

Άτυπο καρκινοειδές πνεύμονα σε γυναίκα 63 ετών με ιστορικό υπερπαραθυροειδισμού και μετάλλαξη MEN1

Ευαγγέλου Γεώργιος¹, Γραμμουστιάνου Μαίρη¹, Κωνσταντοπούλου Ειρήνη², Ασημακοπούλου Αθηνά¹ , Βαμβακάρης Ιωάννης¹ , Κουνάδης Γεώργος¹, Πανταζόπουλος Κοσμάς¹ , Αναγνωστάκης Μάξιμος¹, Τσάμης Ιωάννης¹, Συρίγος Κωνσταντίνος¹

¹ ΕΚΠΑ ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΟ ΤΜΗΜΑ Γ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗΣ ΑΘΗΝΩΝ, ΓΝΝΘΑ ΣΩΤΗΡΙΑ, ²ΕΜΔ ΕΚΕΦΕ ‘ΔΗΜΟΚΡΙΤΟΣ’

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Το MEN1 σύνδρομο είναι ένα σπάνιο κληρονομικό σύνδρομο που σχετίζεται με την ανάπτυξη νευροενδοκρινικών και μη-νευροενδοκρινικών νεοπλασιών. Οι νευροενδοκρινείς όγκοι σε ασθενείς με μεταλλάξεις του MEN1 γονιδίου διαφέρουν από τους σποραδικούς όγκους στο ότι εμφανίζονται συχνότερα σε νεαρή ηλικία, μπορεί να έχουνε πολλαπλή εντόπιση, και εμφανίζουν διαφορετική βιολογική συμπεριφορά. Περιγράφουμε την περίπτωση (Case Report) ανίχνευσης μεταλλάξεων στο γονίδιο MEN1 σε 63 ετών γυναίκα που διαγνώστηκε με άτυπο καρκινοειδές πνεύμονα και ιστορικό υπερπαραθυροειδισμού

Περιγραφή: Ασθενής με ιστορικό υπερπαραθυροειδισμού που πρωτοδιαγνώστηκε σε ηλικία 55 ετών, υποβλήθηκε τότε σε παραθυροειδεκτομή. Οι τιμές ασβεστίου ορού παρέμειναν φυσιολογικές έως και το 2020 όταν και υποτροπίασε ο υπερπαραθυροειδής (Ca 12.60mg/dl, PTH 222.80ng/dl, κρεατινίνη ορού 0.90mg/dl). Στον απεικονιστικό έλεγχο με αξονικές αναδείχθηκε μάζα Αριστερού Κάτω Λοβού πνεύμονα 3.8 εκ. με παθολογικά διογκωμένους λεμφαδένες πύλης και μεσοθωρακίου. Η ασθενής ήταν ασυμπτωματική. Περαιτέρω έλεγχος με FDG-PET/CT επιβεβαίωσε τα παραπάνω ευρήματα ενώ ανέδειξε μάζα στην κεφαλή του παγκρέατος και σε μικρή εστία στο ΔΕ ηβικό οστό. Η βιοψία των μεσοθωρακικών λεμφαδένων (TBNB) έδειξε άτυπο καρκινοειδές πνεύμονα (TTF1 - , Ki67 20%), ενώ στην EUS FNA βιοψία της μάζας παγκρέατος δεν έγινε ανοσοιστοχημική εξέταση. Ακολούθησε Dotatoc PET/CT με πρόσληψη σε όλες τις αναφερόμενες βλάβες. Η MRI λεκάνης ισχίων έδειξε ότι η εστία στο ΔΕ ηβικό οστό έχει άτυπα χαρακτηριστικά για μεταστατική νόσο.

Υπάρχει ιστορικό υπερπαραθυροειδισμού επιβεβαιωμένο στον γιο της ασθενούς (διάγνωση σε ηλικία 30 ετών)και σε δύο συγγενείς δευτέρου βαθμού. Γενετικός έλεγχος για MEN1 έδειξε παθόγνο μετάλλαξη στην ασθενή και γίνεται screening στα υπόλοιπα μέλη της οικογένειας.. Ο υπερπαραθυροειδισμός είναι υπό έλεγχο με cinacalcet, ενώ η ασθενής βρίσκεται σε θεραπεία με everolimus 10 mg σύμφωνα με τις οδηγίες της ESMO 2021

Συμπεράσματα: Μεταλλάξεις του MEN1 γονιδίου σχετίζονται με την ανάπτυξη νευροενδοκρινών όγκων με πολλαπλή εντόπιση

ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑ

Ευαγγελου Γεώργιος
ΕΚΠΑ Γ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ
ΑΘΗΝΩΝ, ΓΝΝΘΑ Η ΣΩΤΗΡΙΑ
Email: grgevangelou@gmail.com
Website: <http://www.eoncology.eu/>

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το MEN1 σύνδρομο είναι ένα σπάνιο κληρονομούμενο σύνδρομο που σχετίζεται με την ανάπτυξη νευροενδοκρινικών και μη-νευροενδοκρινικών νεοπλασιών. Οι νευροενδοκρινείς όγκοι σε ασθενείς με μεταλλάξεις του MEN1 γονιδίου διαφέρουν από τους σποραδικούς όγκους στο ότι εμφανίζονται συχνότερα σε νεαρή ηλικία, μπορεί να έχουνε πολλαπλή εντόπιση, και εμφανίζουν διαφορετική βιολογική συμπεριφορά. Περιγράφουμε την περίπτωση (Case Report) ανίχνευσης μεταλλάξεων στο γονίδιο MEN1 σε 63 ετών γυναίκα που διαγνώστηκε με άτυπο καρκινοειδές πνεύμονα και ιστορικό υπερπαραθυροειδισμού.

ΜΕΘΟΔΟΣ

Για την διερεύνηση του περιστατικού έγινε απεικονιστικός έλεγχος με αξονικές όπου αναδείχθηκε μάζα Αριστερού Κάτω Λοβού πνεύμονα (ΑΚΛ) και λεμφαδενοπάθεια πύλης και μεσοθωρακίου. Ακολούθησε περαιτέρω έλεγχος με 18F-FDG-PET/CT επιβεβαιώνοντας τα παραπάνω ευρήματα, ενώ ανέδειξε επιπλέον μάζα στην κεφαλή του παγκρέατος και μικρή εστία στο ΔΕ ηβικό οστό με μικρή πρόσληψη SUV (2,5). Πραγματοποιήθηκαν βιοψίες τόσο των μεσοθωρακικών λεμφαδένων με TBNB, όσο και της μάζας του παγκρέατος με EUS FNA, οι οποίες ανέδειξαν νευροενδοκρινείς όγκους και στις δύο περιπτώσεις. Ακολούθησε 68Ga-DOTATOC PET/CT με πρόσληψη σε όλες τις αναφερόμενες βλάβες, καθώς και MRI λεκάνης/ισχίων με άτυπα χαρακτηριστικά για μεταστατική νόσο.

Βάσει των ανωτέρω, η ασθενής υπεβλήθη σε γονιδιακό έλεγχο για σύνδρομο MEN-1, όπου αναδείχθηκε παθογόνος μετάλλαξη του γονιδίου.Παράλληλα ελέγχθηκε το οικογενειακό ιστορικό της ασθενούς. Ο στοχευμένος έλεγχος της μετάλλαξης στον γιο της ασθενούς με ιστορικό υπερπαραθυροειδισμού απέβη θετικός, ενώ θα ακολουθήσει screening στα υπόλοιπα μέλη της οικογένειας.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Ασθενής με ιστορικό υπερπαραθυροειδισμού που πρωτοδιαγνώστηκε σε ηλικία 55 ετών, υποβλήθηκε τότε σε παραθυροειδεκτομή. Οι τιμές ασβεστίου ορού παρέμειναν φυσιολογικές έως και το 2020 όταν και υποτροπίασε ο υπερπαραθυροειδής (Ca 12.60mg/dl, PTH 222.80ng/dl, κρεατινίνη ορού 0.90mg/dl). Στον απεικονιστικό έλεγχο με αξονικές αναδείχθηκε μάζα Αριστερού Κάτω Λοβού πνεύμονα 3.8 εκ. με παθολογικά διογκωμένους λεμφαδένες πύλης και μεσοθωρακίου. Η ασθενής ήταν ασυμπτωματική. Περαιτέρω έλεγχος με 18F-FDG-PET/CT επιβεβαίωσε τα παραπάνω ευρήματα ενώ ανέδειξε μάζα στην κεφαλή του παγκρέατος και σε μικρή εστία στο ΔΕ ηβικό οστό. Η βιοψία των μεσοθωρακικών λεμφαδένων (TBNB) έδειξε άτυπο καρκινοειδές πνεύμονα (TTF1 -, Ki67 20%), ενώ η EUS FNA βιοψία της μάζας παγκρέατος επιβεβαίωσε καρκινοειδές χωρίς ωστόσο να γίνει ανοσοιστοχημικός έλεγχος. Ακολούθησε 68Ga-DOTATOC PET/CT με πρόσληψη σε όλες τις αναφερόμενες βλάβες.

MRI λεκάνης ισχίων έδειξε ότι η εστία στο ΔΕ ηβικό οστό έχει άτυπα χαρακτηριστικά για μεταστατική νόσο και θωρείται πιθανότερο να πρόκειται για υπαρθρική συνοβιακή κύστη

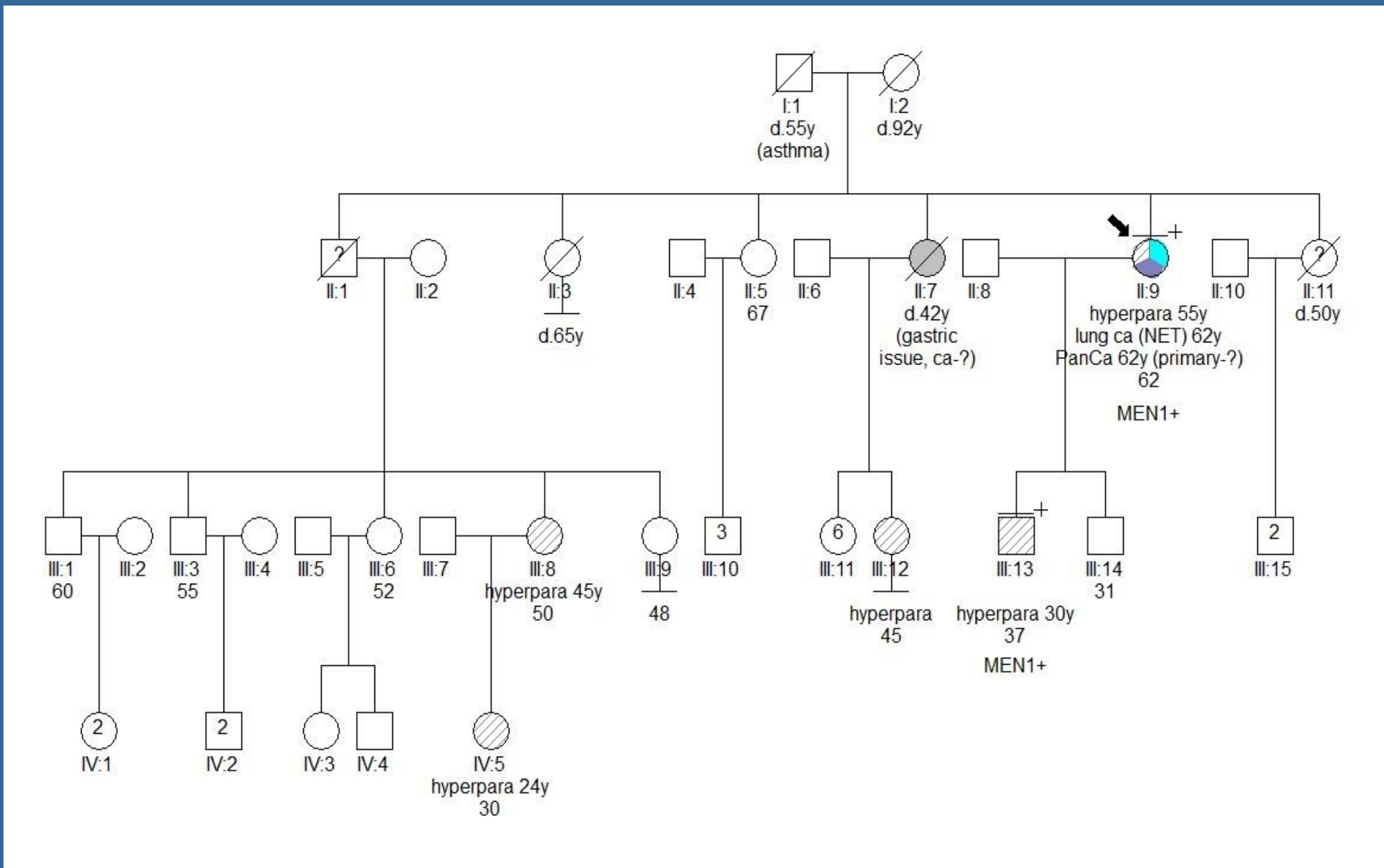
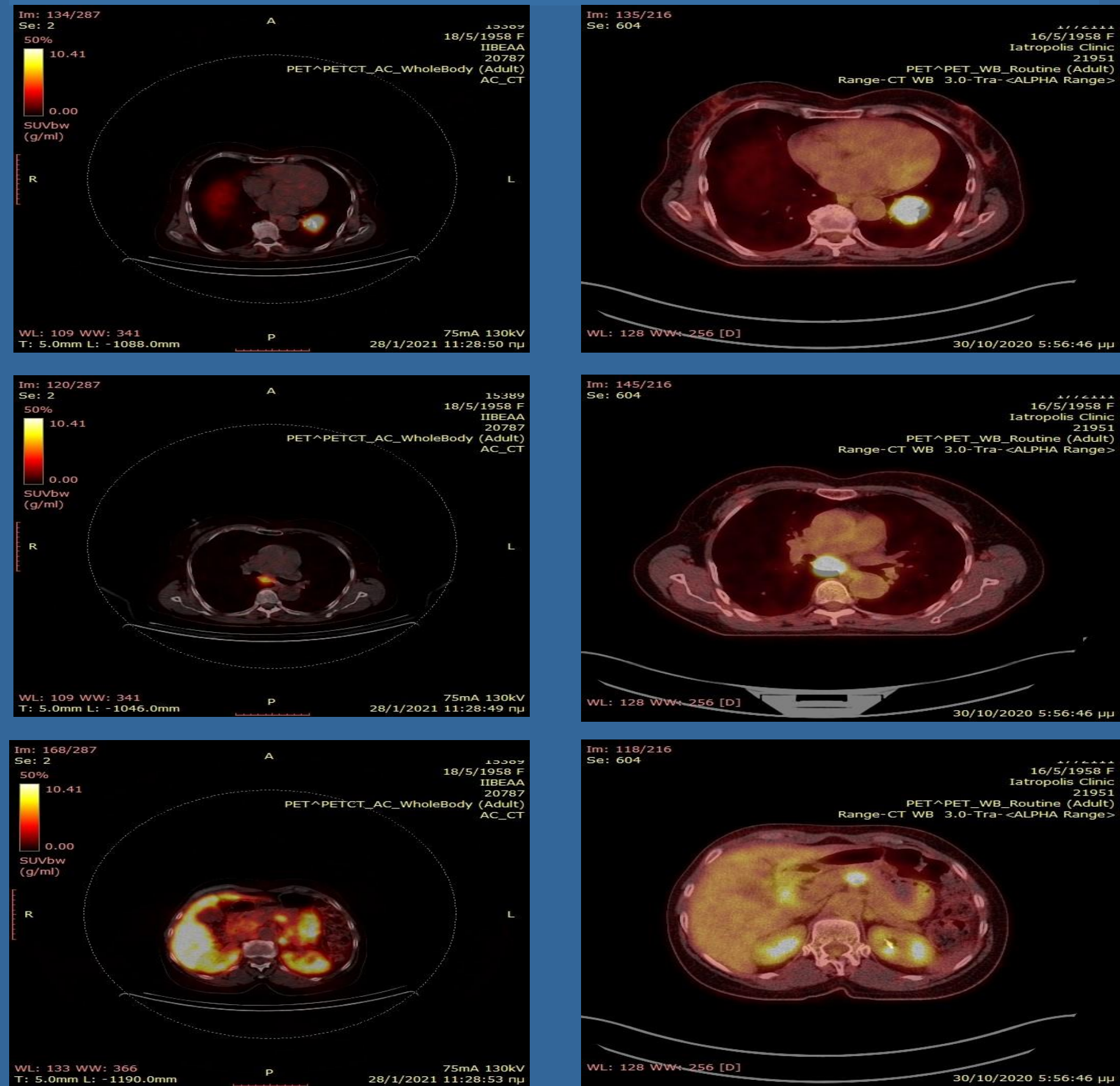


Figure 1. Γενεαλογικό δένδρο οικογένειας ασθενούς μετά απο γενετικό έλεγχο (screening). Η ασθενής , από την οποία ξεκίνησε η δημιουργία του γενεαλογικού δένδρου καταδικνείται με το μαύρο βέλος. Σημειώνονται οι υπόλοιποι συγγενείς με ιστορικό υπερπαραθυροειδισμού, οι οποίοι πρόκειται να υποβληθούν σε γονιδιακό έλεγχο για MEN-1 σύνδρομο.

Λόγω αυτών των ευρημάτων, τα οποία πληρούν τα αντίστοιχα κριτήρια παραπομπής σε γονιδιακό έλεγχο, τέθηκε η υποψία συνδρόμου MEN-1 οπότε και ελέγχθηκε το οικογενειακό ιστορικό της ασθενούς και διαπιστώθηκε πως υπάρχει ιστορικό υπερθυροειδισμού στο ένα από τα τέκνα της ασθενούς (άρρεν, 37 ετών, ιστορικό υπερπαραθυροειδισμού από τα 30 έτη), καθώς και σε δυο συγγενείς δευτέρου βαθμού (τέκνα των αδερφών της ασθενούς, γυναίκες, 45 ετών και 50 ετών αντίστοιχα, ιστορικό υπερπαραθυροειδισμού από τα 45 έτη). Η ασθενής υπεβλήθη σε γονιδιακό έλεγχο για σύνδρομο MEN-1, όπου αναδείχθηκε παθογόνος μετάλλαξη του γονιδίου (c.959C>G, p.(Pro320Arg)). Ο έλεγχος της μετάλλαξης στον γιο της ασθενούς με ιστορικό υπερπαραθυροειδισμού απέβη θετικός, ενώ θα ακολουθήσει screening στα υπόλοιπα μέλη της οικογένειας.Ο υπερπαραθυροειδισμός είναι υπό έλεγχο με cinacalcet, ενώ η ασθενής βρίσκεται σε θεραπεία με Afinitor 10 mg σύμφωνα με τις οδηγίες της ESMO 2021



Εικόνα 2. Στη δεξιά στήλη φαίνονται οι εικόνες από το 18F-FDG PET/CT (άτυπο καρκινοειδές ΑΚΛ, LNs μεσοθωρακίου και καρκινοειδές παγκρέατος , με σειρά από πάνω προς τα κάτω) και στην αριστερή στήλη φαίνονται οι αντίστοιχες εικόνες από το 68Ga-DOTATOC.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Μετά την ιστολογική διάγνωση ενός νευροενδοκρινικού όγκου, κυρίαρχο ρόλο για την διαχείριση του περιστατικού έχει ο λειτουργικός απεικονιστικός έλεγχος, καθώς αποτελεί τη βάση για τις θεραπευτικές αποφάσεις όπως π.χ. χειρουργική αντιμετώπιση ή έναρξη συστηματικής θεραπείας. Ο έλεγχος της ασθενούς με 18F-FDG PET/CT και 68Ga-DOTATOC PET/CT ανέδειξε αυξημένη πρόσληψη στη βλάβη του ΑΚΛ [SUV(FDG) 24.1/SUV(Ga) 15.9] και στους μεσοθωρακικούς LNs [SUV(FDG) 25.1/SUV(Ga) 8.8] στη μονήρη βλάβη του παγκρέατος [SUV(FDG) 14,5/SUV(Ga) 8,3] χωρίς παθολογικά διογκωμένους LNs κοιλίας και στο ΔΕ ηβικό οστό [SUV(FDG) 3.4/SUV(Ga) 2.5]. Από τον έλεγχο δεν μπορεί να απαντηθεί με βεβαιότητα αν πρόκειται για ένα μεταστατικό ή δύο σύγχρονα πρωτοπαθή νευροενδοκρινικά νεοπλάσματα στα πλαίσια του συνδρόμου MEN-1 και με δεδομένο ότι το βιοπτικό υλικό από το πάγκρεας προέρχεται από FNA.

Η χειρουργική αντιμετώπιση θεωρήθηκε απομακρυσμένη λόγω της επίπτωσης στην ποιότητα ζωής χωρίς να υπάρχουν ποιοτικά δεδομένα ότι θα προσφέρουν σημαντικά στην ολική επιβίωση. Ως εκ τούτου και κατόπιν συζήτησης στο Ογκολογικό Συμβούλιο ξεκίνησε συστηματική θεραπεία

Εξαιρετικά σημαντική είναι η διάγνωση των γενετικών συνδρόμων, τόσο για την παρακολούθηση των ασθενών με περιοδικό εργαστηριακό και απεικονιστικό έλεγχο (NCCN guidelines v.2.2020, MEN type 1), όσο και για τη διεξαγωγή γενετικού ελέγχου στα υπόλοιπα μέλη της οικογένειας, που θα τους προσφέρει τη δυνατότητα παρακολούθησης, αλλά και έγκαιρης διάγνωσης και θεραπείας

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Μεταλλάξεις του MEN1 γονιδίου συσχετίζονται με εμφάνιση νευροενδοκρινών όγκων πνεύμονα (2%) και πολύ συχνότερα γαστρεντερικού. Η αντιμετώπιση αυτών των σπάνιων νεοπλασμάτων προϋποθέτει τη συνεργασία ειδικοτήτων για την διαχείριση των προβλημάτων του ασθενή και των υγιών φορέων

ΠΑΡΑΠΟΜΠΕΣ

- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology- Neuroendocrine and Adrenal Tumors - Version 2.2020 — July 24, 2020.
- Lung and thymic carcinoids: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up
- "Kamilaris CDC and Stratakis CA (2019) Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1): An Update and the Significance of Early Genetic and Clinical Diagnosis." - Front. Endocrinol. 10:339. doi: 10.3389/fendo.2019.00339
- Deletions of 11q22.3-q25 are associated with atypical lung carcinoids and poor clinical outcome- Dorian R A Swarts et al. , Am J Pathol, 2011 Sep;179(3):1129-37. doi: 10.1016/j.ajpath.2011.05.028. Epub 2011 Jul 16.
- Bronchopulmonary carcinoid in multiple endocrine neoplasia type 1 - Nirupa Sachithanandan 1 , Robin A Harle, John R Burgess, Cancer 2005 Feb 1;103(3):509-15. doi: 10.1002/ncr.20825.