

## CARTAS CIENTÍFICAS

### Neoplasia endocrina múltiple tipo 1 y cáncer de mama. Una asociación a tener en cuenta



### Multiple endocrine neoplasia type 1 and breast cancer. An association to consider

La neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN1) es un síndrome infrecuente con herencia autosómica dominante. La base genética de la MEN1 consiste en una mutación de pérdida de función en la línea germinal del gen MEN1 que se encuentra en la banda cromosómica 11q13. Este gen codifica una proteína denominada menina que actúa como supresor tumoral<sup>1</sup>. El síndrome MEN1 se caracteriza por la asociación de hiperparatiroidismo primario (HPP), tumores neuroendocrinos enteropancreáticos y adenomas hipofisarios. El HPP es el primer componente en desarrollarse y el más frecuente, de modo que hacia los 40-50 años de edad su penetrancia es de aproximadamente el 100%<sup>2</sup>. Los tumores neuroendocrinos enteropancreáticos presentan una prevalencia que oscila entre el 30 y el 75% según diversas series<sup>3</sup> y constituyen la principal causa de morbilidad en los pacientes con MEN1. Por último, los adenomas hipofisarios están presentes en el 30-40% de los pacientes<sup>3</sup>.

Sin embargo, el espectro clínico de MEN1 cada vez es más amplio por la aparición de otras neoplasias tanto en tejidos endocrinos como no endocrinos, entre las que destacan los tumores carcinoides, los adenomas suprarrenales, los lipomas, los angiofibromas, los colagenomas y los meningiomas<sup>3</sup>.

En los últimos años se han publicado diversos trabajos que evidencian que el síndrome MEN1 podría estar involucrado en el desarrollo de cáncer de mama. La proteína menina podría estar relacionada con el desarrollo de cáncer de mama debido a su papel estimulador de los receptores estrogénicos<sup>4</sup>. Presentamos el caso de una mujer diagnosticada en el año 2004, a los 41 años de edad, de lesión de mama izquierda en una revisión rutinaria. En la mamografía se evidenció una imagen sospechosa de malignidad, por lo que se realizó estudio citológico que fue indicativo de carcinoma. Entre los antecedentes personales destacaba menarquia a los 9 años, tabaquismo leve de 4 cigarrillos al día y 2 hijos (el primer parto, a los 21 años de edad). Entre los antecedentes familiares destacaba madre con HPP y carcinoma papilar multifocal variante de células altas y variante folicular de tiroides. No tenía antecedentes familiares de cáncer de mama. Se realizó cuadripectomía superior izquierda y linfadenectomía axilar con resultado anatomo-patológico de carcinoma de mama ductal infiltrante grado

nuclear II de 1,8 cm de diámetro, con receptores hormonales negativos, índice proliferativo MIB-1 del 3%, HER-2 negativo y p53 negativo. Se resecaron 10 ganglios sin afectación metastásica. La paciente recibió 6 ciclos de quimioterapia según el esquema FEC (5-FU, epirubicina y ciclofosfamida) y radioterapia adyuvante. Tras el diagnóstico de carcinoma de mama y a lo largo del seguimiento se detectaron cifras de calcio plasmático corregido por albúmina entre 11,3-12,1 mg/dL, fósforo plasmático entre 1,8-3,4 mg/dL, parathormona intacta entre 120-170 pg/mL e hipercalcemia. Tras realizar el diagnóstico bioquímico de HPP, se realizó gammagrafía con sestamibi, observándose una captación a nivel de la glándula paratiroides inferior derecha. Se realizó intervención quirúrgica con abordaje unilateral con exploración de ambas glándulas paratiroides del lado derecho y extirpación de un adenoma paratiroides inferior derecho. No obstante, el resultado anatopatológico fue de hiperplasia de paratiroides. Tras la primera cirugía la paciente siguió presentando datos bioquímicos compatibles con persistencia de HPP, por lo que fue de nuevo intervenida con abordaje unilateral, extirpándose la glándula superior derecha, con resultado anatopatológico de adenoma. Debido al antecedente materno de HPP y la presencia de afectación glandular múltiple, se realizó estudio genético, detectándose la variante p.C421R/p.R426R en el gen MEN1. En el momento actual, tras la segunda cirugía realizada en el año 2006, la paciente se encuentra asintomática, sin datos de recidiva del HPP. A lo largo del seguimiento no ha presentado ningún dato de recidiva de su carcinoma de mama. Además, se han realizado determinaciones bioquímicas y pruebas de imagen para detectar posibles tumores neuroendocrinos enteropancreáticos y adenomas hipofisarios, resultando todos los estudios normales. Tras el diagnóstico, se realizó estudio familiar con resultado positivo para MEN1 en una hermana, 2 sobrinos maternos y una de las hijas. Desconocemos si la hermana de la paciente ha desarrollado un cáncer de mama, pero hasta el momento la hija no ha presentado este tipo de tumor.

En los últimos años se han publicado trabajos que describen la asociación del síndrome MEN1 con el cáncer de mama en pacientes sin mutaciones germinales en los genes BRCA1 y BRCA2, asociados con el cáncer de mama hereditario<sup>5,6</sup>. Así mismo, también se han publicado casos de mujeres con MEN1 que además presentan mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2<sup>7,8</sup>. En nuestro caso no se determinaron las mutaciones en dichos genes en el momento del diagnóstico, aunque según las recomendaciones actuales estaría indicada la realización de consejo genético, dado que la paciente fue diagnosticada de un carcinoma de mama

triple negativo (receptores para progesterona y estrógenos negativos y HER-2 negativo) antes de los 50 años de edad<sup>9</sup>.

El grupo de trabajo holandés para el estudio de MEN1 ha publicado recientemente un trabajo en el que se incluye más del 90% de la población holandesa con MEN1, con un seguimiento medio de 20 años, y que valora el riesgo de desarrollar cáncer de mama en mujeres con este síndrome<sup>10</sup>. En este estudio, el 73% de las mujeres con MEN1 y cáncer de mama no presentaban antecedentes familiares para este tipo de tumor. Además, no se encontraron diferencias en cuanto a la prevalencia de factores de riesgo asociados al desarrollo de cáncer de mama (edad de la menarquia y menopausia, paridad, edad del primer parto, lactancia materna, uso de anticonceptivos orales, presencia de obesidad, tabaquismo o consumo de alcohol) entre aquellas pacientes con MEN1 y cáncer de mama y el grupo control, y tampoco presentaron prolactinomas asociados. El riesgo relativo de cáncer de mama en mujeres con MEN1 fue de 2,83 en este estudio transversal, lo que clasifica al gen MEN1 como un factor de riesgo moderado. No obstante, no se encontró un aumento de otro tipo de tumores. Estos datos están en concordancia con lo observado en otras 3 cohortes de pacientes con MEN1 de Estados Unidos, Tasmania y Francia, que incluyen un total de 675 pacientes. La incidencia de cáncer de mama cuando se evalúan los datos de forma combinada en las 3 cohortes es de 1,96 (IC 95% 1,33-2,88)<sup>11</sup>. Por otro lado, en la cohorte holandesa la edad media del diagnóstico fue de 48 años, lo cual supone 10 años de adelanto respecto a la población general holandesa. En nuestro caso, la edad del diagnóstico también fue temprana, puesto que la edad de incidencia para el cáncer de mama en la población española está por encima de los 50 años<sup>9</sup>. Por último, en la cohorte holandesa la mayoría de los tumores fueron de tipo luminal con un pronóstico favorable, con un único caso de cáncer de mama triple negativo, al igual que el de nuestra paciente. Los autores concluyen que estaría justificado iniciar el despistaje de este tipo de tumores a partir de los 40 años y con una periodicidad bienal en mujeres con MEN1.

Como conclusión, aunque parece existir una conexión entre MEN1 y cáncer de mama, no está bien establecida la causalidad por las limitaciones que tienen las series publicadas y la posibilidad de asociación entre el síndrome MEN1 y mutaciones en los genes de la familia BRCA. En la guía de práctica clínica para el manejo del MEN1 publicada en el año 2012 no se realiza ningún tipo de recomendación con respecto al cribado del cáncer de mama, ya que no se había descrito la posible asociación<sup>3</sup>, aunque este tema sí que se recoge en trabajos más recientes<sup>12</sup>. Hacen falta más estudios que aclaren el riesgo relativo de estos tumores en mujeres con MEN1 y el impacto que tiene el cribado del cáncer de mama en esta población, aunque parece razonable intensificar el cribado en mujeres con MEN1 en edades más precoces que la población general y con una frecuencia que debería individualizarse.

## Bibliografía

1. Chandrasekharappa SC, Guru SC, Manickam P, Olufemi SE, Collins FS, Emmert-Buck MR, et al. Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia-type 1. *Science*. 1997;276:404-7.
  2. Rizzoli R, Green J 3rd, Marx SJ. Primary hyperparathyroidism in familiar multiple endocrine neoplasia type 1. *Am J Med*. 1985;78:467-74.
  3. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, Bilezikian J, Dralle H, Ebeling PR, et al., Endocrine Society. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:2990-3011.
  4. Dreijerink KM, Mulder KW, Winkler GS, Höppener JW, Lips CJ, Timmers HT. Menin links estrogen receptor activation to histone H3K4 trimethylation. *Cancer Res*. 2006;66:4929-35.
  5. Inic ZM, Inic M, Dzodic R, Pupic G, Damjanovic S. Breast cancer in a patient with multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): A case report and review of the literature. *J Clin Oncol*. 2012;30 Suppl. Abstract e21136.
  6. Jeong YJ, Oh HK, Bong JG. Multiple endocrine neoplasia type 1 associated with breast cancer: A case report and review of the literature. *Oncol Lett*. 2014;8:230-4.
  7. Papi L, Palli D, Masi L, Putignano AL, Congregati C, Zanna I, et al. Germline mutations in MEN1 and BRCA1 genes in a woman with familial multiple endocrine neoplasia type 1 and inherited breast ovarian cancer syndromes: A case report. *Cancer Genet Cytogenet*. 2009;195:75-9.
  8. Ghataorhe P, Kurian AW, Pickart A, Trapane P, Norton JA, Kingham K, et al. A carrier or both MEN1 and BRCA2 mutations: Case report and review of the literature. *Cancer Genet Cytogenet*. 2007;179:89-92.
  9. Sociedad Española de Oncología Médica. Info Cáncer. Consejo genético. Síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario [actualizado 7 Mar 2017]. Disponible en: <https://www.seom.org/en/informacion-sobre-el-cancer/consejo-genetico?start=3>
  10. Van Leeuwaarde RS, Dreijerink KM, Ausems MG, Beijers HJ, Dekkers OM, de Herder WW, et al., MEN1-dependent breast cancer: Indication for early screening? Results from the Dutch MEN1 Study Group. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102: 2083-90.
  11. Dreijerink KM, Goudet P, Burgess JR, Valk GD. Breast-cancer predisposition in multiple endocrine neoplasia type 1. *N Engl J Med*. 2014;371:583-4.
  12. Van Leeuwaarde RS, de Laat JM, Pieterman CRC, Dreijerink K, Vriens MR, Valk GD. The future: Medical advances in MEN1 therapeutic approaches and management strategies. *Endocr Relat Cancer*. 2017;24:T179-93.
- Sandra Herranz-Antolín <sup>a,\*</sup>, Saray Gil-García <sup>b</sup>  
y Visitación Álvarez-de Frutos <sup>a</sup>
- <sup>a</sup> Sección de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario de Guadalajara, Guadalajara, España  
<sup>b</sup> Centro de Salud de Azuqueca de Henares, Gerencia de Atención Integrada de Guadalajara, Azuqueca de Henares, Guadalajara, España
- \* Autor para correspondencia.  
Correo electrónico: [herranzantolin@gmail.com](mailto:herranzantolin@gmail.com) (S. Herranz-Antolín).
- <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2018.05.008>  
2530-0164/  
© 2018 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.