



REVISIÓN / REVIEW

## Neoplasias endocrinas múltiples: de lo molecular a lo clínico

*Multiple Endocrine Neoplasias: From Molecular to Clinical Aspects*

Nelson Wohllk, MD<sup>a,b</sup>✉, Consuelo Olave MD<sup>a</sup>.

<sup>a</sup> Sección de Endocrinología, Hospital del Salvador. Santiago, Chile.

<sup>b</sup> Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### **Historia del Artículo:**

Recibido: 04/06/2025

Aceptado: 07/08/2025

#### **Keywords:**

Endocrine Neoplasms;  
Medullary Thyroid Cancer;  
Pheochromocytoma;  
Hyperparathyroidism;  
Neuroendocrine Tumors;  
Pituitary Adenoma.

#### **Palabras clave:**

Neoplasias Endocrinas;  
Cáncer Medular de  
Tiroídes; Feocromocitoma;  
Hiperparatiroidismo;  
Tumores Neuroendocrinos;  
Adenoma Hipofisario.

### RESUMEN

Las neoplasias endocrinas múltiples (NEM) tipo 1, 2 (se subdivide en 2A y 2B), 4 y 5; constituyen síndromes genéticos hereditarios con un patrón de transmisión autosómico dominante. Se caracterizan por la aparición de múltiples tumores endocrinos, tanto benignos como malignos, que afectan a diversas glándulas, con manifestaciones clínicas específicas según el tipo de NEM.

NEM tipo 1 (NEM1) se asocia a mutaciones inactivantes en gen *MEN1* y se manifiesta principalmente por tumores paratiroides, hipofisarios y gastroenteropancreáticos. El análisis molecular del gen *MEN1* está indicado en pacientes con sospecha clínica y familiares, aunque la correlación genotipo-fenotipo es limitada.

NEM tipo 2 (NEM2) resulta de mutaciones activantes en el protooncogén *RET* y se caracteriza por carcinoma medular de tiroides (CMT), altamente penetrante, agresivo y común a todas las formas de NEM2. En NEM2A coexisten feocromocitoma e hiperparatiroidismo, mientras que NEM2B incluye feocromocitoma y neuromas mucosos. La tiroidectomía profiláctica en portadores de mutaciones *RET* se recomienda en la infancia según el riesgo definido por la American Thyroid Association. Además, casos de CMT aparentemente esporádicos pueden corresponder a NEM2 no diagnosticados, justificando el estudio sistemático del protooncogén *RET*.

NEM tipo 4 (NEM4), asociada a mutaciones del gen *CDKN1B*, presenta fenotipo similar a NEM1, pero con menor gravedad y aparición más tardía.

NEM tipo 5 (NEM5), vinculada a mutaciones del gen *MAX*, se asocia principalmente a feocromocitomas y paragangliomas hereditarios.

El diagnóstico temprano y el estudio genético dirigido permiten implementar estrategias de vigilancia y manejo individualizado, reduciendo la morbilidad.

El objetivo de este trabajo es revisar las características genéticas, clínicas y diagnósticas de los principales síndromes de neoplasias endocrinas múltiples (NEM), con énfasis en su clasificación, manifestaciones específicas, implicancias del estudio molecular y estrategias de manejo precoz orientadas a reducir la morbilidad asociada.

✉ Autor para correspondencia

Correo electrónico: nwohllk@gmail.com

<https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2025.08.012>

e-ISSN: 2531-0186 / ISSN: 0716-8640/© 2025 Revista Médica Clínica Las Condes.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND  
(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



**ABSTRACT**

Multiple Endocrine Neoplasia (MEN) types 1, 2 (subdivided into 2A and 2B), 4, and 5 are hereditary genetic syndromes with an autosomal dominant inheritance pattern. They are characterized by the development of multiple endocrine tumors, both benign and malignant, affecting various glands, with clinical manifestations that vary depending on the MEN subtype.

MEN type 1 (*MEN1*) is associated with inactivating mutations in the *MEN1* gene and is mainly manifested by parathyroid, pituitary, and gastroenteropancreatic tumors. Molecular analysis of the *MEN1* gene is indicated in patients with clinical suspicion and their relatives, although the genotype-phenotype correlation remains limited.

MEN type 2 (*MEN2*) results from activating mutations in the proto-oncogene *RET* and is characterized by medullary thyroid carcinoma (MTC), which is highly penetrant, aggressive, and common to all MEN2 subtypes. MEN2A is also associated with pheochromocytoma and hyperparathyroidism, whereas MEN2B includes pheochromocytoma and mucosal neuromas. Prophylactic thyroidectomy is recommended in childhood for carriers of *RET* mutations, according to the risk stratification defined by the American Thyroid Association. Moreover, apparently sporadic cases of MTC may represent undiagnosed MEN2, supporting the systematic analysis of the *RET* proto-oncogene.

MEN type 4 (*MEN4*), associated with mutations in the *CDKN1B* gene, presents a phenotype similar to MEN1 but with lower severity and later onset.

MEN type 5 (*MEN5*), linked to mutations in the *MAX* gene, is mainly associated with hereditary pheochromocytomas and paragangliomas.

Early diagnosis and targeted genetic testing enable the implementation of surveillance and personalized management strategies, thereby reducing morbidity and mortality.

The aim of this article is to review the genetic, clinical, and diagnostic features of the main multiple endocrine neoplasia (MEN) syndromes, with emphasis on their classification, specific manifestations, the role of molecular testing, and early management strategies aimed at reducing associated morbidity and mortality.

**INTRODUCCIÓN**

Las neoplasias endocrinas múltiples (NEM) constituyen un grupo de síndromes hereditarios autosómicos dominantes, caracterizados por la aparición de tumores benignos y malignos en glándulas endocrinas y, en menor medida, en órganos no endocrinos. Se han identificado cinco tipos principales: NEM tipo 1 (NEM1), NEM tipo 2 (NEM2), con sus subtipos 2A y 2B (NEM3), NEM tipo 4 (NEM4) y NEM tipo 5 (NEM5), siendo los dos primeros los más prevalentes y clínicamente relevantes. A pesar de su baja frecuencia, la detección precoz de estos síndromes es esencial, dado que se asocian a una elevada morbilidad y mortalidad, especialmente en etapas tempranas de la vida. El avance en la comprensión molecular de estas patologías ha permitido el reconocimiento de los genes implicados, facilitando la identificación de individuos portadores y optimizando las estrategias de seguimiento y tratamiento. Esta revisión tiene por objetivo describir las características fisiopatológicas y clínicas de los principales tipos de NEM, con énfasis en el diagnóstico temprano, la vigilancia y el manejo de los pacientes y sus familiares.

**NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE TIPO 1**

La NEM1 (OMIM # 131100) (*OMIM®: online mendelian inheritance in man*) es una enfermedad hereditaria autosómica dominante, poco frecuente, con una prevalencia estimada entre 1 en 20 000 y 1 en 40 000 individuos, sin predominancia de sexo ni asociación con grupos étnicos o raciales específicos<sup>1,2</sup>. Se caracteriza por una alta penetrancia, alcanzando el 94% en la quinta década de la vida, elevada mortalidad, y una correlación genotipo-fenotipo menos definida en comparación con lo observado en NEM2. Se han documentado mutaciones *de novo* en hasta un 10% de los casos<sup>2-6</sup>. Predisponde al desarrollo de tumores en múltiples tejidos endocrinos y, en menor medida, no endocrinos. Las manifestaciones clínicas más frecuentes corresponden a tumores de las glándulas paratiroides, responsables de hiperparatiroidismo primario (HPP), con una penetrancia cercana al 100% hacia los 50 años de edad; tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (TNE-GEP), presentes en aproximadamente un 30-75% de los casos; y adenomas hipofisarios (PitNET), identificados en un 10-60% de los pacientes<sup>3,6</sup>. Adicionalmente, algunos individuos pueden de-

sarrollar tumores de la corteza suprarrenal, carcinoides bronquiales o tímicos, así como manifestaciones cutáneas tales como angiomas faciales, collagenomas y lipomas. En conjunto, estos hallazgos configuran un fenotipo clínico altamente variable, en el cual se han descrito más de 20 tipos de tumores endocrinos y no endocrinos asociados a la enfermedad (tabla 1)<sup>4,5</sup>.

La NEM1 es causada por variantes patogénicas en el gen *MEN1* (OMIM #613733), un gen supresor tumoral localizado en el cromosoma 11q13. Este gen consta de 10 exones que codifican una proteína nuclear de 610 aminoácidos denominada menina, expresada de manera ubicua y con funciones clave en la regulación génica y en el mantenimiento de la estabilidad del ADN. Aunque se ha acumulado un conocimiento considerable sobre su biología, los mecanismos moleculares exactos mediante los cuales la menina ejerce su acción supresora tumoral, así como sus interacciones proteicas específicas, permanecen en estudio. Hasta la

fecha, se han descrito más de 1 800 mutaciones germinales ampliamente distribuidas a lo largo del gen, afectando tanto regiones codificantes (exones) como sitios de empalme (*splicing*) entre exones e intrones<sup>7</sup>.

El modelo de génesis tumoral propuesto para NEM1 se basa en la "teoría de los dos golpes" de Knudson. En este modelo, una primera mutación en una copia del gen *MEN1* es heredada en la línea germinal desde un progenitor afectado ("primer golpe"), mientras que la segunda copia, inicialmente normal o tipo salvaje (*wild-type*), sufre una mutación somática posterior ("segundo golpe"), comúnmente en forma de delección cromosómica extensa. Este mecanismo da lugar a la pérdida de función del gen *MEN1* y al posterior desarrollo tumoral. La presencia de esta secuencia de eventos se evidencia mediante la pérdida de la heterocigosis (LOH, *loss of heterozygosity*) cuando se compara el ADN tumoral con el ADN constitucional del paciente<sup>4</sup>.

Órgano	Característica	Porcentaje
<b>Adenomas paratiroideos</b>	Enfermedad multiglandular	>90
<b>Gastroenteropancreático</b>	Gastrinoma	40
	Insulinoma	10
	Otros (VIPoma, somatostatinoma, glucagonoma, GHRHoma)	<1
	No funcionantes	20
<b>Hipófisis</b>	Prolactinoma	20
	Acromegalia	3-6
	Enfermedad de Cushing	<1
	Adenomas no funcionantes	10
<b>Tumores carcinoide</b>	Tímico	1
	Bronquial	12
	Gástrico	5
<b>Suprarrenal</b>	No funcinante	20-40
	Feocromocitoma	<1
	Cushing adrenal, Hiperaldosteronismo	Raros
	Carcinoma	
<b>Tumores cutáneos</b>	Angiofibromas faciales	85
	Colagenomas	70
	Lipomas	30
<b>Sistema nervioso central</b>	Meningiomas	5-8
	Ependimomas	1
<b>Otros</b>	Leiomomas	10

VIP, péptido intestinal vasoactivo ; GH, hormona de crecimiento; PRL; prolactina; GHRH Hormona liberadora de GH  
Adaptada de Del Rivero, et al. (2025)<sup>2</sup>.

**Tabla 1.** Tumores endocrinos y no endocrinos relacionados a NEM1 (prevalencia a los 40 años\*).

Existen tres modalidades diagnósticas para establecer la presencia de NEM1:

1. Diagnóstico clínico: se plantea ante la presencia de al menos dos de los tres tumores principales asociados a NEM1.
2. Diagnóstico familiar: definido como un caso índice con NEM1 asociado a un familiar de primer grado que presente al menos uno de los tres tumores clásicos.
3. Diagnóstico genético: se establece en individuos asintomáticos en quienes se detecta una mutación patogénica en el gen *MEN1*<sup>3,8,9</sup>.

El estudio genético debe ofrecerse a los pacientes que cumplan con los criterios clínicos previamente descritos, tanto esporádicos como familiares, así como a sus familiares asintomáticos. También se recomienda su realización en individuos que, sin cumplir criterios diagnósticos formales, presentan características clínicas sugerentes de NEM1, tales como: HPP recurrente, presencia de gastrinomas, PitNETs de inicio temprano, tumores pancreáticos múltiples o tumores carcinoides.

Hasta el momento, no se ha podido establecer una correlación genotipo-fenotipo concluyente en NEM1, dado que pacientes portadores de la misma mutación pueden presentar manifestaciones clínicas diferentes. En este contexto, el estudio genético resulta de gran utilidad, ya que permite confirmar el diagnóstico, distinguir verdaderos casos de NEM1 de posibles fenocopias, y excluir la enfermedad en familiares no portadores de la mutación, lo cual evita un seguimiento clínico innecesario, reduce el estrés emocional, y optimiza los recursos en salud<sup>10</sup>.

### Tumores paratiroides

Los tumores paratiroides constituyen la primera manifestación clínica de NEM1 en más del 95% de los pacientes; sin embargo, otros tumores como los TNEGEP o los PitNET también pueden presentarse como manifestación inicial<sup>11</sup>. Los tumores paratiroides presentan una alta penetrancia (cercana al 100% a los 50 años), y corresponden al 2-4% de todos los casos de HPP<sup>12</sup>. Habitualmente se manifiestan a edades más tempranas que los casos esporádicos (20-25 años vs. 60 años), y suelen corresponder a adenomas o a enfermedad multiglandular recurrente o persistente. Esta presentación, junto con la alta prevalencia de glándulas ectópicas, confiere al HPP asociado a NEM1 un elevado riesgo de recurrencia<sup>3</sup>.

Una vez realizado el diagnóstico de HPP, debe evaluarse la presencia de afecciones relacionadas, como enfermedad ósea y renal. Se recomienda solicitar una DEXA (*dual-energy X-ray absorptiometry*) de tres sitios (columna lumbar, caderas y tercio distal del radio), así como imágenes para detectar fracturas vertebrales, dado que existe evidencia que sugiere una menor densidad mineral ósea en pacientes con NEM1 en comparación con aquellos con HPP

esporádico. Además, se sugiere la evaluación de la función renal, la medición de calciuria de 24 horas y estudios por imágenes para detectar nefrolitiasis<sup>12</sup>.

La evaluación imagenológica tiene como objetivo principal localizar una o más glándulas paratiroides afectadas, facilitando así la planificación quirúrgica. Entre las modalidades diagnósticas disponibles se incluyen la ecografía cervical, cintigrafía de paratiroides con tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT), la tomografía computarizada en cuatro fases (TC 4D) y la tomografía por emisión de positrones (PET/CT) utilizando metionina o colina como trazadores. La adecuada localización preoperatoria mediante estas técnicas se ha asociado con mejores resultados quirúrgicos, al reducir el tiempo operativo, minimizar las complicaciones y aumentar la tasa de éxito en la resección de las glándulas afectadas<sup>13</sup>.

El tratamiento es quirúrgico, aunque el abordaje óptimo aún se encuentra en debate ya que habitualmente se trata de una enfermedad multiglandular. La extensión de la resección ha evolucionado desde enfoques más agresivos, como la paratiroidectomía total con autotrasplante de paratiroides, hacia estrategias menos invasivas, como la paratiroidectomía subtotal o incluso menos que subtotal, con el objetivo de equilibrar el riesgo de recurrencia frente al riesgo de hipoparatiroidismo permanente. En algunos centros, se practica timectomía de rutina para resecar posibles glándulas paratiroides ectópicas y prevenir el desarrollo de tumor carcinoide tímico, el cual representa una causa importante de morbimortalidad en estos pacientes. El tratamiento no quirúrgico incluye el uso de calciomiméticos como el cinacalcet, que ha demostrado seguridad, tolerabilidad y eficacia comparables a las observadas en el HPP esporádico. La ablación percutánea con etanol es otra opción terapéutica en pacientes con HPP, aunque la hipercalcemia suele ser recurrente y puede requerir tratamiento adicional<sup>2</sup>.

### Tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos

Los TNEGEP se presentan en el 30-90% de los pacientes con NEM1, pueden ser funcionales o no, y típicamente se manifiestan a edades más tempranas que los casos esporádicos. Habitualmente son múltiples y constituyen la primera causa de mortalidad debido a su potencial comportamiento maligno<sup>2</sup>. Dentro de los tumores funcionantes asociados a NEM1 destacan los gastrinomas, que representan alrededor del 40% de los TNEGEP; de todos los pacientes con gastrinomas, alrededor de un 20% tendrá un NEM1. Son de tamaño pequeño, rara vez se localizan en el páncreas, siendo el duodeno su ubicación habitual. Frecuentemente metastatizan al hígado, por lo que resulta fundamental su detección precoz mediante la medición de gastrina sérica<sup>3</sup>.

El pronóstico de los pacientes con gastrinoma y sus complicaciones, como el síndrome de Zollinger-Ellison y las úlceras gástricas o duodenales múltiples y recurrentes, ha mejorado notablemente tras la introducción de terapias con inhibidores de la bomba de protones. Estudios internacionales han sugerido que actualmente el 70% de los individuos con NEM1 fallecen a causa de TNEGEP malignos pancreáticos y tumores carcinoides tímicos. Es fundamental sospechar NEM1 en todo paciente con gastrinoma, especialmente cuando el diagnóstico ocurre a edad temprana<sup>4</sup>.

El insulinoma, que representa alrededor del 10- 30% de los TNEGEP, puede ser la primera manifestación clínica en el 10% de los casos, apareciendo precozmente desde los 5 años. Clínicamente se manifiesta como hipoglicemias<sup>3</sup>.

Otros tumores funcionantes son glucagonoma, VIPoma, somatostatinoma y GHRHoma, los cuales se asocian a síndromes clínicos generalmente de fácil reconocimiento<sup>3</sup>. En la tabla 2 se describen las principales manifestaciones clínicas de los TNEGEP funcionantes y su riesgo de malignidad.

Existe una prevalencia muy alta de TNEGEP no funcionantes, especialmente pancreáticos, lo cual complejiza su estudio localizatorio. Se emplean técnicas de imagen como TC, resonancia magnética (RM), PET/CT con análogos de somatostatina marcados con radioisótopos, y endosonografía, entre otras. Aproximadamente entre el 15% y 30% de los pacientes con TNEGEP desarrollan metástasis a distancia, particularmente en los tumores no funcionantes y gastrinomas<sup>2</sup>. Se recomienda resear tumores de tamaño superior a 2-3 cm, aunque este punto sigue siendo tema de controversia en la literatura<sup>15</sup>.

El estudio debe iniciarse a los 16 años y, posteriormente, realizar controles bioquímicos e imágenes cada 1-3 años en pacientes asintomáticos. El tratamiento médico del exceso hormonal en los TNEGEP asociados a NEM1 es similar al recomendado para los TNEGEP de presentación esporádica<sup>2</sup>.

### Tumores hipofisarios

Los PitNET se presentan en aproximadamente un 35-60% de los casos de NEM1, con una edad de aparición más temprana en comparación con los casos esporádicos. En algunos pacientes, se manifiestan como adenomas múltiples, aunque el comportamiento clínico de estos tumores no difiere significativamente del observado en pacientes sin NEM1. Anteriormente se consideraba que los PitNET asociados a NEM1 eran más agresivos y menos sensibles al tratamiento<sup>16</sup>; sin embargo, esta percepción ha sido reevaluada a la luz de estudios recientes que han evidenciado un curso clínico comparable al de los tumores esporádicos<sup>17</sup>.

La mayoría de los pacientes con NEM1 presentan microadenomas no funcionantes, con una frecuencia estimada entre el 28% y el 48%. Entre los adenomas funcionantes, el más frecuente es el prolactinoma (60%), seguido por los adenomas productores de hormona del crecimiento causantes de acromegalía (8-18%), tumores plurihormonales (5-18%) y, en menor proporción, los adenomas secretores de ACTH (5-10%)<sup>3</sup>.

Se recomienda realizar una resonancia magnética de silla turca con contraste en todos los pacientes con NEM1 a partir de los 16 años de edad, como parte de la vigilancia sistemática<sup>3</sup>. En tabla 3, se presenta el seguimiento clínico para pacientes con diagnóstico genético de NEM1. El enfoque terapéutico no difiere del empleado para los tumores hipofisarios esporádicos<sup>15,16</sup>.

Tumor	Síntomas y hallazgos clínicos	Localización primaria	Malignidad (%)
<b>Insulinoma</b>	Hipoglicemia, síntomas neuroglucopénicos	En cualquier parte del páncreas	5-15
<b>Gastrinoma</b>	Dolor abdominal, úlcera péptica, diarrea	Triángulo del gastrinoma*	>50
<b>Glucagonoma</b>	Eritema necrolítico migratorio, hiperglicemia, trombosis venosa, baja de peso	Páncreas (cola)	>60
<b>VIPoma</b>	Diarrea acuosa, hipokalemia, aclorhidria	Páncreas (cola>cabeza, cuerpo) Raramente suprarrenal y tejido periganglionar	>50
<b>Somatostatinoma</b>	Hiperglicemia, colelitiasis, diarrea, esteatorrea	Páncreas, duodeno	>60
<b>GHRH</b>	Acromegalía	Páncreas, intestino delgado, pulmón	

GHRH: Hormona liberadora de hormona del crecimiento.

Adaptado de Wohllk N.<sup>14</sup>.

**Tabla 2.** Resumen de los tumores neuroendocrinos enteropancreáticos funcionantes.

Tumor	Test bioquímico (anual)	Edad de comienzo (años)	Imágenes
<b>Hiperparatiroidismo</b>	Calcemia	5- 8	Se puede considerar en caso de cirugía
	PTH	5- 8	
<b>Adenohipófisis</b>	Prolactina, IGF-1	16	RM silla turca (cada 3-5 años)
<b>Insulinoma</b>	Glicemia, Insulinemia, proinsulina	5	No
<b>Gastrinoma</b>	Gastrinemia	20	No
<b>Otros TNEGEP</b>	Cromogranina-A, glucagon, VIP, PP	<10	TC, RM o endosonografía (anual) Considerar 68Ga DOTATATE PET/CT
<b>Tumores carcinoides</b>	No	15	TC o RM (cada 1-2 años)
<b>Suprarrenal</b>	Estudio funcional en tumores >1 cm o sospecha de hiperfunción	<10	TC o RM abdomen (junto con imágenes pancreáticas)
<b>Cáncer de mama</b>	Examen de mama	40 años	Mamografía

TNEGEP: Tumores Neuroendocrinos Gastro Entero Pancreáticos; VIP: Peptido Intestinal Vasoactivo; PP: Polipéptido pancreático; RM: Resonancia Magnética; TC: Tomografía Computarizada; PET: Tomografía por Emisión de Positrones; IGF-1: Factor de Crecimiento Insulino similar tipo 1; PTH: Hormona Paratiroides.

Adaptada de Adaptado de Del Rivero, et al. (2025)<sup>2</sup>.

**Tabla 3.** Seguimiento clínico para pacientes con diagnóstico de NEM1.

#### Otros tumores

Además de los tumores descritos previamente, existen otras neoplasias que también se presentan con mayor frecuencia en NEM1, como los tumores carcinoides, principalmente localizados en timo, bronquios, estómago y duodeno, los cuales representan la segunda causa de mortalidad en pacientes con NEM1<sup>4</sup>.

Las lesiones cutáneas en NEM1 son también frecuentes y deben considerarse como un elemento adicional de sospecha diagnóstica. Las más comunes incluyen: angiofibromas faciales (figura 1) (64-88%), colagenomas (63-72%) y lipomas (3-34%)<sup>18,19</sup>.

El compromiso suprarrenal se presenta en un 9-55% de los pacientes, siendo bilateral en aproximadamente el 12,5% de los casos. Estas lesiones pueden ser funcionales o no funcionales, e incluso se han descrito casos de carcinoma suprarrenal, por lo que su evaluación dirigida resulta fundamental<sup>20</sup>.

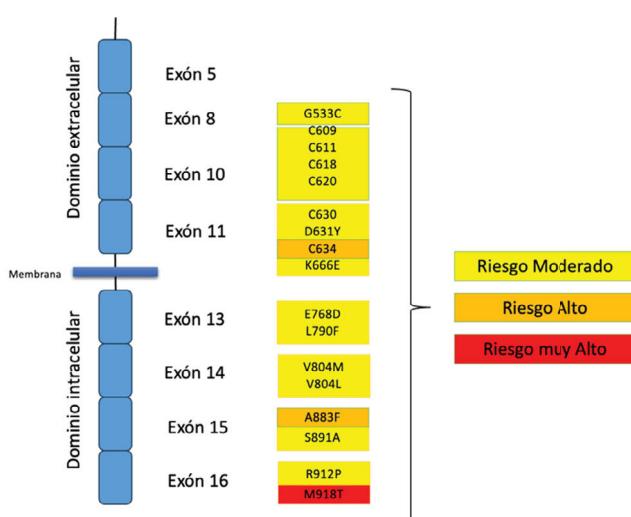


**Figura 1.** Angiofibroma nasal

Con permiso de reproducción de García, et al. (2023)<sup>19</sup>.

#### NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE TIPO 2

NEM2 es un síndrome hereditario de transmisión autosómica dominante que afecta aproximadamente a 1 de cada 30 000 individuos. Los principales componentes clínicos de este síndrome incluyen el carcinoma medular de tiroides (CMT), feocromocitoma (FEO) e hiperparatiroidismo (HPP). El protooncogén *RET* (*REarranged during Transfection*) (OMIM #164761), localizado en el cromosoma 10q11.2, codifica una proteína receptora de membrana perteneciente a la familia de las tirosinas quinásas (figura 2)<sup>2,21-24</sup>.



**Figura 2.** Esquema simplificado de protooncogén *RET* y ubicación de las mutaciones más frecuentes.

Adaptado de Sahakian et al. (2024)<sup>24</sup>.

## CÁNCER MEDULAR DE TIROIDES:

El CMT hereditario se evidenció hace casi seis décadas, identificándose su asociación con feocromocitoma. Se caracteriza por niveles altos de calcitonina (CTN) permitiendo su detección precoz y tratamiento anticipado al inicio de síntomas clínicos. Posteriormente, en la década de 1980, comenzó el análisis genético, y en 1993 se identificaron mutaciones germinales en el proto-oncogén *RET* como responsables de este síndrome. Un número reducido de mutaciones explica más del 99% de los casos de NEM2, lo que ha permitido identificar portadores en etapas más tempranas que mediante el uso de CTN, posibilitando la realización de tiroidectomía profiláctica (TP) en fases iniciales, cuando solo existe hiperplasia de células C o CMT microscópico, evitando el seguimiento innecesario de familiares no portadores<sup>21</sup>.

Los CMT hereditarios se clasifican en NEM2A (OMIM 171400, aproximadamente 95%) y NEM2B (OMIM 162300, aproximada-

mente 5%). El CMT es la manifestación común a ambos subtipos, con un riesgo prácticamente del 100% de desarrollo. El NEM2A se subdivide clínicamente en:

- Clásica (CMT, FEO e HPP)
- Asociada a amiloidosis cutánea liquenificada (ACL)
- Carcinoma medular de tiroides familiar (CMTF)
- Asociado a enfermedad de Hirschsprung (EH)

Existen características fenotípicas que permiten distinguir ambos tipos de NEM2. El HPP (presente en un 10-20%) y la ACL (en un 12%, figura 3), son exclusivos del NEM2A. Por otro lado, el NEM2B se caracteriza por un fenotipo marfanoide, neuromas mucosos (en lengua, labios y conjuntiva) y la presencia de ganglioneuromas difusos en el tracto gastrointestinal (figura 4). Los pacientes con CMTF desarrollan únicamente CMT, y para confirmar esta variante se debe excluir la presencia de FEO e HPP en el paciente y sus familiares. Se han descrito familias con coexistencia de EH y NEM2A (alrededor del 7%), asociadas a mutaciones en el exón 10 del protooncogén *RET* (codones 609, 611, 618 y 620)<sup>21,22</sup>.

En NEM2B, el CMT aparece a edades más tempranas y presenta un curso clínico más agresivo en comparación con NEM2A. Durante el primer año de vida, los signos fenotípicos clásicos pueden estar ausentes, por lo que es esencial identificar manifestaciones tempranas como alacrimia y constipación. Existe una correlación genotipo-fenotípico bien establecida en NEM2A/NEM2B, donde la agresividad del CMT está fuertemente influenciada por la mutación específica del protooncogén *RET*, lo que permite orientar el tamizaje clínico y quirúrgico de manera personalizada. En 2015, la American Thyroid Association (ATA) propuso una clasificación de riesgo basada en el tipo de mutación de *RET*, que establece tres grupos:

- Riesgo moderado
- Alto riesgo (incluye mutaciones del codón 634 y 883)
- Riesgo altísimo (asociado al NEM2B, mutación M918T) (figura 2)<sup>20-23,26</sup>.



**Figura 3.** Amiloidosis cutánea liquenificada en la región interescapular.

Con permiso de reproducción de García, et al. (2023)<sup>19</sup>



**Figura 4.** Neuromas linguales y labio superior característico de NEM2B.

Con permiso de reproducción de García, et al. (2023)<sup>19</sup>

Esta clasificación es útil para definir la edad óptima de la TP, predecir el fenotipo clínico y determinar el momento adecuado del tamizaje para FEO e HPP (figura 5).

El fundamento de la TP en NEM2 se basa en los siguientes criterios:

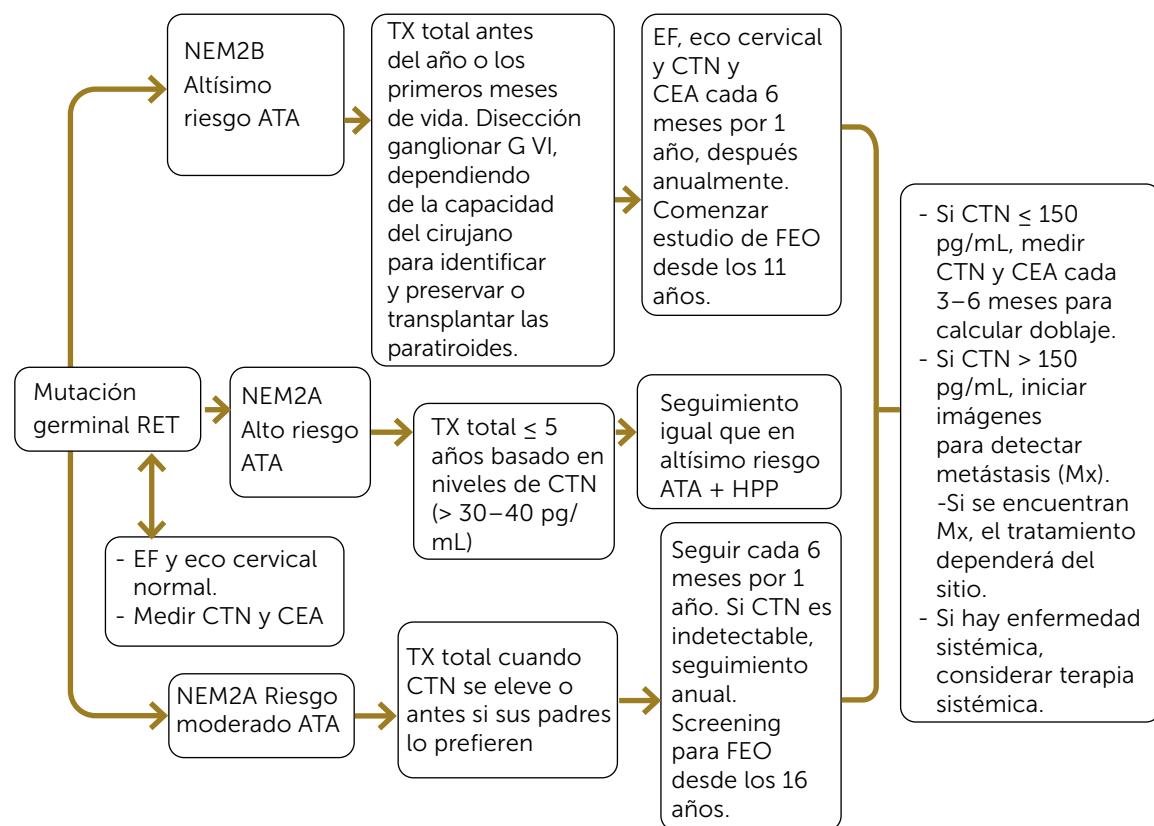
1. La mutación tiene una penetrancia completa o casi completa
  2. Existe una prueba genética confiable
  3. La función del órgano extirpado es reemplazable
  4. La resección del órgano tiene baja morbilidad y mortalidad
  5. Hay métodos confiables para evaluar la curación quirúrgica

La experiencia internacional y nacional ha demostrado que la TP permite lograr curación bioquímica en aproximadamente el 90% de los casos<sup>27,28</sup>. Además, estudios han revelado que entre el 5 y 7% de los pacientes sin antecedentes familiares de CMT portan mutaciones asociadas a NEM2A, y que en NEM2B las mutaciones *de novo* representan entre el 75 y 80% de los casos<sup>23,29,30</sup>.

## **FEOCROMOCITOMA**

Los pacientes con NEM2A/2B presentan un 50% de riesgo de desarrollar FEO, especialmente aquellos portadores de mutaciones en los codones 634, A883F y M918T. En un estudio internacional que incluyó a 1210 pacientes con NEM2 (rango de edad entre 12 y 89 años), se identificó FEO en el 47% de los casos, siendo bilateral en el 60% de ellos. El tratamiento consistió en resección total de ambas glándulas suprarrenales en el 71% y con preservación de la corteza suprarrenal en el 29%, en esta última, la recurrencia se observó en un 2-3% y el FEO maligno se presentó en menos del 0,5% de los casos. La relevancia de la adrenalectomía con preservación de la corteza suprarrenal radica en su capacidad de evitar dependencia de glucocorticoides a largo plazo y las complicaciones asociadas a insuficiencia suprarrenal. Por lo tanto, este enfoque quirúrgico es considerado de elección en pacientes con FEO bilateral.

Su pesquisa resulta fundamental antes de procedimientos quirúrgicos, ya que permite prevenir crisis adrenérgicas intraoperatorias. Estos tumores pueden manifestarse de forma sincrónica o metacrónica, y su aparición previa al CMT es excepcional<sup>[30-32]</sup>.



**Figura 5.** Seguimiento clínico sugeridos para pacientes con mutación germinal del gen *RET*.

Con permiso de reproducción de García, et al. (2023)<sup>19</sup>

## HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

En pacientes con NEM2A, el HPP presenta una frecuencia de 10-20%. Díaz Torres y Wohllk en el año 2012, describen en población chilena la predominancia de la mutación C634W; solo 3 de 66 pacientes desarrollaron HPP, y todos ellos eran portadores de la mutación C634R, la cual es la más frecuente a nivel mundial.

El tratamiento quirúrgico en estos casos suele ser menos agresivo que en NEM1, dado el comportamiento clínico más benigno y la menor frecuencia de recurrencia. El tamizaje debe iniciarse a los 11 años en pacientes clasificados como de alto riesgo y a los 16 años en aquellos con riesgo moderado, mediante la solicitud de calcemia y PTH<sup>26,29,32</sup>.

## NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE TIPO 4

Es un trastorno autosómico dominante causado por mutaciones en el gen *CDKN1B* (OMIM #610755), localizado en el cromosoma 12p13, el cual codifica la proteína p27kip1. Ha sido reportado en menos de 29 casos índice, siendo el más joven de 15 años. Los hallazgos clínicos son similares a los observados en NEM1, aunque en general las manifestaciones son más leves y de aparición más tardía. Los pacientes pueden presentar tumores endocrinos (HPP, PitNET y TNEGEP) y no endocrinos (lipomas, meningiomas). En el 5 a 10% de los pacientes con diagnóstico clínico de NEM1 sin mutación del gen *MEN1*, solo un 3% presentan mutaciones en *CDKN1B*. El manejo, en ausencia de mayor evidencia, se considera actualmente similar al de NEM1<sup>33</sup>.

## NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE TIPO 5

La NEM5 es causada por mutaciones del gen *MAX* (MYC-associated factor X, OMIM #154950), ubicado en el cromosoma

14q23.3; es un gen supresor tumoral que codifica un factor de transcripción integrante del complejo MYC/MAX/MXD1, el cual desempeña un rol en la proliferación y diferenciación celular, angiogenesis y apoptosis. Hasta el 65% de las mutaciones descritas son de novo, y su transmisión parece tener un origen paterno, posiblemente asociado a fenómenos de *imprinting*. Este gen es conocido por su implicancia en el desarrollo de feocromocitomas y paragangliomas hereditarios, y otras condiciones como acromegalia, microprolactinomas, condrosarcomas, HPP, tumores neuroendocrinos, cáncer de mama y cáncer pancreático<sup>24</sup>.

En tabla 4 se menciona los hallazgos principales de los pacientes con los diferentes tipos de NEM.

## SÍNTESIS

Las NEM son síndromes hereditarios con un patrón de transmisión autosómico dominante, cuya comprensión ha avanzado notablemente gracias a los progresos en biología molecular. La identificación de mutaciones específicas ha permitido implementar un enfoque personalizado en el tamizaje, el diagnóstico temprano y el tratamiento, ya sea quirúrgico o médico.

En los síndromes NEM1 y NEM4, el estudio genético permite descartar la presencia de la mutación en familiares no portadores, lo que evita exámenes innecesarios y reduce la carga emocional. En el caso de NEM2, la detección de mutaciones en el proto-oncogén *RET* es fundamental para definir el momento oportuno de realizar una TP. El seguimiento multidisciplinario, sistemático y a largo plazo es clave para optimizar el manejo y mejorar el pronóstico de los pacientes con NEM.

Tipo de NEM	Gen	Condiciones (Características)
NEM1	<i>MEN1</i> (menina)	Hiperparatiroidismo (95%)-Tumores neuroendocrinos pancreáticos (30%-90%)-Adenomas hipofisarios (35%-60%)-Otros: angiofibromas faciales, collagenomas, lipomas, meningiomas, ependimomas
NEM2A	<i>RET</i> (especialmente codón 634)	Cárcinoma medular de tiroides (99%)-Feocromocitoma (50%)-Hiperparatiroidismo (10%-20%)
NEM2B	<i>RET</i> (especialmente codón 918)	Neuromas mucosos (99%)-Hábito marfanoides (99%)-Cárcinoma medular de tiroides (99%)
NEM4	<i>CDKN1B</i>	Tumores paratiroideos y de hipófisis anterior-Possible asociación con tumores adrenales, renales y de órganos reproductivos
NEM5	<i>MAX</i> (MYC-associated factor X)	Predisposición a feocromocitomas y paragangliomas hereditarios-Possible asociación con otros tumores neuroendocrinos

**Tabla 4.** Principales condiciones y características de los pacientes con NEM.

## Conflictos de interés:

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés en relación a este artículo.

## Consideraciones éticas:

Las imágenes clínicas incluidas en este manuscrito provienen de una publicación previa y se reproducen con la autorización expresa de sus autores y del titular de los derechos editoriales. Las imágenes se encuentran debidamente anonimizadas, sin contener información que permita la identificación de los pacientes, y su uso se limita exclusivamente a fines científicos y académicos, en conformidad con los principios establecidos en la Declaración de Helsinki y las normativas éticas vigentes.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Chandrasekharappa SC, Guru SC, Manickam P, Olufermi SE, Collins FS, Emmert-Buck MR, et al. Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia-type 1. *Science*. 1997;276(5311):404-407. doi: 10.1126/science.276.5311.404.
- Del Rivero J, Gangi A, Annes JP, Jasim S, Keller J, Lundholm MD, et al. American Association of Clinical Endocrinology Consensus Statement on Management of Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. *Endocr Pract*. 2025;S1530-891X(25)00038-2. doi: 10.1016/j.eprac.2025.02.001.
- 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(9):2990-3011. doi: 10.1210/jc.2012-1230.
- Falchetti A, Marin F, Luzzi E, Giusti F, Cavalli L, Cavalli T, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): not only inherited endocrine tumors. *Genet Med*. 2009;11(12):825-835. doi: 10.1097/GIM.0b013e3181be5c97.
- Wohllk N, Becker P, Véliz J, Pineda G. Neoplasias endocrinas múltiples: un modelo clínico para aplicar técnicas de genética molecular [Multiple endocrine neoplasia: a clinical model for applying molecular genetic techniques]. *Rev Med Chil*. 2000;128(7):791-800. Spanish.
- Werner P. Genetic aspects of adenomatosis of endocrine glands. *Am J Med*. 1954;16(3):363-371. doi: 10.1016/0002-9343(54)90353-8.
- Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2010;24(3):355-370. doi: 10.1016/j.beem.2010.07.003.
- Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C, et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(12):5658-5671. doi: 10.1210/jcem.86.12.8070.
- Manoharan J, Albers MB, Rinke A, Adelmeier J, Görlach J, Bartsch DK. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. *Dtsch Arztebl Int*. 2024;121(16):527-533. doi: 10.3238/arztebl.m2024.0094.
- Newey PJ, Thakker RV. Role of multiple endocrine neoplasia type 1 mutational analysis in clinical practice. *Endocr Pract*. 2011;17 Suppl 3:8-17. doi: 10.4158/EP10379.RA.
- Trump D, Farren B, Wooding C, Pang JT, Besser GM, Buchanan KD, et al. Clinical studies of multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *QJM*. 1996;89(9):653-669. doi: 10.1093/qjmed/89.9.653. Erratum in: *QJM* 1996;89(12):957-8.
- Machens A, Schaaf L, Karges W, Frank-Raue K, Bartsch DK, Rothmund M, et al. Age-related penetrance of endocrine tumours in multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): a multicentre study of 258 gene carriers. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;67(4):613-622. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.02934.x.
- Lalonde MN, Correia RD, Sykkiotis GP, Schaefer N, Matter M, Prior JO. Parathyroid Imaging. *Semin Nucl Med*. 2023;53(4):490-502. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2023.02.004.
- Wohllk N. Capítulo 41: Neoplasias endocrinas múltiples. En: *Endocrinología Clínica*. Segunda ed. Arteaga E, Baudrand R, Domínguez JM. 2017. Santiago, Editorial Mediterráneo.
- Akerström G, Stålberg P, Hellman P. Surgical management of pancreatico-duodenal tumors in multiple endocrine neoplasia syndrome type 1. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012;67 Suppl 1(Suppl 1):173-178. doi: 10.6061/clinics/2012(sup01)29.
- Syro LV, Scheithauer BW, Kovacs K, Toledo RA, Londoño FJ, Ortiz LD, et al. Pituitary tumors in patients with MEN1 syndrome. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012;67 Suppl 1(Suppl 1):43-48. doi: 10.6061/clinics/2012(sup01)09.
- de Laat JM, Dekkers OM, Pieterman CR, Kluijfhout WP, Hermus AR, Pereira AM, et al. Long-Term Natural Course of Pituitary Tumors in Patients With MEN1: Results From the DutchMEN1 Study Group (DMSG). *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(9):3288-3296. doi: 10.1210/JC.2015-2015.
- Saggini A, Brandi ML. Skin lesions in hereditary endocrine tumor syndromes. *Endocr Pract*. 2011;17 Suppl 3:47-57. doi: 10.4158/EP11055.RA.
- García H, Grob F, Martínez A. *Endocrinología Pediátrica*. 2023. Santiago, Ediciones UC.
- Gatta-Cherifi B, Chabre O, Murat A, Niccoli P, Cardot-Bauters C, Rohmer V, et al. Adrenal involvement in MEN1. Analysis of 715 cases from the Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines database. *Eur J Endocrinol*. 2012;166(2):269-279. doi: 10.1530/EJE-11-0679.
- Wohllk N, Schweizer H, Erlic Z, Schmid KW, Walz MK, Raue F, et al. Multiple endocrine neoplasia type 2. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2010;24(3):371-387. doi: 10.1016/j.beem.2010.02.001.
- Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, et al.; American Thyroid Association Guidelines Task Force on Medullary Thyroid Carcinoma. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2015;25(6):567-610. doi: 10.1089/thy.2014.0335.
- Kouvaraki MA, Shapiro SE, Perrier ND, Cote GJ, Gagel RF, Hoff AO, et al. RET proto-oncogene: a review and update of genotype-phenotype correlations in hereditary medullary thyroid cancer and associated endocrine tumors. *Thyroid*. 2005;15(6):531-544. doi: 10.1089/thy.2005.15.531.
- Sahakian N, Castinetti F, Romanet P, Reznik Y, Brue T. Updates on the genetics of multiple endocrine neoplasia. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2024;85(2):127-135. doi: 10.1016/j.ando.2023.11.005.
- Frank-Raue K, Rybicki LA, Erlic Z, Schweizer H, Winter A, Milos I, et al.; International RET Exon 10 Consortium. Risk profiles and penetrance estimations in multiple endocrine neoplasia type 2A caused by germline RET mutations located in exon 10. *Hum Mutat*. 2011;32(1):51-58. doi: 10.1002/humu.21385.
- Brauckhoff M, Machens A, Hess S, Lorenz K, Gimm O, Brauckhoff K, et al. Premonitory symptoms preceding metastatic medullary thyroid cancer in MEN 2B: An exploratory analysis. *Surgery* 2008;144:1044-50.

27. Machens A, Niccoli-Sire P, Hoegel J, Frank-Raue K, van Vroonhoven TJ, Roeher HD, et al.; European Multiple Endocrine Neoplasia (EUROMEN) Study Group. Early malignant progression of hereditary medullary thyroid cancer. *N Engl J Med.* 2003;349(16):1517-1525. doi: 10.1056/NEJMoa012915.
28. MINSAL. Ministerio de Salud de Chile. Protocolo clínico: Cáncer medular de tiroides. Subsecretaría de Salud Pública, División de Prevención y Control de Enfermedades, Departamento de Manejo Integral del Cáncer y Otros Tumores. 2020. Disponible en: <https://soched.cl/guias/PROTOCOLO-CLINICO-CANCER-MEDULAR-TIROIDES.pdf>
29. Diaz RE, Wohllk N. Multiple endocrine neoplasia: the Chilean experience. *Clinics (Sao Paulo).* 2012;67 Suppl 1(Suppl 1):7-11. doi: 10.6061/clinics/2012/sup0103.
30. Wohllk N, Cote GJ, Bugalho MM, Ordonez N, Evans DB, Goepfert H, et al. Relevance of RET proto-oncogene mutations in sporadic medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(10):3740-3745. doi: 10.1210/jcem.81.10.8855832.
31. Castinetti F, Qi XP, Walz MK, Maia AL, Sansó G, Peczkowska M, et al. Outcomes of adrenal-sparing surgery or total adrenalectomy in phaeochromocytoma associated with multiple endocrine neoplasia type 2: an international retrospective population-based study. *Lancet Oncol.* 2014;15(6):648-655. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70154-8.
32. Kaufman FR, Roe TF, Isaacs H Jr, Weitzman JJ. Metastatic medullary thyroid carcinoma in young children with mucosal neuroma syndrome. *Pediatrics.* 1982;70(2):263-267.
33. Ruggeri RM, Benevento E, De Cicco F, Grossrubatscher EM, Hasballa I, Tarsitano MG, et al. Multiple endocrine neoplasia type 4 (MEN4): a thorough update on the latest and least known men syndrome. *Endocrine.* 2023;82(3):480-490. doi: 10.1007/s12020-023-03497-2.