

Notas clínicas

Rentabilidad de las pruebas de imagen en el diagnóstico de tumores enteropancreáticos en el síndrome MEN1. A propósito de un caso

P. LÓPEZ, E. BOIX, O. MORENO Y A. PICÓ

Sección Endocrinología y Nutrición. Hospital General Universitario de Alicante. Alicante. España.

El cuadro clínico del síndrome de la neoplasia endocrina múltiple tipo 1 comprende un amplio espectro de enfermedades, con afección de múltiples órganos endocrinos. Desde el inicio del diagnóstico genético, realizado por el estudio de leucocitos en sangre periférica, esta afección se ha podido diagnosticar de forma más precisa, con un seguimiento estrecho a muchos portadores asintomáticos de la mutación, basado en determinaciones hormonales y pruebas de imagen. En el caso presentado, se comenta el tratamiento de forma agresiva, según las técnicas de imagen, realizadas en una mujer de 26 años asintomática, portadora de la mutación del gen *MEN1*, con hiperparatiroidismo primario, hiperprolactinemia y tumor pancreático, con sospecha de metástasis hepática, según los hallazgos de la tomografía computarizada y la resonancia magnética, pero no en la gammagrafía. Se comentan las características del cuadro clínico, la genética, el diagnóstico y el tratamiento del síndrome de la neoplasia endocrina múltiple tipo 1, con especial énfasis en los tumores enteropancreáticos y las técnicas de imagen.

UTILITY OF IMAGING TESTS IN THE DIAGNOSIS OF ENTEROPANCREATIC TUMORS IN MEN1 SYNDROME: A CASE REPORT

The clinical features of MEN1 syndrome include a wide range of diseases with involvement of multiple endocrine organs. The development of genetic diagnosis, performed through study of leukocytes in peripheral blood, has allowed more precise diagnosis and strict follow-up of many asymptomatic mutation carriers. This follow-up is based on hormonal determinations and imaging tests. We describe aggressive management based on imaging techniques in a 26-year-old asymptomatic female carrier of a mutation in the *MEN1* gene. The patient showed primary hyperparathyroidism, hyperprolactinemia and pancreatic tumor with suspected hepatic metastases revealed by computed tomography and magnetic resonance imaging findings but not by gammagraphic images. The clinical features, diagnosis and treatment of MEN1 are described with special emphasis on enteropancreatic tumors and imaging tests.

Key words: MEN1. Mutation in the MEN1 gene. Enteropancreatic tumors.

INTRODUCCIÓN

Los tumores enteropancreáticos constituyen la principal causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes con el síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN1). La escasa expresividad clínica de estos tumores implica la necesidad de utilizar en su cribado pruebas de imagen y determinaciones hormonales con sensibilidad y especificidad, a menudo subóptimas. El tratamiento de estos tumores suele precisar resecciones quirúrgicas, cuyas extensión y agresividad dependen a menudo de los hallazgos en las pruebas de imagen. A continuación se presenta un caso clínico en el que se pone de manifiesto la relevancia de las técnicas de imagen y su sensibilidad y especificidad en la toma de decisiones terapéuticas.

Correspondencia: Dr. P. López.
Sección Endocrinología y Nutrición. Hospital General Universitario de Alicante.
Pintor Baeza, s/n. 03010 Alicante. España.

Manuscrito recibido el 27-6-2003; aceptado para su publicación el 27-10-2003.

Palabras clave: MEN1. Mutación gen *MEN1*. Tumores enteropancreáticos.

CASO CLÍNICO

Mujer de 26 años a la que se realizó estudio genético de síndrome MEN1, tras el diagnóstico de la enfermedad en un familiar de primer grado, y en la que se evidenció una mutación en el cromosoma 11q13, exón 3, posición 4.479. Se procedió a realizar cribado de neoplasias asociadas a MEN1. En la anamnesis dirigida, la paciente refería oligomenorrea como única manifestación clínica. En la exploración física se objetivó galactorrea en la expresión bilateral; el resto de la exploración fue normal. En la bioquímica sanguínea se objetivó hipercalcemia (11,6 mg/dl) e hipofosfatemia (1,3 mg/dl), encontrándose el resto de parámetros bioquímicos dentro del rango de la normalidad. Respecto a las determinaciones analíticas se evidenció un aumento en la excreción de calcio en orina de 24 h (509 mg), una elevación de PTH (325 pg/ml) y de prolactina sérica (88 ng/ml), siendo el resto de determinaciones hormonales adenohipofisarias, así como gastrina, insulina, enolasa, cromogranina, glucagón y VIP, normales. Como pruebas de imagen se realizaron: gammagrafía paratiroidea con ⁹⁹Tc-sestamibi que evidenció captación del radiotrazador a nivel de la glándula paratiroides superior izquierda e inferior derecha, RMN hipofisaria que objetivó aumento de tamaño hipofisario compatible con hiperplasia hipofisaria difusa, TC abdominal en la que se objetivó una tumoración hipodensa de 2 cm en cabeza pancreática así como 3 lesiones hepáticas de 1-2 cm hipodensas sugerentes de metástasis, RMN abdominal que puso de manifiesto una lesión hipointensa en cabeza pancreática de 3 cm, 3 lesiones hepáticas (hallazgos concordantes con los obtenidos en la TC) y una masa suprarrenal izquierda de 5 cm hiperintensa en T2, gammagrafía con octreótida-DTPA marcado con ¹¹¹In que evidenció únicamente captación patológica en cabeza pancreática. Ante el hallazgo de una masa suprarrenal de características radiológicas sugerente de feocromocitoma, se realizó determinación de catecolaminas en orina de 24 h que resultó normal. Con el fin de establecer la etiología de las masas hepáticas, se procedió en 2 ocasiones a realizar punción-aspiración con aguja fina, que obtuvo material insuficiente para el estudio citológico. Con el diagnóstico de hiperparatiroidismo primario y tumor pancreático no funcionante, con sospecha de metástasis hepáticas y suprarrenales, la paciente fue intervenida quirúrgicamente; se le practicó pancreatectomía cefálica, suprarrenalectomía izquierda y exéresis de las 3 lesiones hepáticas.

El estudio anatomopatológico demostró la presencia de tumor pancreático neuroendocrino de 2,5 cm, bien diferenciado, con muy baja actividad mitótica (Ki 67 < 2%) e inmunohistoquímica positiva para cromogranina y sinaptofisina, y fue negativa para péptido vasoactivo intestinal (VIP), gastrina, glucagón, insulina, corticotropina (ACTH) y somatostatina, un adenoma corticosuprarrenal y 3 hemangiomas hepáticos.

Posteriormente, se realizó ante la presencia de un hiperparatiroidismo primario con criterios de tratamiento quirúrgico paratiroidectomía con exéresis de 3 glándulas y media, con preservación de media glándula paratiroidea, con posterior normalización de los valores plasmáticos de calcio. Asimismo, se instauró tratamiento con 1.000 mg de cabergolina semanales, con desaparición de la galactorrea y normalización de las cifras de prolactina.

DISCUSIÓN

El síndrome de MEN1 es una entidad poco frecuente que se caracteriza por la asociación de hiperparatiroidismo primario, tumores endocrinos enteropancreáticos y adenomas hipofisarios. Recientes avances en las técnicas de genética molecular han permitido identificar el gen responsable de la enfermedad y, por tanto, realizar estudio de mutaciones tanto en los pacientes con sintomatología clínica como en sus familiares de primer grado. Es probable que el diagnóstico y el tratamiento precoces de las neoplasias asociadas a este síndrome se asocien a una mejoría en su pronóstico. Por este motivo, los consensos actuales recomiendan el estudio genético de los familiares de primer grado de los pacientes con esta enfermedad y el cribado de los componentes del síndrome en los sujetos afectados¹.

La enfermedad más frecuente del síndrome es el hiperparatiroidismo primario, presente casi en el 100% de los afectados a la edad de 50 años. La prevalencia de tumores enteropancreáticos oscila entre un 30 y un 75% según diversas series^{1,2}. Se localizan en páncreas o en la submucosa duodenal, son multicéntricos e histológicamente pueden ser adenomas o carcinomas metastásicos o invasivos^{2,3}. Por desgracia, no existen marcadores que permitan identificar los casos con mayor riesgo de desarrollar neoplasias malignas. La prevalencia de tumores hipofisarios oscila entre un 10 y un 60%. Otros tumores menos frecuentes que pueden formar parte del síndrome son los carcinoides, los adenomas suprarrenales y los lipomas¹. Para el cribado de todas estas neoplasias, se recomienda estudio bioquímico anual con calcio sérico y paratirina (PTH) a partir de los 8 años; gastrina, insulina, cromogranina A y glucagón a partir de los 20 años, así como prolactina y factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (IGF-I) a partir de los 5 años^{1,4}. Respecto a las pruebas de imagen que se debe realizar cada 3-5 años, éstas incluyen gammagrafía con octreótida-¹¹¹In-DTPA, TC abdominal y RM abdominal, así como RM hipofisaria^{1,4}. Sobre la base de estas recomendaciones, cada vez es más habitual el hallazgo de pacientes asintomáticos con alteraciones en las pruebas de imagen. Sin embargo, actualmente no existe evidencia científica suficiente en la bibliografía que oriente en la toma de decisiones terapéuticas en estos sujetos. Así, existe controversia en torno al papel de la cirugía en el trata-

miento de los tumores pancreáticos asintomáticos. Mientras que algunos grupos no consideran necesaria la intervención quirúrgica a menos que el tumor sea mayor de 3 cm o se encuentre en clara progresión, otros la recomiendan en todos los tumores mayores de 1 cm¹⁻³. Tampoco existen datos que evalúen el impacto sobre la supervivencia de las resecciones hepáticas en el caso de lesiones metastásicas, por lo que resulta difícil establecer el tipo y la extensión del procedimiento quirúrgico más adecuado en cada caso. La toma de decisiones terapéuticas en estos pacientes, por tanto, debe individualizarse y sustentarse en las técnicas de imagen.

En la paciente que se presenta se objetivó una tumoración pancreática, 3 lesiones hepáticas compatibles con metástasis en la TC y RM, y una masa adrenal sugerente de feocromocitoma en la RM. Sin embargo, la gammagrafía con octreótida-¹¹¹In-DTPA mostró únicamente captación en la zona pancreática. El feocromocitoma se descartó mediante estudio bioquímico; sin embargo, el fracaso de las 2 punciones-aspiraciones con aguja fina (PAAF) hepáticas para obtener material citológico imposibilitó el diagnóstico preciso de las lesiones hepáticas ante la discordancia de los resultados de TC y RM con los de la gammagrafía.

Las principales técnicas de imagen usadas en el estudio de tumores enteropancreáticos asociados al síndrome MEN1 son TC, RM abdominal y gammagrafía con octreótida-¹¹¹In-DTPA. La sensibilidad y la especificidad de la RM y la TC abdominales difieren según la bibliografía consultada, y oscilan entre el 40 y el 60%^{5,7}, si bien algunos autores han descrito porcentajes mayores de sensibilidad con el uso de la RM (> 90%)⁶. La sensibilidad de la gammagrafía con octreótida-¹¹¹In-DTPA para los tumores no funcionantes oscila entre el 80 y el 100%, con una tasa de falsos negativos del 0-20%⁸, lo que permite identificar hasta un 20-30% de metástasis no detectables con otras técnicas¹⁰. Asimismo, la gammagrafía presenta elevada especificidad, con una tasa de falsos positivos del 3-12%⁹ y un valor predictivo positivo de hasta el 100%⁵. El estudio gammagráfico efectuado a la paciente demostró la concordancia existente entre las imágenes del octreoscán y el resultado histológico obtenido, así como la falta de especificidad de la RM y la TC abdominales para el diagnóstico de las metástasis. La planificación de la intervención quirúrgica sobre la base de los resultados de la gammagrafía hubiera conllevado una cirugía menos amplia, menos agresiva y, por tanto, con menor riesgo de complicaciones perioperatorias. Sin embargo, en los datos expuestos se aprecia que la gammagrafía presenta limitaciones no desdeñables. Por este motivo, consideramos que ante procesos patológicos con sos-

pecha de malignidad y discrepancias entre las diferentes técnicas de imagen, parece poco prudente basar las decisiones terapéuticas únicamente en los resultados de una de ellas, aunque su sensibilidad y su especificidad sean superiores a las otras.

El cumplimiento de las recomendaciones actuales de realizar estudio genético a los familiares de primer grado de pacientes con MEN1 y cribado de neoplasias en portadores conlleva el hallazgo de pacientes asintomáticos con alteraciones en las pruebas de imagen o bioquímicas. No existe evidencia científica suficiente respecto a las actitudes terapéuticas más adecuadas en estos pacientes, por lo que se debería evaluar las estrategias de tratamiento más adecuadas en este grupo de pacientes. Mientras tanto, la toma de decisiones tendrá que ser individualizada sobre la base del riesgo/beneficio de cada actuación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C, et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN1 type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5658-71.
2. Veldhuis D, Norton JA, Wells SA Jr, Vinik AI, Perry RB. Surgical versus Medical Management of multiple endocrine neoplasia (MEN 1) type 1. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:357-64.
3. Bartsch DK, Langer P, Wild A, Schilling T, Celik I, Rothmund M, et al. Pancreaticoduodenal endocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1: Surgery or surveillance? *Surgery* 2000;128:958-66.
4. Jensen RT. Pancreatic endocrine tumors: recent advances. *Ann Oncol* 1999;10:170-6.
5. Yim JH, Siegel BA, De Benedetti MK, Norton JA, Lairmore TC, Doherty HM. Prospective study of the utility of somatostatin-receptor scintigraphy in the evaluation of patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Surgery* 1998;124:1037-42.
6. Owen NJ, Sohaib SA, Peppercorn PD, Monson JP, Grossman AB, Besser GM. MRI of pancreatic neuroendocrine tumours. *Br J Radiol* 2001;74:968-73.
7. Skogseid B, Oberg K, Akerstrom G, Eriksson B, Westling JE, Janson ET, et al. Limited tumor involvement found at multiple endocrine neoplasia type 1 pancreatic exploration: can it be predicted by preoperative tumor localization? *World J Surg* 1998;22:673-8.
8. Van Eijck CHJ, De Jong M, Breeman WA, Slooter GD, Marquet RL, Krennig EP. Somatostatin receptor imaging and therapy of pancreatic endocrine tumors. *Ann Oncol* 1999;10 (Suppl 4):S177-81.
9. Gibril F, Reynolds JC, Chen CC, Yu F, Goebbel SU, Serrano J, et al. Specificity of somatostatin receptor scintigraphy: a prospective study and the effects of false positive localizations on management in patients with gastrinomas [en prensa]. *J Nucl Med* 1998.
10. Le Gultuec D, Cadiot G, Lebtahi R, Mignon M. [Detection of endocrine tumors of the digestive tract. Value and limitations of scintigraphy of somatostatin of the digestive tract.] *Presse Med* 1996;25:677-82.