

ONCOLOGÍA

NEOPLASIA ENDOCRINA
MÚLTIPLE TIPO 1

Elizabeth Andrea González León*
Gustavo Adolfo Mora Hernández**

SUMMARY

The term Multiple Endocrine Neoplasia (MEN), was implemented in 1968. It refers to a disorder with synchronous or metachronous neoplasms in two or more different endocrine organs. It may occur sporadically or hereditary, in the last case usually occurs in several members of a family for generations. MEN is divided into several types, the most prevalent are types 1 and 2, (10) type 2 was sub classified into 2A and 2B in 1975. (5) Currently there are genetic methods that allow identifying existing mutations and this can better determine its diagnosis,

prognosis and treatment. (10)

NEOPLASIA
ENDOCRINA
MÚLTIPLE TIPO 1

Originalmente conocida como Adenomatosis Endocrina Múltiple, se transmite por un patrón autosómico dominante, pero la forma esporádica se desarrolla en 8-14% de los pacientes con NEM1. Los órganos endocrinos que se ven afectados en su mayor parte en la NEM 1, son las paratiroides, la hipófisis anterior y tejido endocrino enteropancreático. (4,7,8) Sin embargo, también

pueden presentar múltiples lipomas, angiofibromas cutáneos, tumores carcinoides de intestino anterior, tímicos o bronquiales y adenomas tiroideos o adrenales. (3,6,8,10) La prevalencia del NEM1 se estima que es de 1 en 20000-40000 individuos, y aproximadamente un 10% de los pacientes son la primera persona en la familia con la enfermedad. (3) El NEM1 se desarrolla usualmente en la tercera o cuarta década de la vida, es decir adolescencia tardía o adultez temprana y no tiene predilección por género. (3,6,10) Se produce por una mutación en el locus del gen MEN1, el cual consiste de 10

* Médico Asistente General. Área de Salud Rectora de San Isidro de Heredia.

** Médico Asistente General. Área de Salud Rectora de San Isidro de Heredia.

exones los cuales codifican para una proteína supresora de tumor compuesta de 610 aminoácidos, llamada menina. (3,4,8,10) Se han identificado alrededor de 300 mutaciones germinales en pacientes con MEN1, de las cuales aproximadamente 25% de éstas son mutaciones sin sentido, 45% delecciones, 15% inserciones, menos del 5% son mutaciones que producen defectos en el splicing y 10% mutaciones que producen una pérdida de sentido en la lectura del código genético. (4) La menina es una proteína predominantemente nuclear, y tiene rol en la regulación transcripcional, estabilidad del genoma, división y proliferación celular. (3, 6,8,9) Este gen se encuentra localizado en el brazo largo del cromosoma 11 (11q13) (4) y es casi completamente penetrante. (10) La penetrancia relacionada con la edad es ascendente y parece ser no penetrante en menores de 5 años, sin embargo, a partir de ahí es altamente penetrante, teniendo una penetrancia de 50% a los 20 años, y mayor de 95% a los 40 años de edad. El NEM1 se debe sospechar en pacientes con hiperparatiroidismo primario en menores de 30 años, hiperparatiroidismo primario familiar, síndrome de Zollinger-Ellison, tumores pancreáticos endocrinos multifocales o la presencia de dos o más tumores

relacionados con NEM 1. (3) Se ha encontrado que cuando se compara las manifestaciones clínicas de familiares con la misma mutación hay una ausencia de correlación genotipo-fenotipo, es decir que pacientes con el misma mutación no presentan las mismas manifestaciones clínicas. (8) La expectativa de vida disminuye en estos pacientes, puesto que aproximadamente un 50% de los paciente mueren a los 50 años de edad, principalmente por la aparición de tumores malignos en su mayoría de los islotes pancreáticos o carcinoides. (8,10)

PRESENTACIÓN CLÍNICA

La presentación clínica clásicamente se manifiesta por hiperparatiroidismo aproximadamente en un 90% de los pacientes, el cual es el resultado de múltiples adenomas en paratiroides; tumores pancreáticos neuroendocrinos, en un 30-80% de pacientes y adenomas pituitarios, en un 15-50% de pacientes. (10) Los tumores paratiroideos son la primera manifestación en el 85% de los pacientes y el restante 15% la primera manifestación puede ser insulinomas o prolactinomas. Los tumores de las células de los islotes pancreáticos consisten en gastrinomas, insulinomas

pancreáticos, polipeptinomas (Ppomas), glucagonomas, polipeptinomas intestinales vasoactivos (VIPomas). (6,8,9) Los tumores de la hipófisis anterior consisten en prolactinomas, somatotropinomas, corticotropinomas, y adenomas no funcionales. Un paciente puede considerarse que tiene MEN1 si presenta dos de los tres principales tumores relacionados con NEM1 los cuales son: las paratiroides, islotes pancreáticos, o hipófisis anterior; NEM1 familiar se refiere a una familia en la que una persona tiene por lo menos dos de los tres tumores principales relacionados con NEM1, más uno o más parientes de primer grado con al menos uno de los tres tumores principales. (8) El diagnóstico clínico de NEM 1 se realiza en pacientes que tienen 2 de los 3 tumores mas frecuentes en NEM1 y en pacientes con uno de los tumores y antecedentes familiares de NEM1. El diagnóstico genético ofrece beneficios para diagnosticar NEM1 a una temprana edad, sin embargo, un resultado negativo de la prueba en pacientes con alta sospecha de NEM1 no excluye el diagnóstico. El diagnóstico de hiperparatiroidismo se confirma por la presencia de niveles elevados de calcio sérico en concordancia con un nivel de hormona paratiroidea inapropiadamente elevado,

además se podría realizar una orina de 24h para excluir la posibilidad de que se trate de una hipercalcemia hipocalciurica familiar. El diagnóstico de prolactinomas se realiza por niveles de prolactina mayores a 250ng/mL y la presencia de un adenoma en Resonancia Magnética. (3) Con relación a los tumores gastroenteropancreáticos o tumores neuroendocrinos de páncreas y duodeno pueden ser funcionantes o no funcionantes, el 55% son no funcionantes. Los más comunes son el gastrinoma y el insulinoma. Los gastrinomas son frecuentemente submucosos, ocurriendo en el duodeno o en la cabeza del páncreas, (2) se diagnostica por la presencia de niveles de gastrina mayor a 1000pg/mL, si el nivel de gastrina es dudoso, se realiza un test de estimulación con secretina en donde los niveles de gastrina aumentan en más de 200pg/mL. (3,6) Los insulinomas son diagnosticados realizando monitoreo de 72h de niveles de insulina y glucosa plasmática, los cuales son medidos cada 4-6h, un nivel inapropiadamente alto de insulina con un nivel bajo de glicemia es indicativo de insulinoma. Glucagonomas se diagnostican con niveles mayores a 1000pg/mL. Los VIPomas se diagnostican con niveles mayores a 200pg/mL en ayunas. En el Somatostatinoma los niveles en

ayunas mayores a 100pg/mL hacen el diagnóstico. (3)

MANEJO DE LOS PACIENTES

El manejo de los pacientes que presentan NEM1 incluye tanto tratamiento del exceso hormonal como la posible prevención de transformación maligna. Las afectaciones en hipófisis y paratiroides causan morbilidad pero no se relacionan a una alta mortalidad, sin embargo, los tumores endocrinos pancreáticos malignos son los que más se relacionan a mortalidad en NEM1. (10) Pacientes asintomáticos en los cuales se ha identificado mutación MEN1, deben ser seguidos estrechamente, ya que la evidencia bioquímica de neoplasia puede ser encontrada décadas antes que un síndrome de exceso hormonal evidente, y si se espera a manifestaciones clínicas de exceso hormonal puede dar como resultado que al menos la mitad de los pacientes presenten metástasis en la operación. (10) Este seguimiento en los pacientes asintomáticos es de gran importancia para diagnóstico y tratamiento temprano de estos tumores y para reducción de la morbimortalidad. El seguimiento en estos pacientes tiende a ser difícil porque las manifestaciones clínicas y bioquímicas en los miembros de las familias tienden

a no ser uniforme. Por lo tanto, el seguimiento en la historia clínica y examen físico deben ser dirigidos a la búsqueda de síntomas y signos de hipercalcemia, nefrolitiasis, enfermedad ulcerosa péptica, neuroglucopenia, hipopituitarismo, galactorrea, amenorrea en mujeres, acromegalia, enfermedad de Cushing, disminución de agudeza visual, lipomas subcutáneos, angiofibromas y collagenomas; y el seguimiento bioquímico prácticamente queda sumido a las mediciones de las concentraciones de calcio sérico, PTH, hormonas gastrointestinales (gastrina, insulina, glucagón, péptido intestinal vasoactivo), y prolactina, así como imágenes radiológicas de abdomen e hipófisis. Se sugiere que pacientes portadores de NEM1 se sometan a seguimiento bioquímico una vez al año y a imágenes radiológicas de abdomen e hipófisis que se deben repetir en intervalos de 1-3 años. (3,6,7) En estos casos se ha recomendado realizar seguimiento en pacientes a partir de los 5 años con niveles de glucosa e insulina en ayunas, a los 8 años se debería adicionar medición de calcio sérico y hormona Paratiroidea, a los 20 años iniciar con cromogranina A, glucagón, proinsulina y gastrina. (6).

HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

El hiperparatiroidismo primario asociado a NEM1 es tratado mejor quirúrgicamente, se debe identificar las cuatro glándulas paratiroides y buscar si hay glándulas supernumerarias, porque todas eventualmente pueden ser anormales. Sin embargo, es poco común la remoción completa de glándulas paratiroides, ya que funciona mejor el tener una pequeña cantidad de paratiroides anormal, por lo tanto, hay varias opciones quirúrgicas, entre las cuales se encuentra remoción de tres glándulas paratiroides y la mitad de la restante solo dejando la mitad de una glándula paratiroides en el cuello, criopreservación de paratiroides y timectomía transcervical; también se puede realizar remoción de las cuatro glándulas con autoinjerto de trozos de paratiroides en el antebrazo no dominante, criopreservación paratiroides y timectomía transcervical. (3,6,10) La timectomía transcervical se realiza para la remoción de posibles glándulas paratiroides supernumerarias que se pueden activar por estimulación genética. (1) Los tumores de hipófisis puede manifestarse por efecto de masa o por exceso de hormonas, el más frecuente tumor pituitario es el prolactinoma, seguido por los

tumores secretores de hormona de crecimiento, tumores no funcionales, y tumores secretores de tirotropina o corticotropina. Los prolactinomas generalmente se tratan con agonistas del receptor de dopamina, como bromocriptina; la cirugía transesfenoidal se dejan para los tumores que generan efecto de masa. (10) El tratamiento de los gastrinomas es controversial, ya que no hay consenso entre manejo médico o quirúrgico. (3) Las lesiones mayores de 2cm requieren resección más extensa por su mayor probabilidad de malignidad. (2) La hipersecreción de ácido se puede controlar con la utilización de inhibidor de bomba de protones, sin embargo, hay que tomar en cuenta su potencial de transformación maligna, por lo tanto, el enfoque quirúrgico incluye pancreatectomía distal, enucleación de lesiones en la cabeza y proceso uncinado del páncreas que son palpables o visibles durante ultrasonografía intraoperatoria, linfadenectomía regional, y duodenotomía con resección local de cualquier tumor localizado en el duodeno. Los insulinomas se manejan quirúrgicamente con pancreatectomía distal, enucleación de lesiones en la cabeza y proceso uncinado del páncreas que son palpables o visibles durante ultrasonografía intraoperatoria. (3)

RESUMEN

El término Neoplasia Endocrina Múltiple fue implementado a partir de 1968, se refiere a un desorden con neoplasia metacrónica o sincrónica en dos o más órganos endocrinos diferentes. Pueden aparecer en forma esporádica o hereditaria, en este último caso, suele aparecer en varios miembros de una familia por generaciones. La NEM se divide en varios tipos, los más prevalentes son el tipo 1 y el tipo 2, (10) el tipo 2 a su vez subclasicado en 2A y 2B en 1975. (5) Actualmente existen métodos genéticos que permiten identificar las mutaciones existentes y con base en esto se puede determinar mejor su diagnóstico, pronóstico y tratamiento. (10)

BIBLIOGRAFÍA

1. Akerstrom, G; Stålberg, P. Surgical Management of MEN 1 an 2: State of the Art. *Surgical Clinics North America*. 2009. Vol. 89: 1047-1068.
2. Boudreaux, J. Surgery for Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors (GEPNETS). *Endocrinology Metabolic Clinics North America* 2011. Vol. 40:163-171.
3. Callender, G; Rich, T; Perrier, N. Multiple Endocrine Neoplasia Syndromes. *Surgical Clinics of North American* 2008. Vol. 88: 863-895.
4. Larrandaburu, M et al. Neoplasia Endocrina Múltiple. Presentación de

- una familia afectada con diagnostic molecular. Revista Médica Uruguaya. 2008. Vol 24: 203-211.
5. Richards, M. Thyroid Cancer Genetics: Multiple Endocrine Neoplasia Type 2, Non-Medullary Familial Thyroid Cancer, and Familial syndromes Associated with Thyroid Cancer. Surgical Oncology Clinics of North America. 2008. Vol. 18: 39-52.
 6. Rubinstein, W. Endocrine Cancer Predisposition Syndromes: Hereditary Paraganglioma, Multiple Endocrine Neoplasia Type 1, Multiple Endocrine Neoplasia Type 2, and Hereditary Thyroid Cancer. Hematologic Oncology Clinical of North America 2010. Vol. 24: 907-937.
 7. Sarvida, M; O'Dorisio, M. Neuroendocrine Tumors in Children and Young Adults: Rare or not so Rare. Endocrinology Metabolic Clinics of North America 2011. Vol40: 65-80.
 8. Thakker, R. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism 2010. Vol. 24: 355-370.
 9. Vinik, A; Gonzalez, R. New and Emerging Syndromes due to Neuroendocrine Tumors. Endocrinology Metabolic Clinics North America 2011. Vol. 40: 19-63.
 10. White, M; Doherty, G. Multiple Endocrine Neoplasia. Surgical Oncology Clinics of North America, 2008. Vol. 18. Pag 439-459.