare, costituite da neoplasie in almeno due tessuti endocrini, e si presentano in più membri di una famiglia.

MEN 1

È la MEN più frequente, con prevalenza di 1-20 per 100000 persone nella popolazione generale, trasmessa con carattere autosomico dominante, ad elevata penetranza (prossima al 100% entro i 50 anni di età) ed ampia variabilità clinica sia intra- sia inter-familiare. Un genitore affetto da MEN 1 ha il 50% di possibilità di trasmettere la sindrome ad ogni figlio; ogni nuovo caso di MEN 1, in assenza di familiarità, può essere un caso sporadico, ma può anche rappresentare il primo membro di una nuova famiglia MEN 1.

Nei pazienti affetti da MEN 1 sono state riscontrate molte neoplasie endocrine (adenomi e iperplasia delle paratiroidi, tumori entero-pancreatici, tumori neuroendocrini dei *foregut*, adenomi ipofisari, adenomi del corticosurrene non funzionanti) e non endocrine (lipoma, angioma del volto, collagenoma, leiomioma, meningioma, ependimoma), associate in modo variabile (1). Le patologie che possono comportare un interessamento renale sono l'iperparatiroidismo primario (IPTP), l'acromegalia (da adenoma ipofisario GH-secernente o GH-PRL-secernente) e la malattia di Cushing (da adenoma ipofisario ACTH-secernente); rarissima l'associa-

zione con feocromocitoma. L'IPTP è la principale endocrinopatia associata a MEN 1, con una penetranza di circa il 100% entro i 50 anni di età; esso insorge precocemente a 20-25 anni (ma sono stati segnalati anche casi in età infantile), quindi circa 30 anni prima rispetto alle forme sporadiche (1). Poiché già trattata in precedenti relazioni non verrà qui ripresa l'azione di paratormone (PTH) (e di catecolamine) sul rene.

Gli effetti dell'eccesso cronico di GH che coinvolgono il rene sono l'ipertensione arteriosa, il diabete mellito, la nefromegalia, l'iperparatiroidismo.

L'ipertensione arteriosa è presente in circa il 50% degli acromegalici con malattia attiva, e nella metà di questi pazienti vi è disfunzione del ventricolo sinistro del cuore; la patologia cardiovascolare è responsabile di circa il 60% dei decessi degli acromegalici.

Se da tempo è noto l'effetto anti-natriuretico dell'ormone della crescita (negli acromegalici si instaura espansione non solo del volume plasmatici, con ruolo fisiopatologico per l'ipertensione arteriosa, ma anche espansione del volume extracellulare con edema dei tessuti molli), i meccanismi molecolari attraverso i quali il GH regola l'omeostasi di acqua e sodio sono ancora poco noti.

Di particolare interesse è un lavoro sperimentale di un gruppo Francese pubblicato nel 2008; mediante studi su ratti GC cronicamente esposti ad elevati livelli di GH e studi *in vitro*, gli Autori sono giunti a proporre un meccanismo patogenetico: l'eccesso di GH/IGF-1, per azione diretta e combinata di entrambi a livello delle cellule del dotto collettore (mediata dai recettori per GH e per IGF-1), comporta aumentata attività Na-K-ATPasi e alterata maturazione delle subunità α e γ del canale epiteliale del sodio, con conseguente incremento di riassorbimento transepiteliale di sodio (2).

Il GH è un potente antagonista degli effetti di insulina a livello epatico e dei tessuti periferici: come conseguenza si può sviluppare insulino-resistenza, ridotta tolleranza glucidica in un'elevata percentuale dei pazienti, mentre il diabete mellito è riscontrato nel 20% degli acromegalici.

Il GH stimola anche l'attività di 1 α -OH-lasi a livello renale, con conseguente incremento di livelli plasmatici di 1.25 diidrossicolecalciferolo (ma con PTH normale, a meno che non coesista iperparatiroidismo), aumentato assorbimento di calcio a livello intestinale e iperparatiroidismo. L'urolitiasi è presente nel 6-25% dei pazienti acromegalici.

Va infine ricordato che il GH è metabolizzato a livello renale, pertanto nei pazienti con insufficienza renale cronica i livelli plasmatici dell'ormone sono elevati.

Nei pazienti con MEN 1 che presentano malattia di Cushing da adenoma ipofisario ACTH-secrente, gli effetti dell'ipercortisolismo cronico che possono coinvolgere il rene sono:

- a) l'ipertensione arteriosa, che si manifesta nel 75-85% dei pazienti;
- b) il diabete mellito che si riscontra nel 10-15% dei pazienti, solitamente quando coesiste una familiarità per la condizione, mentre la condizione di ridotta tolleranza glucidica e insulino-resistenza è frequente per gli effetti del cortisolo sulla gluconeogenesi;
- c) l'iperparatiroidismo, conseguente ad aumentato riassorbimento osseo e frequentemente osservata, mentre la litiasi renale è diagnosticata nel 15-19% dei pazienti.

Recente è la descrizione di aumentata incidenza di angiomiolipoma renale nei pazienti con MEN 1 (3).

MEN2

Le MEN 2 si differenziano dalla MEN 1 per vari aspetti: 1) lo spettro clinico degli organi interessati comprende solo tiroide con sviluppo di iperplasia delle cellule C parafollicolari e carcinoma midollare della tiroide, i surreni con sviluppo di feocromocitoma, e le paratiroidi con l'iperparatiroidismo primario da iperplasia e/o adenoma delle paratiroidi; 2) l'iperplasia precede lo sviluppo di neoplasia, sia benigna che maligna; 3) la sindrome è determinata da una mutazione germinale attivante di un gene che codifica per un recettore ad attività tirosina-kinasica, RET (**RE**arranged **during Transfection**).

L'individuazione di mutazioni del proto-oncogene RET responsabili della sindrome e la sua applicazione nella pratica clinica è di fondamentale importanza in quanto permette di stabilire la mutazione genetica dei soggetti affetti dalla sindrome, di sottoporre a *screening* genetico i familiari, e una volta individuati i portatori della mutazione, di trattarli con tiroidectomia totale profilattica, riducendo in modo sensibile la mortalità legata al carcinoma midollare della tiroide, e inoltre ha stimolato la ricerca rivolta a sintetizzare molecole inibenti RET (sono in corso *trial* clinici).

Si tratta di sindromi rare, con prevalenza stimata di 2.5/100.000 persone nella popolazione generale, a trasmissione: autosomica dominante.

A differenza della MEN 1, nei sottotipi di MEN 2 vi è una elevata correlazione genotipo/fenotipo: il tipo di mutazione RET ci indica non solo il comportamento biologico del carcinoma midollare della tiroide (aggressività, età di insorgenza) ma anche la possibile associazione con feocromocitoma e IPTP; per esempio la mutazione del codone 634, esone 11, è più frequentemente associata a feocromocitoma e IPTP (1).

Nella Tabella I vengono riportate le caratteristiche cliniche delle MEN 2.

Nelle MEN 2A e 2B il feocromocitoma è più comu-

TABELLA I - MANIFESTAZIONI CLINICHE E LORO PREVALENZA DELLE SINDROMI MEN 2

Sindrome	Frequenza	Caratteri clinici
MEN 2A	(~60%)	Carcinoma midollare della tiroide (MTC) (~100%) Feocromocitoma (~50%) Iperparatiroidismo (20-30%) Varianti: - con lichen cutaneo amiloidosico (lesione cutanea pruriginosa, spesso iperpigmentata, a livello interscapolare); - con malattia di Hirschsprung (anomalo rilassamento del colon per assenza di specifici gangli del colon)
MTC familiare (FMTC)	(~35-40%)	MTC (100%) Variante: - con malattia di Hirschsprung
MEN 2B	(~5-10%)	MTC (100%) Feocromocitoma (~50%) Habitus marfanoide, neuromi mucosi, ganglioneuromatosi tratto gastro-enterico, ipertrofia dei nervi corneali

nemente bilaterale (50-80% dei casi), multicentrico ed associato ad iperplasia midollare extra-tumorale. Le forme maligne o extrasurrenaliche sono rare (<5%), in genere riscontrate nelle neoplasie di grandi dimensioni. Il 50% dei pazienti con presentazione di feocromocitoma monolaterale nei successivi 8-10 anni sviluppa la patologia nel surrene contro-laterale.

Durante lo sviluppo fetale umano il recettore della tirosina-kinasi codificato dal proto-oncogene RET è espresso anche nel rene e la sua espressione coincide con lo stadio di morfogenesi renale in cui il gettone ureterale va incontro a rapida ramificazione (4): sulla scorta di rare osservazioni di malformazioni renale in soggetti MEN 2 ci si può chiedere se in questi pazienti può essere utile effettuare un controllo ecografico per rilevare eventuali malformazioni congenite renali (5).

SINDROME DI VON HIPPEL-LINDAU (VHL)

Si tratta di una sindrome neoplastica ereditaria, autosomica dominante, determinata da mutazione del gene VHL (oncosoppressore che codifica per due proteine), con prevalenza nella popolazione generale variabile da 1:36.000 a 1:85.000, e caratterizzata dalla predisposizione a sviluppare tumori altamente vascolarizzati: emangioblastoma del sistema nervoso centrale, emangioblastoma della retina, carcinoma renale a cellule chiare (età media alla diagnosi 35-40 anni), feocromocitoma, neoplasia insulare del pancreas, tumori del sacco endolinfatico, cistoadenomi del

rene, del pancreas, dell'epididimo.

Solo la VHL tipo 2 comprende feocromocitoma, in tutti e tre i sottotipi: A) emangioblastomi di retina e SNC, feocromocitoma, tumori endolinfatici, cistoadenomi di epididimo; B) carcinoma e cisti renale, emangioblastomi di retina e SNC, neoplasie e cisti pancreatiche, feocromocitoma, tumori endolinfatici, cistoadenomi di epididimo; C) feocromocitoma solo. Il rischio di sviluppare il feocromocitoma è del 10-25%.

Il carcinoma renale insorge nel 25-45% dei pazienti VHL, è una delle principali cause di decesso, e può essere multifocale e bilaterale.

NEUROFIBROMATOSI TIPO 1 (NF1)

La NF1 è una sindrome genetica autosomica dominante, frequente (prevalenza di 1/3000-4000 persone), con penetranza quasi completa all'età di 5 anni e dovuta a mutazione del gene NF1, che codifica per l'oncosoppressore neurofibromina.

La diagnosi è clinica e si basa sul rilievo di neurofibromi cute e mucose (>2), pigmentazione cutanea "caffè e latte" (>6); altre patologie associate comprendono: glioma del nervo ottico e altri tumori del SNC, noduli di Lisch all'iride (amartomi), lesioni scheletriche, tumori stromali e neuroendocrini del tratto gastro-enterico, feocromocitoma.

Per i pazienti con NF1 il rischio di sviluppare un feocromocitoma è <5%, ma in presenza di ipertensione arteriosa la prevalenza aumenta fino al 20-50%.

TABELLA II - CRITERI PER LA DIAGNOSI DI COMPLESSO DI CARNEY

Criteri maggiori	<p>Lentiggini a distribuzione tipica: labbra, congiuntive, palpebre, mucosa vaginale e peniena</p> <p>Mixoma (cutaneo e mucoso)</p> <p>Mixoma cardiaco</p> <p>Mixomatosi della mammella</p> <p>PPNAD*</p> <p>Acromegalia (adenoma ipofisario GH-secerente)</p> <p>Tumore testicolare a cellule di Sertoli, con tipiche calcificazioni</p> <p>Carcinoma differenziato della tiroide o gozzo multinodulare</p> <p>Schwannoma melanotico psammomatoso</p> <p>Nevi blu, nevi blu epitelioidi</p> <p>Adenoma duttale della mammella (multiplo)</p> <p>Osteocondromixoma</p>
Criteri supplementari	<p>Un parente di primo grado affetto dalla sindrome</p> <p>Mutazione inattivante del gene <i>PRKARIA</i></p>

*PPNAD: sindrome di Cushing ACTH-indipendente da iperplasia nodulare pigmentata dei surreni

L'incidenza dell'ipertensione arteriosa nella NF1 è di circa l'1%, e le cause annoverano oltre il feocromocitoma, la coartazione dell'aorta e la stenosi dell'arteria renale (RAS).

La RAS è la causa più comune di ipertensione nei pazienti più giovani (7 volte più frequente rispetto al feocromocitoma), e oltre il 50% delle RAS sono localizzate all'origine dell'arteria renale (6).

COMPLESSO DI CARNEY

Descritta per la prima volta nel 1985 (7), è una rarissima sindrome neoplastica familiare, autosomica dominante, ad estrema eterogeneità clinica (Tab. II), caratterizzata da lesioni pigmentate cutanee e tumori che coinvolgono organi endocrini e non endocrini: mixoma cardiaco e cutaneo, tumori endocrini multipli (ipofisi, tiroide, ovaio, testicolo, sindrome di Cushing ACTH-indipendente da iperplasia surrenalica nodulare pigmentata - PPNAD, e meno frequentemente schwannoma, adenoma duttale della mammella e raramente osteocondromixoma) (8).

SINDROME DI McCUNE-ALBRIGHT (MAS)

La MAS è una malattia rara, con prevalenza stimata tra 1/100.000 e 1/1.000.000 di persone. In origine (1936-1937) la MAS venne definita come la triade "displasia fibrosa poliostotica, pigmentazione cutanea 'caffè e latte' e pubertà precoce", successivamente sono state rilevate altre endocrinopatie, quali ipertiroidismo, eccesso di GH, sindrome di Cushing da iperplasia surrenalica nodulare multipla (ACTH-indipendente), IPTP (raro), iperfosfatemia.

Nei pazienti con MAS le ripercussioni sul rene dipendono dall'espressione clinica di acromegalia o di sindrome di Cushing e dall'iperfosfatemia.

Le lesioni ossee della MAS producono in eccesso la *Fosfatoina (Fibroblast Growth Factor 23 - FGF23)*, fattore di crescita dei fibroblasti che inibisce il riassorbimento di fosfati nel tubulo renale, e induce riduzione di 1.25-(OH)₂-D₃; lo step successivo è un'aumentata escrezione urinaria di fosfati che si osserva nel 50% dei pazienti, mentre solo il 18% circa dei pazienti sviluppa rachitismo o osteomalacia ipofosfatemici (il trattamento si fonda su fosfati e vitamina D).

La MAS è causata da *mutazioni somatiche* del gene *GNAS*, in particolare mutazioni della subunità q della proteina stimolante G, G_{sq}, proteina che regola cAMP; l'estensione della malattia dipende dalla proliferazione, migrazione e sopravvivenza della cellula mutata durante lo sviluppo embrionale e quindi potremmo avere diverse combinazioni di interessamento scheletrico monosegmentale o plurimo e delle ghiandole endocrine (9).

Come messaggio riassuntivo di pratica clinica possiamo sottolineare che le sindromi poliendocrine neoplastiche sono entità cliniche rare ed è importante per l'endocrinologo conoscere bene la complessità di queste patologie non solo per l'aspetto endocrinologico ma, rimanendo in tema nefrologico, anche per effettuare una valutazione della funzione renale per gli aspetti specifici (tubulopatie, ecc.) e per lo screening in particolare delle neoplasie renali maligne che possono fare parte di alcune sindromi.

D'altro canto, per il nefrologo, in particolare in presenza di ipertensione arteriosa nel giovane, con caratteri clinici peculiari, resistente alla terapia, in presenza di lesioni surrenaliche, familiarità o fenotipo specifico, e in presenza di ipercalcemia e/o litiasi specie in soggetti giovani, è bene considerare una valutazione endocrinologica.

Un atteggiamento clinico attento e di collaborazione tra specialisti permette una diagnosi più precoce di patologie rare, e in alcuni casi con prognosi severa.

RIASSUNTO

Alcune sindromi poliendocrine neoplastiche possono interessare il rene: la neoplasia endocrina multipla tipo 1 (MEN 1), la neoplasia endocrina multipla tipo 2 (MEN 2), le sindromi miste, caratterizzate da associazione di patologie endocrine e non.

L'interessamento renale avviene con diversi meccanismi, quali l'ipertensione o il diabete mellito secondari alle patologie di base, l'azione diretta di alcuni ormoni, l'associazione a tumori renali benigni o maligni, o a malformazioni renali (molto rara).

Le sindromi poliendocrine neoplastiche sono patologie rare ed è pertanto molto importante che l'endocrinologo conosca le potenziali complicanze o patologie renali associate, e che il nefrologo consideri una valutazione endocrinologica nei pazienti ipertesi, se non responsivi al trattamento, giovani o con lesione surrenalica, e nei pazienti con ipercalciuria, o litiasi renale, soprattutto se giovani.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

L'Autore dichiara di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. 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.
2. Kamenicky P, Viengchareun S, Blanchard A, et al. Epithelial sodium channel is a key mediator of growth hormone-induced sodium retention in acromegaly. *Endocrinology* 2008; 149: 3294-305.
3. Doherty GM. Multiple endocrine neoplasia type 1. *J Surg Oncol* 2005; 89: 143-50.
4. Ivanchuk SM, Eng C, Cavenee WK, Mulligan LM. The expression of RET and its multiple splice forms in developing human kidney. *Oncogene* 1997; 14: 1811-8.
5. Loré F, Talidis F, Di Cirano G, Renieri A. Multiple endocrine neoplasia type 2 syndromes may be associated with renal malformations. *J Intern Med* 2001; 250: 37-42.
6. Booth C, Preston R, Clark G, Reidy J. Management of renal vascular disease in neurofibromatosis type 1 and the role of percutaneous transluminal angioplasty. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1235-40.
7. Carney JA, Gordon H, Carpenter PC, Shenoy BV, Go VL. The complex of myxomas, spotty pigmentation, and endocrine overactivity. *Medicine (Baltimore)* 1985; 64: 270-83.
8. Boikos SA, Stratakis CA. Carney complex: the first 20 years. *Curr Opin Oncol* 2007; 19: 24-9.
9. Dumitrescu CE, Collins MT. McCune-Albright syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2008; 3: 12.