



## Fenotipo misto MEN2A/MEN2B da nuova mutazione germinale di RET: prima descrizione clinico-genetica e iconografia

Carlotta Giani<sup>1</sup> · Teresa Ramone<sup>1</sup> · Cristina Romei<sup>1</sup> · Raffaele Ciampi<sup>1</sup> · Laura Valerio<sup>1</sup> · Alessia Tacito<sup>1</sup> · Laura Agate<sup>1</sup> · Clara Ugolini<sup>2</sup> · Michele Marinò<sup>1</sup> · Fulvio Basolo<sup>2</sup> · Alessandro Franchi<sup>3</sup> · Simona Borsari<sup>1</sup> · Angela Michelucci<sup>4</sup> · Cesare Selli<sup>5</sup> · Gabriele Materazzi<sup>6</sup> · Filomena Cetani<sup>1</sup> · Rossella Elisei<sup>1</sup>

Accettato: 23 aprile 2020 / Pubblicato online: 29 ottobre 2020  
© The Author(s) 2020

Questo è il caso di una bambina che alla nascita presentava ittero neonatale, vomito biliare e mancata espulsione del meconio. La biopsia rettale e il test del sudore escludevano una qualsiasi disganglionosi intestinale e la fibrosi cistica. All'età di 2 anni una risonanza magnetica descriveva una lesione solida espansiva addomino-pelvica che circondava uretra e vescica. La biopsia di tale lesione documentava un neurofibroma plessiforme con ganglioneuromatosi. All'età di 7 anni giungeva alla nostra attenzione con un evidente habitus marfanoido (Fig. 1a), neuromi mucosi buccali (Fig. 1b), elevati livelli di calcitonina e iperparatiroidismo primario. L'ecografia del collo descriveva micronoduli tiroidei, linfoadenopatie del comparto centrale e latero-cervicale sinistro e una sospetta paratiroide iperplastica. Le indagini radiologiche documentavano un megacolon (Fig. 2a) e confermavano la lesione pelvica espansiva (Fig. 2b).

La paziente veniva sottoposta a tiroidectomia totale e dissezione linfonodale latero-cervicale bilaterale. L'esame istologico confermava il carcinoma midollare della tiroide

con invasione peri-tiroidea, embolizzazione vascolare, metastasi linfonodali, iperplasia di una paratiroide e adenoma paratiroideo di 8 mm. Lo screening genetico documentava una delezione germinale a carico dell'esone 11 del gene *RET* (c.1892\_1899delCGAGCT; p.Glu632\_Leu633del) ed era una mutazione *de novo*, come dimostrato dall'assenza della stessa nel DNA dei genitori e del fratello della paziente. L'analisi molecolare eseguita con NGS sul tessuto della lesione pelvica, del tumore tiroideo e delle metastasi linfonodali del collo non evidenziava altre mutazioni oltre quella sopradescritta. Data la complessità del quadro clinico veniva esclusa l'eventuale associazione ad altre sindromi quale la MEN1, MEN4, la neurofibromatosi di tipo 1, la sindrome di Cowden, la sindrome di Marfan e la *Pure Mucosal Neurofibroma Syndrome* mediante l'analisi rispettivamente dei seguenti geni: *menin1*, *CDKN1B*, *NF1*, *PTEN*, *FBN1* e *SOS1* che risultavano tutti non mutati.

Si conclude che questo è il primo caso di sindrome MEN2 complessa clinicamente caratterizzata da un fenotipo MEN2B/MEN2A [1] e da una delezione a carico della regione cisteinica del gene *RET*, già descritta nel database ARUP ([www.arup.utah.edu/database/MEN2/MEN2\\_welcome.php](http://www.arup.utah.edu/database/MEN2/MEN2_welcome.php)) a livello somatico (COSM983) ma mai riportata in associazione con la MEN2. Dato che non abbiamo riscontrato altre mutazioni del gene *RET* e abbiamo escluso altre potenziali sindromi associate, ipotizziamo che tale delezione sia la causa di questa sindrome complessa di MEN2. Infine, ancora una volta la diagnosi di MEN2B è stata purtroppo tardiva [2] quando il carcinoma midollare era già avanzato.

**Funding Note** Open access funding provided by Università di Pisa within the CRUI-CARE Agreement.

**Conflitto di interesse** Gli autori Carlotta Giani, Teresa Ramone, Cristina Romei, Raffaele Ciampi, Laura Valerio, Alessia Tacito, Laura Agate, Clara Ugolini, Michele Marinò, Fulvio Basolo, Alessandro

✉ C. Giani  
[carlottagiani@hotmail.com](mailto:carlottagiani@hotmail.com)

<sup>1</sup> Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Unità di Endocrinologia, Università di Pisa, Pisa, Italia

<sup>2</sup> Dipartimento di Patologia Medica e Chirurgica, Unità di Anatomia Patologica, Università di Pisa, Pisa, Italia

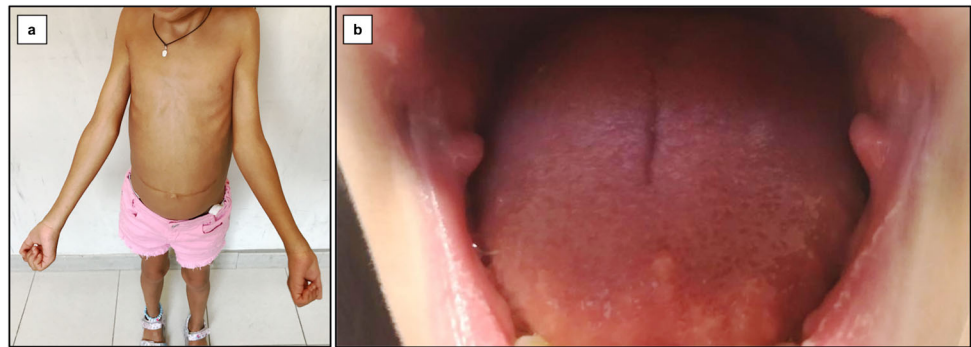
<sup>3</sup> Dipartimento di Ricerca Traslazionale e delle Nuove Tecnologie in Medicina e Chirurgia, Unità di Anatomia Patologica, Università di Pisa, Pisa, Italia

<sup>4</sup> Dipartimento di Medicina di laboratorio, Unità di Genetica Molecolare, Università di Pisa, Pisa, Italia

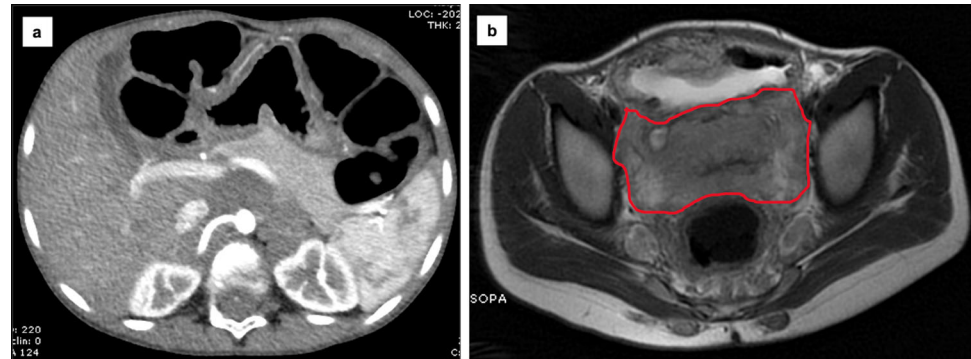
<sup>5</sup> Dipartimento di Ricerca Traslazionale e delle Nuove Tecnologie in Medicina e Chirurgia, Divisione di Urologia, Università di Pisa, Pisa, Italia

<sup>6</sup> Dipartimento di Patologia Medica e Chirurgica, Unità di Chirurgia, Università di Pisa, Pisa, Italia

**Fig. 1** Caratteristiche cliniche della paziente. **a** Habitus marfanoide con arti superiori lunghi rispetto al tronco e anomalie scheletriche; **b** neuromi mucosi buccali



**Fig. 2** Immagini radiologiche della paziente. **a** Immagine TC con evidente megacolon; **b** immagine RM del neurofibroma plessiforme addomino-pelvico



Franchi, Simona Borsari, Angela Michelucci, Cesare Selli, Gabriele Materazzi, Filomena Cetani e Rossella Elisei dichiarano di non avere conflitti di interesse.

**Consenso informato** I genitori della paziente hanno fornito il consenso informato per sottoporre la figlia all'esame genetico e per la segnalazione del caso a fini scientifici e/o didattici.

**Studi sugli animali** Gli autori di questo articolo non hanno eseguito studi sugli animali.

**Nota della casa editrice** Springer Nature rimane neutrale in riguardo alle rivendicazioni giurisdizionali nelle mappe pubblicate e nelle affiliazioni istituzionali.

**Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source,

provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

## Bibliografia

1. Castinetti F, Waguespack SG, Machens A et al (2019) Natural history, treatment, and long-term follow up of patients with multiple endocrine neoplasia type 2B: an international, multicentre, retrospective study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 7:213–220
2. Elisei R, Matrone A, Valerio L et al (2019) Fifty years after the first description, MEN 2B syndrome diagnosis is still late: descriptions of two recent cases. *J Clin Endocrinol Metab* 104:2520–2526