

5

NEOPLASIAS ENDOCRINAS MÚLTIPLES

Dr. Miguel Á. García G., Dr. Héctor Prado C.

INTRODUCCIÓN

Se han identificado síndromes familiares raros de neoplasias endocrinas múltiples (NEM) transmitidos en forma autosómica dominante. También se han descrito hasta en el 8% de los casos asociaciones entre los paragangliomas de cabeza y cuello con otros tumores, especialmente los paragangliomas carotídeos en relación con tumores derivados de la cresta neural.

En la literatura se han descrito tres tipos: NEM I, II (IIA) y III (IIB); ocasionalmente se ha reportado superposición entre los tumores de NEM I y de NEM II. El NEM I incluye hiperplasia de paratiroides, tumores de islotes pancreáticos y adenoma de paratiroides; la NEM II comprende feocromocitoma o paraganglioma, carcinoma medular de tiroides o hiperplasia de células C e hiperplasia de paratiroides; la NEM IIB además abarca los neuromas. Estos síndromes pueden incluir otras neoplasias en un patrón muy variable de presentación, incluyendo carcinoides, lipomas y otros. Puede haber sobreposición de tumores entre los tipos NEM I y II.

Se observan tumores en dos sistemas endocrinos en el 48-66% de los casos y en tres o más en el 20-31%. Estos tumores ocurren más frecuentemente en forma aislada sin transmisión familiar; más del 10% de los casos familiares sobreviven como mutaciones de novo. Aunque la mayoría de los tumores de origen neuroectodérmico se presentan como casos esporádicos y la mutación de los genes responsables tiene un patrón de transmisión autosómico recesivo, en casos familiares y de tumores neuroendocrinos múltiples aparentemente ocurre una segunda mutación que induce tumorigénesis a nivel orgánico y un patrón de transmisión autosómico dominante. Así, estos tumores son heredados en forma autosómica dominante y son de expresión variable y con penetrancia relacionada a la edad (Fig. 5.1), de entre 82-94% a los 50 años de vida. La mayoría se presenta en adultos. Se ha atribuido su origen a la mutación de genes supresores que regulan las estructuras derivadas de la cresta neural.

En el síndrome de NEM I ocurre una mutación en el cromosoma 11q11-q13 del gen supresor de tumores (*mu*) que codifica una proteína

denominada *menina*; este gen se expresa en forma recesiva en estructuras derivadas de la cresta neural y en líneas celulares endocrinas. Se ha identificado en los casos de NEM IIA y IIB una mutación en el protooncogen *RET* en el cromosoma 10q11; también se ha involucrado el cromosoma 1p32. Existe cierta superposición de los tumores de la NEM I y de la NEM II. Azzarelli y colaboradores informaron en 1988 la coexistencia de un prolactinoma y un paraganglioma yugular. En pacientes con identificación de algún tumor de origen neuroendocrino, como los paragangliomas, debe descartarse la presencia de tumores en otros sitios, especialmente si existe un patrón familiar de NEM (Figs. 5.1 y 5.2).

La identificación temprana de pacientes con neoplasias endocrinas múltiples posiblemente pueda disminuir su morbimortalidad al prevenir sus complicaciones locales y sistémicas.

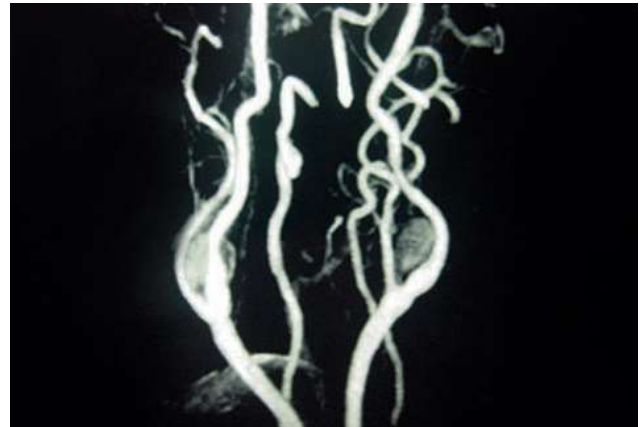


Fig. 5.1 Paraganglioma carotídeo bilateral.

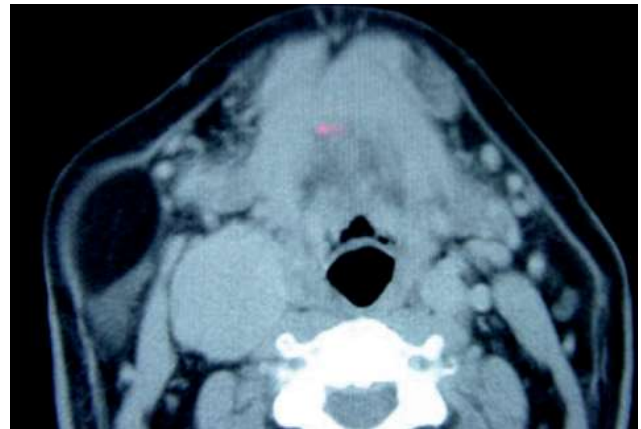


Fig. 5.2 Paraganglioma carotídeo y lipoma.

NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE TIPO I (SÍNDROME DE WERMER)

Este trastorno es el más común de las NEM, con una prevalencia de 0.02-0.2/1 000. La media de edad al diagnóstico es de 40 años (rango 18-86), presentándose los primeros signos o síntomas en promedio a los 7.6 años previos al diagnóstico; la edad promedio en pacientes asintomáticos diagnosticados por rastreo es de 25 años. No hay predominio de sexo.

Es un síndrome en el que la mayoría de los pacientes presentan adenoma o hiperplasia de paratiroides (82-96%). Hay tumores de células de

islotos pancreáticos en el 40-80% (gastrinomas, glucogonomas, insulinos y carcinoides) y adenoma hipofisario en el 27-65%. Se define como una endocrinopatía en la que se ven afectados por neoplasias dos o más de los tejidos principalmente dañados, o alternativamente un tumor en uno de estos tres sitios glandulares y un familiar de primer grado diagnosticado con NEM I.

Los tumores carcinoides se asocian frecuentemente a NEM I en el 8% de los casos (gástrico, pulmonar o en timo); otros sitios atípicos de NEM I que se presentan en el 5.8% de los pacientes incluyen feocromocitoma o adenomas no funcionales de la corteza suprarrenal, lipomas múltiples, carcinoma renal, carcinoma rectal, schwannomas, mixoma atrial, adenomas tiroideos y otros. La presentación inicial en la mayoría de los casos es hiperparatiroidismo (50-85%), generalmente por enfermedad multiglandular por hiperplasia; se diagnostica en base a hipercalcemia, elevación de paratohormona intacta, en promedio reportada de $64-144 \pm 13$ pg/mL (normal 12-53 pg/mL), y excreción urinaria de calcio en 24 horas > 200 mg, de los cuales sólo 25% fueron sintomáticos por nefrolitiasis o depresión. En raras ocasiones se observan tumores óseos café asociados a hiperparatiroidismo.

Los tumores hipofisarios se detectaron con un aumento en los niveles de hormonas hipofisarias como prolactina u hormona del crecimiento, o por estudio de imagen. Son la presentación inicial en el 17.6% de los pacientes con NEM I.

Los tumores de los islotos pancreáticos constituyen la característica de presentación inicial en el 29.4% de los pacientes con NEM I; la mayoría son gastrinomas (66.6-85%), seguidos de insulinos (6-12.5%), tumores no funcionales (6-12.5%) o glucogonomas (3-8.3%). Estos tumores son diagnosticados mediante la elevación de sus hormonas producidas, como gastrina (síndrome de Zollinger-Ellison), glucagón o insulina, o por estudios de imagen (Figs. 5.3 a 5.8).

El 21-46% de los pacientes con NEM I fallecen por causas relacionadas a sus tumores endocrinos incluyendo metástasis; los tumores pancreáticos causan el 80-85% de las muertes, el resto es por complicaciones de tumores hipofisarios o de hiperparatiroidismo. La edad promedio al fallecimiento por causa relacionada a NEM es de 50 años; la sobrevivida a 10 años de los pacientes con tumores de islotos pancreáticos es de 75%.

Cuadro 5.1. Penetrancia relacionada a la edad de tumores en NEM I.

	30 años	50 años	70 años
Hiperparatiroidismo	38%	73%	83%
Tumores en hipófisis	28%	48%	64%
Tumores en islotos pancreáticos	15%	49%	68%

ESTUDIO	RESULTADO	UNIDADES	VALORES DE REFERENCIA
NEF PTH M. INTACTA	884.9	pg/mL	12-53
OBSERVACIONES	NINGUNA		
MN GASTRINA			
GASTRINA	182	pg/mL	20-100
OBSERVACIONES	CONFIRMADO		

Fig. 5.3 NEM I. Elevación de paratohormona intacta y de gastrina.

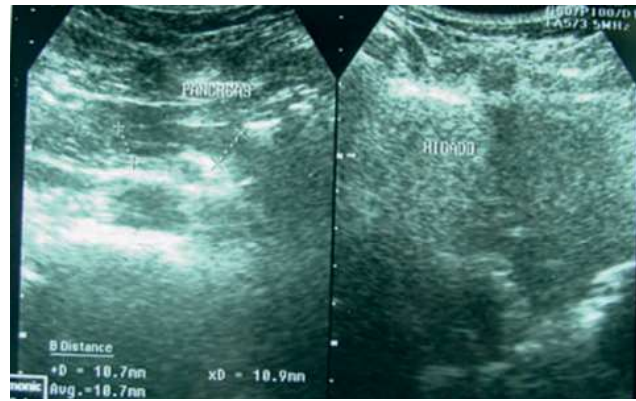


Fig. 5.4 Ultrasonido pancreático.



Fig. 5.5 Urolitiasis por hiperparatiroidismo.

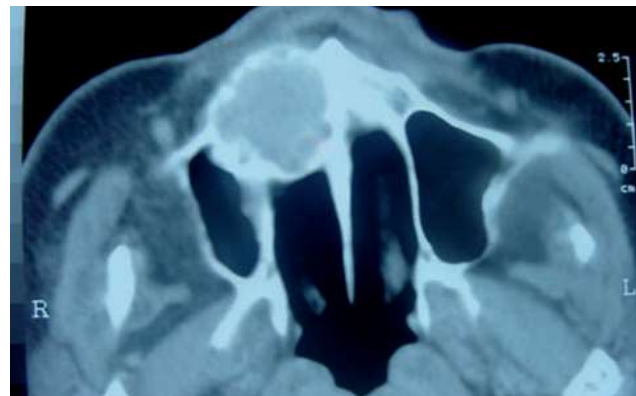


Fig. 5.6 Tumor café óseo asociado a hiperparatiroidismo.

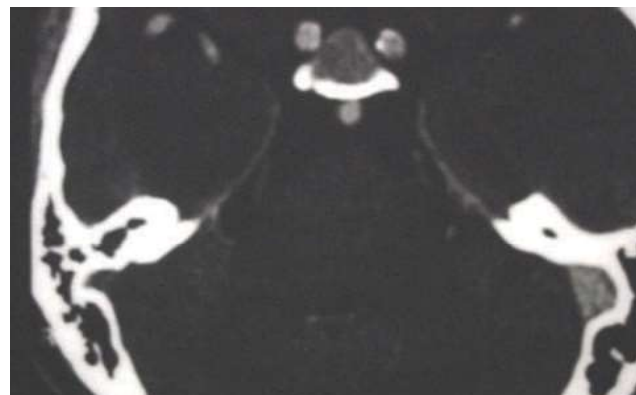


Fig. 5.7 TC axial de adenoma hipofisario.

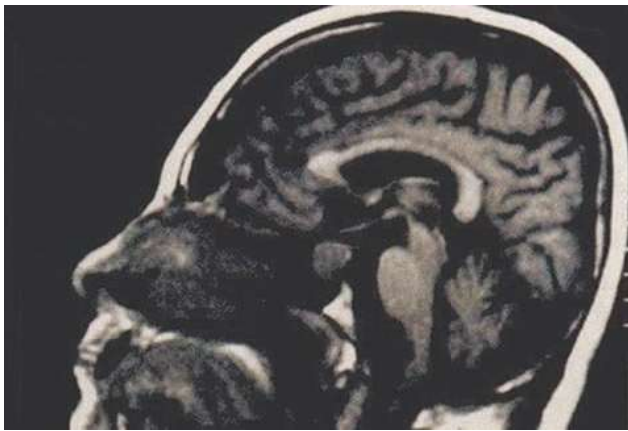


Fig. 5.8 TC sagital de adenoma de hipófisis.

De los que fallecen, el tiempo promedio de supervida fue de 11 años en general (rango 2-12), pero de 3.8 años promedio cuando se diagnosticó un tumor de islotes pancreáticos (rango 2-9 años).

NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE TIPO II (SÍNDROME DE SIPPLE)

Incluye carcinoma medular del tiroides, feocromocitoma frecuentemente bilateral y en ocasiones extrasuprarrenal, como paragangliomas en cabeza y cuello, hiperparatiroidismo por hiperplasia en el 40-50% de los casos, y otros tumores derivados de la cresta neural como gliomas, glioblastomas, meningiomas y carcinoides (Figs. 5.9 a 5.12).

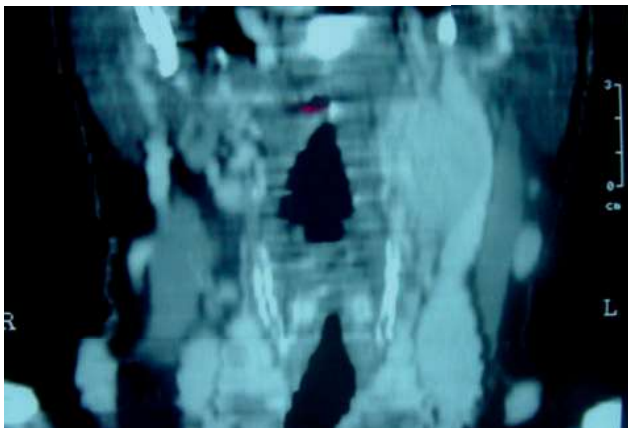


Fig. 5.9 Paraganglioma carotídeo izquierdo y carcinoma medular de tiroides.



Fig. 5.10 TC de carcinoma medular de tiroides.

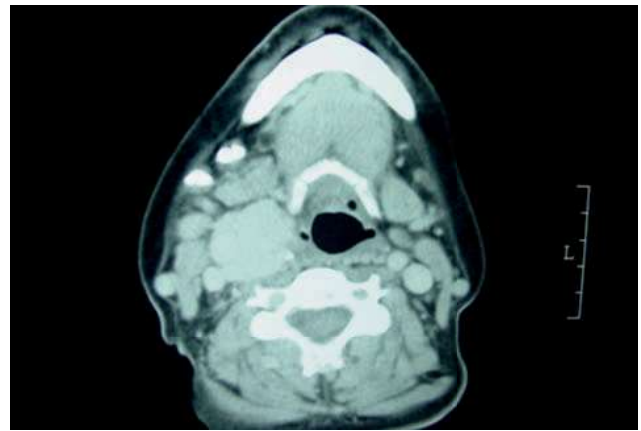


Fig. 5.11 Paraganglioma carotídeo derecho con metástasis calcificadas de carcinoma medular de tiroides.

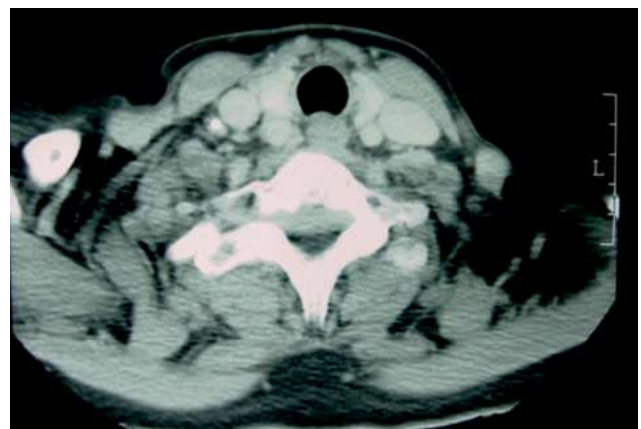


Fig. 5.12 Carcinoma medular de tiroides con metástasis yugulares calcificadas.

NEM III, IIB, O SÍNDROME DE NEUROMAS MUCOSOS

Los afectados muestran, además de carcinoma medular de tiroides y feocromocitoma, características dismórficas por neurofibromas cutáneos y de mucosa y alteraciones óseas.

Evaluación clínica

La evaluación clínica de estos pacientes debe ser exhaustiva y con énfasis en antecedentes familiares de neoplasias; está indicado estudio genético. El protocolo de estudio puede variar según el tipo de NEM:

- **Para NEM I:** Estudios de laboratorio: determinación de niveles de calcio, paratormona intacta, gastrina, glucagón, insulina (1.9-23 μ IU/mL), péptido C, prolactina y hormona de crecimiento.
- **Para NEM II:** Estudios de laboratorio: catecolaminas y sus productos de degradación (ácido vinilmandélico y calcitonina).

Los estudios de imagen pueden incluir PET 11C-metionina, tomografía computada o resonancia magnética de abdomen y cabeza y cuello, gammagrafía con talio-tecnecio (sestamibi), cintigrafía con octreótido (unión al receptor de somatostatina) y ultrasonido.

Tratamiento

El tratamiento del hiperparatiroidismo relacionado a NEM es quirúrgico. El objetivo de la cirugía es remover la mayor cantidad posible de tejido paratiroideo para evitar recurrencias sin causar hipocalcemia, por lo que la mayoría considera que para casos primarios la paratiroidectomía subtotal es el tratamiento de elección. La edad promedio en la que se realiza la paratiroidectomía en pacientes con NEM es de 36-44 años (rango 18-73).

Dada la afección multiglandular por hiperplasia, generalmente se realiza exploración cervical, paratiroidectomía subtotal con remoción de 3.5 glándulas (69-70%), prefiriendo dejar una porción glandular en su sitio o paratiroidectomía total con autotrasplante en el antebrazo (19-30%), así como timentomía; o, si no se localiza alguna glándula, lobectomía tiroidea de ese lado, encontrándose en el estudio histológico una paratiroides intratiroidea en el 33% de esos casos. Menos frecuentemente se lleva a cabo remoción de un adenoma (12%), habiéndose reportado en la mayoría de las series recurrencia de 100% cuando sólo se remueve una glándula en pacientes con NEM. En algunos centros se realiza criopreservación de tejido paratiroideo confirmado histopatológicamente (Figs. 5.13 a 5.18).

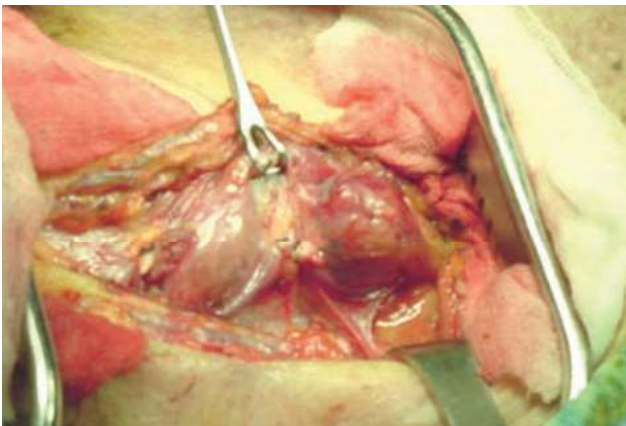


Fig. 5.13 Exploración cervical por hiperparatiroidismo.

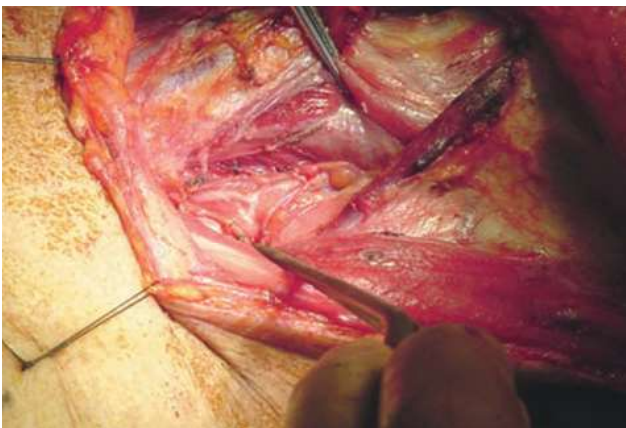


Fig. 5.14 Hiperplasia de paratiroides.

Resultados de la cirugía

Se ha reportado éxito inicial en hasta el 98% de los casos. El hiperparatiroidismo persistente después de paratiroidectomía total o subtotal

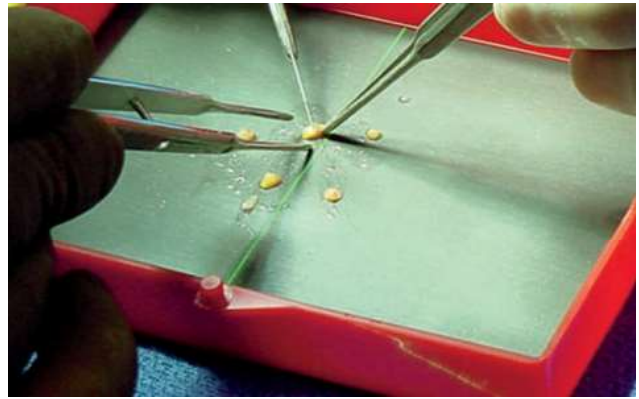


Fig. 5.15 Fragmentación de 1/2 glándula paratiroides para reimplante.



Fig. 5.16 Autotrasplante en brazo de paratiroides.

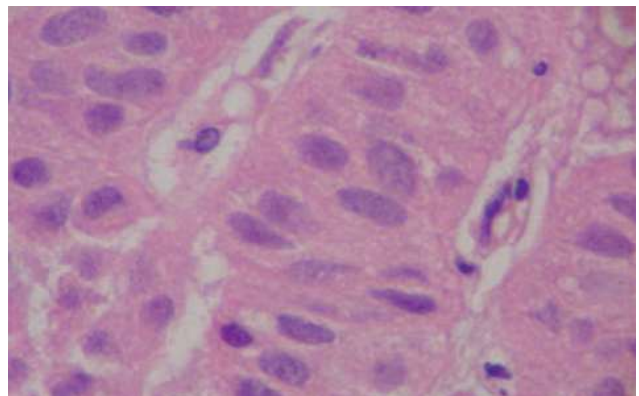


Fig. 5.17 Histología de adenoma de paratiroides.

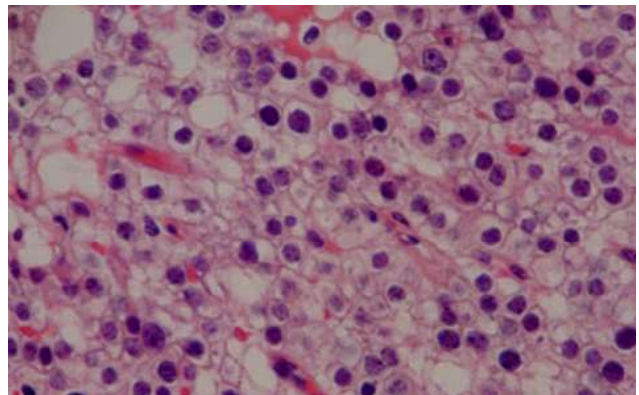


Fig. 5.18 Histología de adenoma de paratiroides.

es de 2-22%. En el hiperparatiroidismo asociado a NEM es frecuente la recurrencia, con frecuencia global de 33% que ocurre en promedio a los 6-7.5 años, después de un aparente tratamiento exitoso con paratiroidectomía subtotal (44% de recurrencia) o total (20% de recurrencia), y es mayor (38-81%) con operaciones menos extensas y se registra más tempranamente.

En pacientes autotrasplantados en el antebrazo con recurrencia, la prueba de oclusión con determinación de niveles de PTH seriados (basal, a 10, 20, 30 y al desinflar el manguito del baumanómetro) logra identificar con mucha sensibilidad si ése es el sitio de recurrencia.

Complicaciones

Ocurre hipocalcemia postoperatoria en promedio en el 33% de los casos. La incidencia de hipoparatiroidismo severo es mayor con paratiroidectomía total (13-47%) que con paratiroidectomía subtotal (0-26%). Se recomienda vitamina D a los pacientes en los que se realizó paratiroidectomía total. Se ha reportado parálisis transitoria del laríngeo recurrente en el 1% y permanente en el 1%.

Reoperación

En casos de persistencia o recurrencia, se reporta que con reoperación se revierte la hipercalcemia: con paratiroidectomía subtotal en el 33% y con paratiroidectomía total en el 66% de los casos, incluyendo timentomía, que es el sitio de localización de una quinta paratiroides hasta en un tercio de estos casos; por lo tanto, se ha recomendado la paratiroidectomía total con timentomía como la cirugía de elección para estos casos.

Tratamiento de tumores pancreáticos

Los tumores de islotes pancreáticos no deben considerarse indolentes y se recomienda su remoción quirúrgica, no sólo para control sintomático sino para prevenir metástasis.

Tratamiento de los feocromocitomas

Es quirúrgico en pacientes con NEM II; por su complejidad, se debe realizar antes del tratamiento de las otras neoplasias endocrinas.

Tratamiento del carcinoma medular de tiroides

En los pacientes con NEM II, está indicada la realización de tiroidectomía total profiláctica, especialmente cuando se detecta el oncogén relacionado. Cuando se diagnostica carcinoma medular, se realiza tiroidectomía total y disección de cuello.

LECTURAS RECOMENDADAS

1. Shepherd J. The natural history of multiple endocrine neoplasia type 1: highly uncommon or highly unrecognized? *Arch Surg* 1991;126:935-52.
2. Chandrasekharappa S, Guru S, Manickam P, et al. Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia-type 1. *Science* 1997;276:404-7.
3. Lemmens I, Wim J, de Ven V, et al. Identification of the multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) genes. *Human Mol Genet* 1997;6:1177-83.
4. Bassett J, Forbes S, Pannett A, et al. Characterization of mutations in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *A J Hum Genet* 1998;62:232-44.
5. Carty S, Helm A, Amico J, et al. The variable penetrance and spectrum of manifestations of multiple endocrine neoplasia type 1. *Surgery* 1998;124:1106-14.
6. Trump D, Farren B, Wooding C, et al. Clinical studies of multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *Q J Med* 1996;89:653-69.
7. Benya R, Metz D, Venzon D, et al. Zollinger-Ellison syndrome can be the initial endocrine manifestation in patients with multiple endocrine neoplasia-type 1. *Am J Med* 1994;97:436-44.
8. Wilkinson S, The B, Davey K, et al. Cause of death in multiple endocrine neoplasia type 1. *Arch Surg* 1993;128:683-90.
9. Samaan N, Ouais S, Nelson G, et al. Multiple endocrine syndrome type I: clinical, laboratory findings, and management in five families. *Cancer* 1989;64:741-52.
10. De Kerviler E, Cadiot G, Lebtahi R, et al. Somatostatin receptor scintigraphy in forty eight patients with the Zollinger-Ellison syndrome. *Eur J Nucl Med* 1994;21:1191-7.
11. Hellman P, Skogseid B, Öberg K. Primary and reoperative parathyroid operations in hyperparathyroidism of multiple endocrine neoplasia type 1. *Surgery* 1998;124:993-9.
12. Elaraj D, Skarulis M, Libutti S, et al. Results of initial operation for hyperparathyroidism in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Surgery* 2003;134:858-65.
13. Fraker D, Norton J, Alexander H, et al. Surgery in Zollinger-Ellison syndrome alters the natural history of gastrinoma. *Ann Surg* 1994;220:320-30.
14. Komminoth P. Multiple endocrine neoplasia type 1 and 2: from morphology to molecular pathology. *Verh Dtsch Ges Pathol* 1997; 81:125-38.
15. Anderson RJ, Lynch HT. Familial neuroendocrine tumors as a model of hereditary cancer. *Curr Opin Oncol* 1997; 9:45-54.
16. Chigot JP, et al. Characteristic pathological associations in multiple endocrine neoplasia type 1. *Presse Med* 1996; 25:1229-33.
17. Yoshimoto K, Saito S. Clinical characteristics in multiple endocrine neoplasia type 1 in Japan: a review of 106 patients. *Nippon Naibunpi Gakkai Zasshi* 1991; 67:764-74.
18. Chakrabarti R, et al. Deletion mapping of endocrine tumors localizes a second tumor suppressor gene on chromosome band 11q13. *Genes Chromosomes Cancer* 1998 ; 22:130-7.
19. Prezant TR, Levine J, Melmed S. Molecular characterization of the men1 tumor suppressor gene in sporadic pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1998 ; 83:1388-91.
20. Shan L, et al. Somatic mutations of multiple endocrine neoplasia type 1 gene in the sporadic endocrine tumors. *Lab Invest* 1998; 78:471-5.
21. Duh QY, et al. Carcinoids associated with multiple endocrine neoplasia syndromes. *Am J Surg* 1987; 154:142-8.
22. Sandelin K, Larsson C, Decker R. Genetic aspects of multiple endocrine neoplasia types 1 and 2. *Curr Opin Gen Surg* 1994; 60-8.
23. Lynch HT, Fusaro RM, Lynch JF. Cancer genetics in the new era of molecular biology. *Ann NY Acad Sci* 1997; 833:1-28.
24. Yang KP, et al. Deletion mapping on the distal third region of chromosome 1p in multiple endocrine neoplasia type IIA. *Anticancer Res* 1990; 10:527-33.
25. Lamberts SW, et al. Somatostatin-receptor imaging in the localization of endocrine tumors. *N Engl J Med* 1990; 323:1246-9.
26. Chanson P, Cadiot G, Murat A. Management of patients and sub-

- jects at risk for multiple endocrine neoplasia type 1: MEN 1. GENEM 1. Groupe d'Etude des Neoplasies Endocriniennes Multiples de type 1. *Horm Res* 1997;47:211-20.
27. Oberg K, Skogseid B, Eriksson B. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN-1). Clinical, biochemical and genetical investigations. *Acta Oncol* 1989 ; 28:383-7.
 28. Schmidt C, et al. Type I multiple endocrine neoplasia-Wermer syndrome. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1989; 78:935-40.
 29. Giraud S, et al. A large multiple endocrine neoplasia type 1 family with clinical expression suggestive of anticipation. *J Clin Endocrinol Metab* 1997 ; 82:3487-92.
 30. Zhuang Z, et al. Mutations of the MEN1 tumor suppressor gene in pituitary tumors. *Cancer Res* 1997; 57:5446-51.
 31. Ishii H, et al. A case of multiple endocrine neoplasia (MEN) type 1; the immunohistochemical and ultrastructural studies of its tumors and the analysis of hormones in tumor extracts. *Endocrinol Jpn* 1989; 36:37-45.
 32. Lamovec J, Frkovic-Grazio S, Bracko M. Non-sporadic cases and unusual morphological features in pheochromocytoma and paraganglioma. *Arch Pathol Lab Med* 1998; 122:63-8.
 33. Conte-Devolx B, et al. Multiple endocrine neoplasia type 2: management of patients and subjects at risk. French Study Group on Calcitonin-Secreting Tumors (GETC). *Horm Res* 1997; 47:221-6.
 34. Doherty GM, et al. Lethality of multiple endocrine neoplasia type I. *World J Surg* 1998; 22:581-7.