

# Síndrome Neoplásico Múltiple:

## ¿Entidad nueva o variedad de la Neoplasia Endocrina Múltiple?

### Presentación de caso

•MARCELA VÉLEZ.

Estudiante X semestre Programa de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Tecnológica de Pereira.

#### Resumen

*Se reporta el caso de una paciente de 48 años de edad quien ha presentado varias enfermedades a lo largo de su vida adulta. Estos procesos se caracterizan por tener una tendencia neoplásica y por desarrollarse en glándulas principalmente endocrinas.*

*La asociación de las patologías presentadas por la paciente no coincide de manera satisfactoria con los síndromes de Neoplasia Endocrina Múltiple (MEN) reportados hasta el momento. Por dicha razón se presenta el caso clínico además de una revisión bibliográfica al respecto. El estudio y análisis de este caso pueden ayudar a dilucidar si nos encontramos ante una variedad de los síndromes descritos o ante una entidad nueva y distinta.*

**PALABRAS CLAVES:** Neoplasia múltiple, MEN, gen supresor, oncogén

**Recibido para publicación: 08-08-2002**

**Aceptado para publicación: 12-05-2003**

#### Introducción

Las formas hereditarias de cáncer representan una fracción muy pequeña del total de las neoplasias más comunes en el humano (aproximadamente 5 al 10%)(1); sin embargo, adquieren una gran importancia al permitir la ubicación de genes que frecuentemente también están involucrados en cáncer no familiar.

En general, la herencia de una alteración genética no es suficiente para desarrollar una neoplasia, sino que se necesitan otros cambios en el genoma de células somáticas. La susceptibilidad neoplásica se transmite de manera dominante, mientras que la génesis neoplásica se origina de forma recesiva, requiriéndose dos mutaciones en el mismo gen. La baja penetrancia representa el principal obstáculo para la detección de mutaciones dominantes, pero en algunos casos es posible que no existan daños en la línea germinal.

Una porción de las enfermedades autosómicas dominantes es debida a mutaciones nuevas y no a mutaciones heredadas. Gran cantidad de estas mutaciones no trastornan la función del producto génico o tienen un efecto recesivo, de manera que la mutación es clínicamente asintomática; sin embargo otras mutaciones dan lugar a rasgos dominantes. Las personas afectadas por mutaciones nuevas dominantes pueden transmitir la enfermedad y cada descendiente tiene un riesgo del 50% de sufrirla. Estas mutaciones son más frecuentes en padres de edad avanzada.

Los síndromes de la Neoplasia Endocrina Múltiple (MEN) son trastornos familiares heredados de forma autosómica dominante. Los MEN se clasifican según el patrón de afectación en:

- MEN I, en el que se afectan la hipófisis, las paratiroides y el páncreas.
- MEN IIA (o simplemente MEN II), con alteraciones de la tiroides, paratiroides y suprarrenales.
- MEN IIB (también llamado MEN III), que agrupa al carcinoma medular de tiroides, el feocromocitoma y los neuromas mucosos múltiples.

Estos tipos tienen tres características comunes: la mayoría de los tumores están formados por células del “sistema APUD”; el patrón histológico de estos tumores puede ir desde adenomas y carcinomas, frecuentemente multicéntricos, hasta una hiperplasia; y en todos ellos es de gran importancia tanto un reconocimiento precoz de las manifestaciones clínicas como los métodos de screening familiar (para detectar posibles familiares de primer grado afectados).

### *Caso clínico*

Mujer de 48 años, quien tiene historia clínica de 20 años de evolución consistente en múltiples enfermedades de tipo neoplásico.

A la edad de 31 años, se le practica tiroidectomía total izquierda y subtotal derecha. El estudio de patología reporta carcinoma papilar en lóbulo tiroideo izquierdo y bocio nodular en lóbulo derecho e istmo. Dos años después se decide realizar hemitiroidectomía residual derecha por presencia de bocio nodular.

Al año siguiente se le practica histerectomía abdominal y anexectomía izquierda. El reporte de patología refiere leiomioma intramural y múltiples quistes foliculares en ovario izquierdo. El mismo año consulta por masa en mama derecha, con diagnóstico de enfermedad fibroquística de la mama es llevada a cirugía donde se realiza biopsia excisional, que lo confirma. Pasados cuatro años se inicia estudio por cuadro de larga evolución consistente en dolor epigástrico. Tres años después, tras múltiples consultas, se empieza a sospechar CA gástrico in situ. Siete años más tarde se toman exámenes de

laboratorio en los cuales se encuentra niveles altos de TSH, gastrina y FSH, la esofagogastroduodenoscopia reporta pólipos en cuerpo gástrico y región subcardial. El estudio por oncología para investigar antecedentes familiares fue negativo. Pasados dos años, con diagnóstico de gastrinoma se decide practicar gastrectomía total con una buena evolución.

### *Discusión*

Los síndromes que componen la MEN son trastornos familiares heredados de forma autosómica dominante en los que varios tumores endocrinos, benignos o malignos, se desarrollan de forma sincrónica o metacrónica (2, 3). Los MEN se clasifican según el patrón en:

- MEN I o Síndrome de Wermer: Es básicamente la asociación de hiperplasia o tumores de hipófisis, las paratiroides y el páncreas (4). Otras manifestaciones menos frecuentes son: tumores suprarrenales, tumores carcinoides, lipomas subcutáneos o viscerales y carcinoma de timo (mucho más raro)(5). La clínica de este síndrome suele desarrollarse en la cuarta o quinta década de la vida. El gen del MEN I, localizado en el brazo largo del cromosoma 11 [11q13, gen productor de menina (6)], se transmite con una penetrancia de casi el 100% pero con expresividad variable, de forma que, no todos los individuos portadores del gen van a desarrollar necesariamente todos los componentes del síndrome (7).
- MEN IIA o Síndrome de Sipple: Consiste en la asociación de carcinoma medular de tiroides (TMC), feocromocitoma (uni/bilateral) e hiperplasia o adenomatosis paratiroidea (8). Se ha localizado el locus para el MEN IIA en la región pericentromérica del cromosoma 10 (10q11) (9). En los estudios de ligamiento genético para MEN IIA se sospechó que el oncogén RET, un receptor del tipo tirosinasa, podía tener un papel en la enfermedad. RET se expresa en tumores derivados de la cresta neural, en médula espinal y en células leucémicas. Se han identificado varias mutaciones en el oncogén RET en casos de TMC familiar y MEN IIA. El oncogén RET no es un gen supresor de tumores, pero mutaciones en él dan lugar a la predisposición neoplásica.

Tabla 1. Resumen de paraclínicos

AÑO	EXAMEN	RESULTADOS
1986	Informe post operatorio de anatomía patológica de tiroides (tiroidectomía lobular izquierda)	Carcinoma papilar de tiroides. Bocio Mixto nodular. Tiroiditis linfocitaria focal.
1988	Informe post operatorio de anatomía patológica de tiroides (tiroidectomía lobular derecha) Legrado biopsia de útero y endometrio.	Tiroiditis de Hashimoto Paratiroides normal Normal.
1989	Informe patológico de anexo-histerectomía.  Biopsia excisional mama derecha	Cervix normal. Leiomioma intramural. Endometrio con cambios atróficos por compresión. Quistes foliculares múltiples de ovario izq. Enfermedad fibroquistica de la mama.
1993	Endoscopia de vías digestivas altas  Esofagoduodenoscopia (biopsia gástrica antral)	Pólipo adenomatoso gástrico Gastritis erosiva antral Ca gástrico incipiente grado I Gastritis aguda y crónica
1996	Endoscopia vías digestivas altas	Hernia hiatal por deslizamiento. Gastritis petequiral fúndica. Prolapso gastroesofágico.
2000	Videosofagogastroduodenoscopia  Biopsia de pólipos en examen anterior TSH T4 total Biopsia pólipo gástrico ACTH Prolactina TSH Gastrina FSH  T4 T3 total Gastrina	Pólipos en cuerpo gástrico y región subcardial. Carcinoide Gástrico (pólipo proximal) 50.2 (N: 0.4 - 4) 3.2 (N ≥ 5) Carcinoide pólipo gástrico 10.0 (Normal) 19 (N: 2.2 - 18.5) 56.7 310 (N: 0 - 90) 51.9 (N: hasta 21 en premenopáusicas) 3.6 (N: mayor a 4 mg/dl) 157 (N: 0.5 - 0.6 ng/ml) 750.7

- MEN IIB (también llamado MEN III), que asocia carcinoma medular de tiroides, feocromocitoma y neuromas mucosos múltiples.

Adicionalmente existe una serie de trastornos clínicos y genéticos asociados a manifestaciones endocrinas en múltiples órganos. Ejemplos de ello son el Síndrome de McCune-Albright, en el cual hay una hiperactividad de la adenilciclasa que produce un cuadro clínico de tirotoxicosis, acromegalia, Síndrome de Cushing y pubertad precoz (10); y el Síndrome de Werner transmitido de forma autosómica recesiva, el cual tiene una presentación clínica de envejecimiento prematuro, atrofia cutánea, cataratas, osteopenia precoz, carcinoma papilar de tiroides, diabetes mellitus y atrofia gonadal.

Los síndromes más afines al cuadro clínico de la paciente son el MEN I y II. Sin embargo no coinciden con los parámetros clínicos que ellos describen, ya que o no se cumplen criterios o la paciente presenta enfermedades que no se incluyen dentro del síndrome. Es posible que esta falta de sincronidad entre la literatura existente y el cuadro clínico en estudio se deba a la expresividad variable de las enfermedades hereditarias autosómicas dominantes, a la posibilidad de ser una forma de presentación clínica nueva de los síndromes reportados, específicamente de la MEN I; ó a que este caso se presentaba como una nueva mutación y por lo tanto un tipo distinto de neoplasia múltiple.

Como se identificó en la literatura, la posibilidad de nueva mutación es una probabilidad que debe tenerse en cuenta en este caso ya que el análisis del familiograma no arroja otros familiares comprometidos por alguna enfermedad neoplásica.

Con los recursos que actualmente disponemos en Risaralda y en el resto del Eje Cafetero se hace difícil obtener un estudio más preciso y profundo de las alteraciones genéticas y cromosómicas de la paciente y por lo tanto de un diagnóstico exacto y definitivo. Para el futuro se cuenta con la posibilidad de realizar en el Laboratorio de Biología Molecular de la Facultad de Ciencias de la Salud de la U.T.P., a través de cariotipo y FISH, un estudio más detallado del material genético. Es posible que este estudio pueda confirmar o descartar la alteración de la paciente, pero existe la posibilidad de que el origen de su síndrome se deba a daños metabólicos que no puedan observarse en esta prueba.

Es importante continuar con el estudio para conocer y entender la causa de la enfermedad y poder asociarla a cuadros clínicos en otros individuos. La posibilidad de encontrar implicado un gen supresor de tumores o un oncogén hace más interesante la investigación. Adicionalmente es necesario mejorar las técnicas de screening para identificar, en sujetos con múltiples neoplasias, los familiares que pueden estar comprometidos y lograr obtener una idea clara del pronóstico y las opciones terapéuticas que pueden ofrecerse.

## Referencias Bibliográficas

.....

1. DE GROUCHY J, TURLEAU C. Autosomal disorders. En: EMERY AH, RIMON DL, eds. Principles and practice of medical genetics. Edimburgo, Churchill Livingstone. 1990; 297-301.
2. ANDERSON RJ, LUNCH HT. Familial neuroendocrine tumours as a model of hereditary cancer. *Curr Opin Oncol* 1997; 9:45-54.
3. SANDELIN K, LARRSON C, DECKER R. Genetic aspects of multiple endocrine neoplasia types 1 and 2. *Curr Opin Gen Surg* 1994; 5:60-68
4. ERIKSSON B., ÖBERG, K. Neuroendocrine tumours of the pancreas. En: *British Journal of Surgery* 2000; 87: 129-131.
5. PRADO-CALLEROS H.. Paraganglioma timpánico y adenoma hipofisiario: ¿nueva variedad de Neoplasia Endocrina Múltiple tipo I?. Instituto Mexicano de Otolología y Otoneurología y Hospital Dr. Manuel Gea González, <R>México D.F; febrero de 2002.
6. CHAKRABARTI R, et al. Deletion mapping of endocrine tumours localizes a second tumour suppressor gene on chromosome band 11q13. *Genes Chromosomes Cancer* 1998; 22:130-137

7. DOHERTY GM, et al. Lethality of multiple endocrine neoplasia type I. *World J Surg* 1998; 22:581-587.
8. 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; 47:221-226
9. YANG KP, et al. Deletion mapping on the distal third region of chromosome 1p in multiple endocrine neoplasia type IIA. *Anticancer Res* 1990; 10:527-533
10. LEWIN B. Oncogenic conversion by regulatory changes in transcription factors. En: *Cell* 1991; 64:303-312.

