

# Neoplasias endocrinas múltiples

IRENE HALPERIN

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínic.  
Universitat de Barcelona. Barcelona. España.

Con el nombre genérico de neoplasias endocrinas múltiples se denomina a un conjunto de alteraciones hereditarias que predisponen al desarrollo de neoplasias que afectan, predominantemente, a glándulas endocrinas. Hay 3 síndromes bien definidos, con patrón de transmisión hereditaria autosómica dominante, las neoplasias endocrinas múltiples 1 y 2 (MEN 1 y MEN 2), y la enfermedad de Von Hippel Lindau; esta última no es estrictamente una neoplasia endocrina múltiple, ya que sólo uno de los componentes del cuadro afecta al tejido endocrino. Existen, además, otros cuadros familiares con asociación de neoplasias endocrinas y no endocrinas (complejo de Carney, neurofibromatosis tipo 1, y feocromocitomas/paragangliomas familiares). En la presente revisión nos centraremos en MEN 1 y MEN 2 y, fundamentalmente, en el impacto que el diagnóstico genético ha tenido en el diagnóstico, el tratamiento y la evolución de estos procesos (tabla 1).

## Puntos clave

- En MEN 1 y MEN 2 el cribado genético familiar, una vez identificada la mutación del caso índice, permite identificar a los individuos con riesgo de desarrollar la enfermedad y centrar en ellos los esfuerzos diagnósticos.
- En MEN 2 se recomienda el diagnóstico genético en edad infantil, y la tiroidectomía profiláctica excepto para algunas mutaciones intracelulares de curso más tardío.
- En MEN 1 no se dispone de cirugía profiláctica del desarrollo de los tumores enteropancreáticos, que son los más relacionados con la mortalidad, por lo que se retrasa el estudio genético de familiares a la adolescencia.
- Algunas formas aparentemente esporádicas de carcinoma medular de tiroides (CMT) pueden corresponder a fenotipos menos agresivos de MEN 2, por lo que se recomienda un estudio genético en todos los casos de CMT.

## MEN 2

Este síndrome de baja prevalencia (0,2-2/10.000 habitantes) está producido por mutaciones germinales activadoras del protooncogén RET<sup>1</sup>. MEN 2 es un claro ejemplo de cómo el diagnóstico genético y la información derivada de la correlación genotipo/fenotipo puede modificar el tratamiento de la enfermedad y mejorar su pronóstico. Existen 3 subtipos; *MEN 2A*, caracterizado por carcinoma medular de tiroides (CMT), feocromocitoma e hiperplasia paratiroidea; *MEN 2B*, que comprende CMT, feocromocitoma, neuromas mucosos, ganglioneuromas y hábito marfanoide, y *CMT familiar aislado*. En todos ellos, el CMT, con una penetrancia superior al 95% a los 25 años, es el principal condicionante de la mortalidad, ya que el 50% de los casos índice tienen metástasis al diagnóstico, y la supervivencia en este estadio es del 20% a los 10 años<sup>2</sup>. La identificación precoz de individuos afectados mediante estudio genético ha modificado y simplificado el proceso diagnóstico. Previamente, los familiares de un caso de CMT debían ser estudiados mediante calcitonina basal y estimulada de forma repetida, desde la infancia hasta la edad adulta. Esta estrategia permitió reducir la mortalidad por CMT del 15-20% en los casos índice al 5% en los familiares identificados. Actualmente, se recomienda realizar un estudio genético precoz en la infancia para identificar a los portadores de la mutación; sólo en las raras familias en las que existen varios miembros afectados y no se identifica mutación de RET (del 2 al 5%) está indicado el cribado mediante calcitonina basal y estimulada<sup>1,3</sup>. Recientemente Machens et al<sup>4</sup> han valorado retrospectivamente la progresión del CMT en pacientes menores de 20 años en relación con la localización de la mutación de RET. Los sujetos con mutaciones en el dominio extracelular (incluido el codón 634, donde se localizan dos tercios de las mutaciones) muestran CMT de desarrollo precoz en la infancia, con extensión ganglionar a partir de los 6 años. Por otra parte, las mutaciones intracelulares, mucho menos frecuentes (menos del 20%), se asocian con la aparición más tardía de la enfermedad.

La conclusión práctica, recogida en los consensos sobre MEN 2<sup>1,3</sup>, es que la tiroidectomía “profiláctica” es aconsejable en los niños con diagnóstico genético positivo antes de la edad de 5 años, con la posible excepción de los portadores de mutaciones intracelulares, en los que se puede retrasar hasta los 10 años, o aún más tarde<sup>5</sup>. Por último, se ha observado que los CMT antes valorados como esporádicos por su desarrollo tardío eran formas hereditarias con mutaciones intracelulares; es posible que la proporción clásica de esporádico/familiares establecida en alrededor de 4:1 sea, en realidad, 3:1 o aún mayor. Se recomienda, por tanto, el estudio genético de todos los casos de CMT, aunque clínicamente parezcan esporádicos. No hay aún datos del impacto del diagnóstico genético y la tiroidectomía precoz “profiláctica” en la mortalidad por CMT. En cuanto al feocromocitoma, con una penetración global de, aproximadamente, el 50%, el diagnóstico genético permite restringir su cribado a sujetos portadores; para algunas mutaciones (e.g. val804met) su riesgo de desarrollo es muy bajo, por lo que las pruebas bioquímicas pueden iniciarse más tardíamente<sup>6</sup>. Dado que la mortalidad relacionada con feocromocitoma se debe a las crisis adrenérgicas, y no a la extensión tumoral, no se plantea una suprarrenalectomía precoz profiláctica. Por último, la disponibilidad de diagnóstico genético ha permitido plantear el consejo genético a los pacientes en edad de procrear y, potencialmente, se puede desarrollar el diagnóstico prenatal y preimplantacional<sup>1</sup>.

## MEN 1

Este síndrome, con una prevalencia de 0,2-2/10.000 habitantes, se debe a una mutación germinal inactivadora del gen menina, un gen supresor tumoral localizado en el cromosoma 11 (11q13) que codifica una proteína nuclear que interactúa con factores de transcripción, tales como JunD y API. Se han identificado mutaciones de este gen en alrededor del 80% de los casos de MEN 1<sup>7</sup>. Clínicamente, el síndrome se caracteriza por<sup>1</sup>:

- Hiperparatiroidismo por hiperplasia/adenomas múltiples: es la manifestación más prevalente (casi el 100%) y más temprana (antes de los 20-25 años). Su detección se basa, principalmente, en el hallazgo de hipercalcemia, además de datos clínicos indicativos como la existencia de nefrolitiasis u osteoporosis. El tratamiento hasta ahora es quirúrgico, con las mismas indicaciones que en cualquier hiperparatiroidismo: hipercalcemia sintomática o repercusión ósea y/o renal. La resección debe ser extensa (paratiroidectomía subtotal). El posible papel de los fármacos calcimiméticos en el tratamiento del hiperparatiroidismo no está aún definido.
- Adenomas hipofisarios: microadenomas (66%) o macroadenomas (33%), secretores de prolactina (PRL), somatotropina (GH), o no secretores, que aparecen en hasta un 60% de los casos (según la sensibilidad de las exploraciones diagnósticas). Puede manifestarse por síntomas debidos a masa tumoral en el caso de macroadenomas (trastorno campimétrico, cefalea, hipopituitarismo), o bien por cuadros de hipersecreción de PRL, GH, etc. Su historia natural y tratamiento no se diferencian de los de los tumores hipofisarios esporádicos.
- Tumores endocrinos enteropancreáticos: se desarrollan en hasta el 75% de los casos. En general, son pancreáticos, a menudo multifocales, con una gran diversidad de productos de secreción (gastrinomas, insulinomas y otros), y con una historia natural muy variable (pueden ser tanto microadenomas como tumores muy voluminosos, con curso indolente o agresivo). El tratamiento de los cuadros de hipersecreción hormonal ha progresado enormemente con la introducción de fármacos como omeprazol y análogos de la somatostatina. La estrategia quirúrgica es controvertida debido a su frecuente multifocalidad, excepto en los tumores únicos de tamaño inferior a 2-3 cm, y en los insulinomas sintomáticos, en los que está indicada siempre la resección<sup>8</sup>.
- Otros tumores poco prevalentes: adenomas corticosuprarrenales, carcinoides, o lipomas.

Si bien los pacientes pueden presentar morbilidad determinada por todos los componentes del síndrome,

**Tabla 1.** Impacto del estudio genético en el manejo de MEN 1 y MEN 2

	MEN 1	MEN 2
Estudio genético	Gen menina	Gen <i>RET</i>
Mutación que produce la oncogénesis	Inactivadora: gen supresor	Activadora: protooncogén
Útil para cribado familiar	Sí	Sí
Falsos negativos	10-20%	2-5%
Correlación genotipo/fenotipo	No	Sí
Permite cirugía preventiva	No	Sí
Recomendada en recién nacidos/primera infancia	No	Sí

la mortalidad está principalmente condicionada por los tumores enteropancreáticos.  
– Desde la introducción, hace una década, del diagnóstico genético, se ha simplificado la identificación de las personas afectadas dentro de una familia, que es sencilla cuando la mutación ya está identificada. Esto permite concentrar los esfuerzos de diagnóstico sólo en los afectados. En hasta un 20% de los casos familiares no es posible identificar la mutación<sup>7</sup>. Por otra parte, el cribado de los distintos componentes de MEN 1 continúa siendo muy laborioso, ya que no hay marcadores bioquímicos generalizables, con la posible excepción del calcio, ni hay consenso sobre la periodicidad recomendada de las pruebas de imagen. Se han intentado establecer correlaciones

genotipo/fenotipo que permitan predecir la historia natural de la enfermedad e individualizar el tratamiento de los tumores enteropancreáticos según su riesgo. Por ahora, no ha sido posible, y dentro de una misma familia pueden coexistir fenotipos muy diversos<sup>9</sup>. Por último, los tumores del síndrome MEN 1 se desarrollan en órganos no adecuados para una ablación extensa, por lo que no se dispone de cirugía profiláctica. No se recomienda, por lo tanto, un estudio genético en recién nacidos o durante la primera infancia<sup>3</sup>. La valoración general del impacto del diagnóstico genético es que permite una más fácil identificación de los individuos afectados, pero que, por ahora, no ha simplificado su seguimiento ni reducido la mortalidad.

## Bibliografía



● Importante ● Muy importante

- Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C, et al. Consensus: guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:5658-71.
- Lebouilleux S, Baudin E, Travagli JP, Schlumberger M. Medullary thyroid cancer. *Clin Endocrinol.* 2004;61:299-310.
- Johnston LB, Chew SL, Trainer PJ, Reznick R, Grossman AB, Besser GM, et al. Screening children at risk of developing inherited endocrine neoplasia syndromes. *Clin Endocrinol.* 2000;52:127-3.
- Machens A, Niccoli-Sire P, Hoegel J, et al. Early malignant progression of hereditary medullary thyroid cancer. *N Engl J Med.* 2003; 349:1517-25.
- Shapiro SE, Cote GC, Lee JE, Gagel RF, Evans DB. The role of genetics in the surgical management of familial endocrinopathy syndromes. *J Am Coll Surg.* 2003;197:818-31.
- Yip L, Cote GJ, Shapiro SE, Ayers GD, Herzog CE, Sellin RV, et al. Multiple endocrine neoplasia type 2. Evaluation of the genotype-phenotype relationship. *Arch Surg.* 2003;138:409-16.
- Bassett JH, Forbes SA, Pannett AA, Lloyd SE, Christie PT, Wooding C, et al. Characterization of mutations in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Am J Hum Genet.* 1998;62:232-44.
- Öberg K, Eriksson B. Endocrine tumors of the pancreas. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2005;19:753-81.
- Carty SE, Helm AK, Amico JA, Clarke MR, Foley TP, Watson CG, et al. The variable penetrance and spectrum of manifestations of multiple endocrine neoplasia type 1. *Surgery.* 1998;124:1106-13.