25° CONGRESSO NAZIONALE
AME
Update in Endocrinologia Clinica
ROMA
12 - 15 novembre
2026
Associazione Medici Endocrinologi

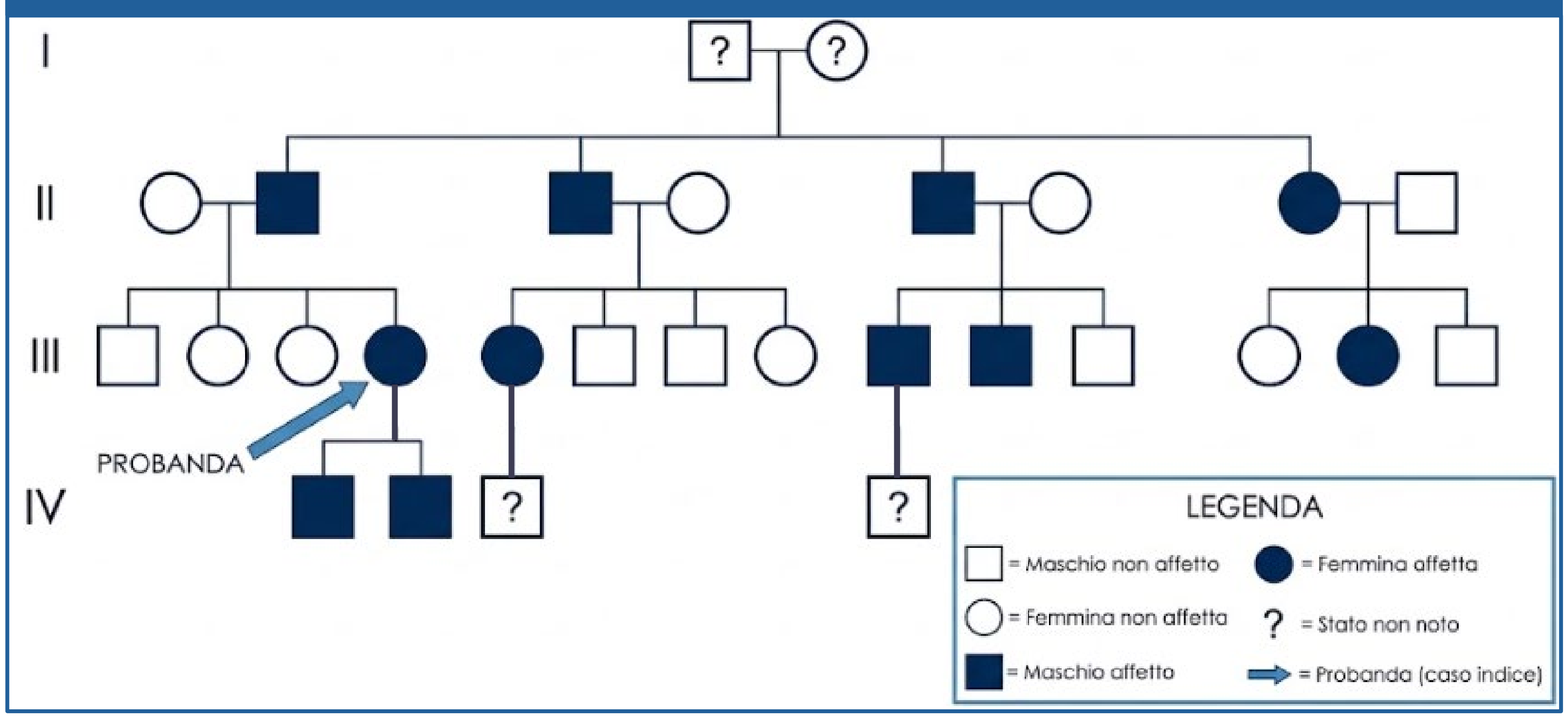
Trasmissione autosomica dominante della variante H181R del gene MEN1: eterogeneità fenotipica attraverso tre generazioni

S. Obiso[1], *G. Seminara*[1], *A. Aversa*[1].
1.Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università Magna Graecia, Catanzaro.

INTRODUZIONE

La neoplasia endocrina multipla di tipo 1 (MEN1) è una sindrome a trasmissione autosomica dominante causata da varianti patogenetiche del gene *MEN1*, caratterizzata da elevata penetranza e spiccata eterogeneità clinica.
Il caso riguarda una famiglia portatrice della variante missenso H181R (c.542A>G) localizzata nell'esone 3 del gene *MEN1*, identificata in tutti i membri affetti con una chiara trasmissione verticale della variante patogenetica.
Il pedigree evidenzia inoltre un'elevata penetranza della variante ed una marcata eterogeneità fenotipica, con manifestazioni cliniche variabili sia per età d'esordio sia per interessamento d'organo.

ALBERO GENEALOGICO



Generazione	Soggetto	Manifestazioni Cliniche
I Generazione	Nonno paterno	Stato non noto.
	Nonna paterna	Stato non noto.
II Generazione	Padre Probanda	Iperparatiroidismo, NET pancreatici e duodenali, gastroresezione per pregressa ulcera peptica (suggestiva di sindrome di Zollinger-Ellison), carcinoma uroteliale, oncocitoma renale.
	Zio Paterno 1	Pregressa perforazione gastrica (suggestiva sindrome di S. Zollinger-Ellison).
	Zio Paterno 2	Iperparatiroidismo primitivo, NET pancreatici multipli.
	Zia Paterna	Stato non noto.
III Generazione	**Probanda**	Esordio a 13 anni. Microprolattinoma, NET Pancreatico gastrino-secernente, sindrome di Zollinger-Ellison, Iperparatiroidismo primitivo recidivante.
	Cugino (1 di 4 portatori)	Iperparatiroidismo primitivo, Sospetto NET pancreatico.
IV Generazione	Figlio Probanda 1	Microadenoma ipofisario non secernente
	Figlio Probanda 2	Portatore asintomatico

DISCUSSIONE

L'analisi di questa linea genealogica evidenzia l'elevata penetranza della variante **H181R** del gene *MEN1* associata a una marcata eterogeneità fenotipica, con esordio variabile dall'adolescenza all'età adulta e coinvolgimento multighiandolare comprendente paratiroidi, pancreas endocrino e ipofisi.
Lo screening genetico ha consentito l'identificazione precoce dei portatori, l'avvio di programmi di sorveglianza clinico-strumentali mirati ed una gestione personalizzata della malattia con follow-up multidisciplinare dedicato con potenziale impatto sulla prognosi.

Take Home Messages:

- **Variabilità Fenotipica**: La variante H181R del gene *MEN1* si associa a un'elevata penetranza ma ad una notevole eterogeneità clinica interindividuale, anche all'interno dello stesso nucleo familiare.
- **Valore dello Screening**: Lo screening genetico esteso ai parenti di primo e secondo grado permette l'identificazione precoce dei soggetti a rischio e la diagnosi anticipata delle lesioni neuroendocrine, con un impatto significativo sulla gestione clinica e sulla prognosi a lungo termine.

Referenze bibliografiche:

- **Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, Bilezikian J, Dralle H, Ebeling PR, Melmed S, Sakurai A, Tonelli F, Brandi ML**; Endocrine Society. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). J Clin Endocrinol Metab. 2012 Sep;97(9):2990-3011. doi: 10.1210/jc.2012-1230. Epub 2012 Jun 20. PMID: 22723327.
- **Lemos MC, Thakker RV.** Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): analysis of 1336 mutations reported in the first decade following identification of the gene. Hum Mutat. 2008 Jan;29(1):22-32. doi: 10.1002/humu.20605. PMID: 17879353.
- **Gibril F, Schumann M, Pace A, Jensen RT**. Multiple endocrine neoplasia type 1 and Zollinger-Ellison syndrome: a prospective study of 107 cases and comparison with 1009 cases from the literature. Medicine (Baltimore). 2004 Jan;83(1):43-83. doi: 10.1097/01.md.0000112297.72510.32. Erratum in: Medicine (Baltimore). 2004 May;83(3):175. PMID: 14747767.
- **Pieterman CR, Schreinemakers JM, Koppeschaar HP, Vriens MR, Rinkes IH, Zonnenberg BA, van der Luijt RB, Valk GD**. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): its manifestations and effect of genetic screening on clinical outcome. Clin Endocrinol (Oxf). 2009 Apr;70(4):575-81. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03324.x. Epub 2008 Jun 25. PMID: 18616711.