



CAPÍTULO

31

# POLIENDOCRINOPATÍAS AUTOINMUNES

---

*SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA*

---

Concepción Carles Genovés

María José Martínez Sopena

María Dolores Rodríguez Arnau

***Coordinación del Capítulo:*** Carlos Pavía Sesma



## **LA NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE (MEN)**

Los síndromes de neoplasia endocrina múltiple o MEN, hacen referencia a un conjunto de entidades nosológicas que se heredan de forma autosómica dominante, con alta penetrancia, que se caracterizan no sólo por la afectación de varias glándulas, sino además por el carácter multifocal de las lesiones y por su multilateralidad. Todo ello comporta unas particularidades de tratamiento con respecto a las alteraciones glandulares aisladas.

El término neoplasia, hace referencia al comportamiento biológico maligno de algún componente mayor del síndrome.

Las manifestaciones clínicas, aunque pueden aparecer a cualquier edad, se inician generalmente hacia la tercera década de la vida. Las lesiones glandulares evolucionan desde la hiperplasia celular hasta la neoplasia propiamente dicha. Los cambios anatomopatológicos suelen preceder a la sintomatología clínica y por ello es de gran importancia la detección precoz.

Distinguimos dos grandes grupos, la Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 1 (MEN 1) y la tipo 2 (MEN 2).

### **NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE tipo 1 (MEN 1)**

La alteración genética de este síndrome (OMIM 131100), se localiza en el brazo largo del cromosoma 11 (11q12-13). El gen MEN 1 contiene 10 exones que codifican la proteína menina, constituida por 610 aminoácidos. La menina produce una inhibición de la activación transcripcional mediada por JunD .

Cuadro clínico: Es muy raro en la infancia. Suele comenzar con tumores adenohipofisarios, siendo el caso mas joven descrito hasta la actualidad, el de un niño de 5 años con un macroadenoma secretor de prolactina. En los adultos suele diagnosticarse inicialmente por un hiperparatiroidismo.

Diagnóstico: Se deberá efectuar un estudio bioquímico precoz en los hijos de familiares adultos afectos, por medio de la determinaciones plasmáticas de calcio iónico, parathormona (PTH). Si los niños presentan una velocidad de crecimiento rápida, se procederá a determinar la GH, tras sobrecarga oral de glucosa, y la IGF-I y prolactina en condiciones basales. Tras el estudio analítico, habrá que proceder a la localización de la neoplasia por medio de técnicas de imagen: gammagrafía paratiroidea con sustracción, TAC o RNM).

En la actualidad se realiza el estudio de genética molecular y determinación de la MENINA, la proteína responsable de la falta del gen supresor de los tumores.

Los datos clínicos y analíticos se resumen en la Tabla I.

**Tabla I**

Órgano	Neoplasia	Clínica	Analítica	Comentarios
Paratiroides (95 %)	Hiperparatiroidismo	Litiasis renal, artralgias	PTH ↑ Calcio++ ↑	Diagnóstico inicial en adultos
Adenohipófisis (40%)	Prolactinoma	Galactorrea, amenorrea	Prolactina ↑	60 % de tumores hipofisarios
	Tumor secretor de hormona de crecimiento (GH)	Gigantismo-acromegalia	GH ↑ IGF-I ↑	25 % de tumores hipofisarios.
Páncreas (50%)	Insulinoma	Hipoglucemias	Insulina ↑ Glucemia ↓	30 % de tumores pancreáticos
	Gastrinoma	Síndrome de Zollinger-Ellison	Gastrina ↑	Principal causa letal
	Vipoma, somatostatina	Diarrea	VIP ↑ Somatostatina ↑	Excepcional
	Tumor secretor de GHRH ectópico	Gigantismo-acromegalia	GHRH ↑	Excepcional
Carcinoides (29%)	Timo, estómago, pulmón	Diarrea	5-OH-triptamina ↑	Metástasis hepáticas
Suprarrenal (40%)	Corteza suprarrenal	Síndrome de Cushing (adenoma, carcinoma). Aldosteronoma	Cortisol ↑ Aldosterona ↑	

*Tratamiento:* Dependerá del tipo de neoplasia detectado. La paratiroidectomía con posible implante en antebrazo de una porción de glándula paratiroidea, se efectuará cuando ese sea el diagnóstico. Se añadirá un tratamiento sustitutivo posterior con 1,25 dihidroxicolecalciferol y gluconato cálcico, orales.

Cuando se detecte un tumor pancreático, se procederá a la pancreatectomía. Conviene realizar controles posteriores tanto de la función endocrina como de la exocrina, para proceder a subsanar los déficits que se detecten.

El abordaje de los tumores hipofisarios, se hará por neurocirujanos experimentados y se recurrirá a la cirugía transesfenoidal siempre que sea posible. El tratamiento sustitutivo será en función de las alteraciones que vayan apareciendo.

En caso de recidivas tumorales posteriores o bien porque se hayan detectado metástasis carcinoides, el tratamiento médico se hará con análogos de somatostatina (octreotide depot), a dosis variable dependiendo de la corrección de las alteraciones clínicas.

En Endocrinología Pediátrica debe hacerse un especial esfuerzo por diagnosticar de forma precoz a los hijos de pacientes adultos afectados. Esto conlleva la realización de estudios diagnósticos de genética molecular y al tratamiento preventivo en las fase iniciales de hiperplasia, antes de la malignización.

## NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE tipo 2 (MEN 2)

El MEN 2 consta de tres fenotipos: MEN 2 A (OMIM171400) o síndrome de Sipple, que incluye al carcinoma medular de tiroides (CMT) (100% de los casos), feocromocitoma (50% de los casos) y al hiperparatiroidismo (25% de los casos). El MEN 2 B (OMIM 162300), en el que coexisten el CMT, el feocromocitoma y los neurinomas mucosos y del tracto gastrointestinal, asociado a anomalías esqueléticas y oftálmicas, pero sin presentar nunca el hiperparatiroidismo. El tercer grupo lo constituye el CMT en sus formas aislada o familiar (CMTF).

Como se puede observar, el punto de partida común de los tres fenotipos citados, es el CMT, que tiene su origen en las células parafoliculares (células C) del tiroides, secretoras de calcitonina (CT), que partiendo de la normalidad irán progresivamente pasando a la hiperplasia, al microcarcinoma, al macrocarcinoma y al macrocarcinoma metastásico. El CMT representa del 5-10% de todos los cánceres de tiroides y en un 25-30% de los casos es familiar. Puede presentarse de forma esporádica, aunque precoz. De inicio focal, va progresando hacia la afectación global de la glándula y tiene gran facilidad para producir metástasis. El CMTF se presenta bajo la forma de múltiples focos neoplásicos y se presenta a edades más tempranas.

El gen del MEN 2, se localiza en el cromosoma 10q11.2 y corresponde al llamado proto-oncogen RET. Codifica al receptor tirosin-cinasa, que pertenece a una familia de receptores glucoproteicos de la superficie celular que transmiten señales para el crecimiento y la diferenciación celular. El proto-oncogen RET se expresa fundamentalmente en las células C del tiroides, en la médula suprarrenal y en las neuronas.

Generalmente se acepta que las mutaciones localizadas en la zona de dominio rico en cisteínas serían las responsables del MEN 2 A, mientras que el MEN 2 B se asocia mayoritariamente a una mutación en el exon 16 (M918T), que se localiza en el dominio intracelular tirosina-cinasa. En todos los casos, dichas mutaciones dan lugar a una activación del receptor RET (ganancia de función).

Cuadro clínico: el carcinoma medular de tiroides (CMT) es la base sobre la que pivotan las asociaciones del MEN 2 y su diagnóstico se alcanza después de un estudio anatomopatológico en el probando o bien a partir de algún familiar. Otras asociaciones que pueden darse en el MEN 2 A son la amiloidosis cutánea y la enfermedad de Hirshprung. Por lo que respecta al feocromocitoma, en el contexto del MEN, suele ser bilateral en más del 50% de los casos y a pesar de que su aparición es más tardía, es una asociación que debe tenerse presente. El hiperparatiroidismo debe considerarse como posibilidad diagnóstica a partir de los 9 años de edad.

El MEN 2 B se presenta en el contexto de un paciente con hábito marfanoide y/o neurinomas mucosos, en el niño mayor, pero difícil de valorar en edades tempranas de la vida. Suele ser más agresivo que el MEN 2 A.

En algunas ocasiones y de forma familiar, el CMT puede ir asociado a una prominencia de los nervios de la córnea.

Diagnóstico: el análisis genético, con DNA, para detectar las posibles mutaciones del proto-oncogen RET, es un método altamente específico y no proporciona resultados falsamente positivos, ni falsamente negativos. En estos momentos parece ser la mejor metodología para establecer el diagnóstico y el comienzo de los controles sucesivos a realizar en pacientes en los que todavía no se haya manifestado alteración alguna.

Dado que las células C del tiroides segregan calcitonina (CT), su valoración es el punto de comienzo ante cualquier sospecha. La determinación plasmática basal puede ser de utilidad en el caso de neoplasia medular de tiroides instaurada, pero no así en casos precoces. Conviene pues recurrir a su estímulo con pentagastrina, considerando como valores positivos los iguales o superiores a 30 pg/ml. No obstante, conviene tener en cuenta el método de determinación plasmática de CT, puesto que la sensibilidad varía y pueden producirse errores de interpretación. La metodología por inmuno-quimioluminiscencia es la más exacta en el momento actual.

Tratamiento: una vez se ha establecido el diagnóstico de cualquier entidad de las descritas, se debe proceder a la exéresis quirúrgica. Este tipo de intervención sobre el tiroides será profiláctica, en el caso de mutación del proto-oncogen RET conocida. Deberá realizarse antes del año en el caso de un MEN 2B y de los 5 años en el caso del MEN 2A, por cirujanos expertos en patología tiroidea para evitar el hipoparatiroidismo quirúrgico o la lesión del nervio recurrente. Cuando se sospeche la existencia de un feocromocitoma, el estudio de imagen con resonancia nuclear magnética es obligatorio y el empleo de 123I-metaiodobencilguanidina puede ser de ayuda.

Seguimiento: el estímulo con pentagastrina anual, nos permitirá detectar la alteración tiroidea en aquellos casos en los que no se ha podido realizar la valoración de biología molecular. De forma paralela, la determinación de las catecolaminas nos permitirá sospechar la existencia del feocromocitoma. Puede realizarse sobre la orina de 24 horas, pero estudios recientes establecen que su determinación en plasma, siguiendo una metodología cuidadosa, ofrece una sensibilidad del 97%. Para la detección del hiperparatiroidismo, se aconsejan las determinaciones anuales de calcio iónico y total y parathormona. Todos estos controles conviene realizarlos en todo paciente diagnosticado de CMT o bien cuando se trata de un caso familiar y el estudio de biología molecular ha sido positivo.

## **ENFERMEDAD DE VON HIPPEL-LINDAU (VHL)**

Se trata de una enfermedad neoplásica múltiple (OMIM 193300), que presenta un patrón hereditario autosómico dominante, que da lugar de forma mayoritaria a hemangioblastomas en la retina y en el cerebelo (60%), a carcinoma renal de células claras (40%), a feocromocitomas (20-30%) y a quistes en páncreas, riñones e hígado (10%). Esta enfermedad presenta una penetrancia del 80% a los 40 años y del 95% a los 50. La enfermedad de VHL se clasifica en dos grupos según presente o no un componente endocrino: VHL-1 (ausencia de feocromocitoma) y VHL-2 (presencia de feocromocitoma).

El gen responsable del VHL (gen VHL) se halla en la región p25.5 del cromosoma 3. Actualmente

se han descrito ya más de 500 mutaciones, de las cuales un 39% son recurrentes (se observan en más de una familia). Estas mutaciones se hallan en cualquiera de los 3 exones de que consta el gen y son de diversos tipos: mutaciones puntuales que dan lugar a un cambio de aminoácido (missense), a pérdida de sentido (nonsense), microdeleciones, grandes deleciones, etc. Los tumores presentes en enfermos con VHL, además de presentar la mutación germinal (hereditaria), pueden presentar pérdida de heterocigosidad (Loss of Heterozygosity o LOH) en este punto (3p25.5), indicando que el VHL es un gen supresor de tumoración. Otras veces, en vez de pérdidas alélicas, se observa metilación del gen VHL.

Actualmente se conoce que en algunos casos hay una buena relación genotipo-fenotipo: familias afectas de VHL, portadoras de una mutación que no es de tipo "missense", se asocian al fenotipo VHL-1 (ausencia de feocromocitomas).

**Cuadro clínico:** El cuadro clínico es a veces complejo, debido a que la enfermedad puede presentarse con cualquiera de las tumoraciones previamente descritas. Teniendo en cuenta que se trata de una enfermedad neoplásica múltiple, es fundamental su despistaje clínico siempre que nos encontremos ante alguna de sus manifestaciones supuestamente aisladas.

**Diagnóstico:** La complejidad de la enfermedad da lugar a que el paciente pueda ser diagnosticado en Oftalmología (hemangioblastomas de la retina), Neurología (hemangioblastomas cerebelares), Nefrología (carcinoma renal de células claras), o Endocrinología (feocromocitomas y tumores pancreáticos).

El estudio molecular del gen VHL es de gran importancia ya que nos permite en la mayoría de los pacientes, saber si se trata de un caso esporádico o familiar, conocer a los portadores asintomáticos y a los no portadores, y además, según el tipo de mutación familiar, definir el tipo de fenotipo que puede presentarse (valor pronóstico).

**Tratamiento:** El tratamiento debe ser quirúrgico. Cuanto más temprano sea el diagnóstico, menor será el tamaño del tumor, la resección quirúrgica podrá ser más radical y supondrá un menor riesgo de complicaciones. Los hemangioblastomas del SNC se intervienen en función de su tamaño y localización. Los de la retina pueden ser tratados por fotocoagulación. El carcinoma renal de células claras precisa intervención quirúrgica. El feocromocitoma tiene el mismo tratamiento que en los casos esporádicos descritos en el apartado precedente.

**Seguimiento:** se efectuarán las determinaciones de catecolaminas y de técnicas de imagen, ya explicadas, a partir de los tres años de edad.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1.- Chernausk SD: Pheochromocytoma and the múltiple endocrine neoplasia syndromes. En: Pediatric Endocrinology. MA Sperlring (ed). WB Saunders Co. Philadelphia. 1996. pp315-327.

2.- Gagel RF: Multiple endocrine neoplasia. En: Williams, textbook of endocrinology. Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR (eds). WB Saunders Co. Philadelphia. 1998.

3.- Sizemore GW: Multiple endocrine neoplasia. En: Principles and practice of endocrinology and metabolism. Becker KL (ed). Lippincot Williams and Wilkins. Philadelphia.2001.

4.- Kasprzak L, Nolet S, Gaboury L, Pavía C, Villabona C, Rivera-Fillat F, Oriola J, Foulkes WD: Familial medullary thyroid carcinoma and prominent cornel nerves associated with the germline V804M and V778I mutations on the same allele of RET. J. Med. Genet. 2001;38:784-787.

5.- AACE/AAES: Medical/Surgical guidelines for clinical practice: management of thyroid carcinoma. Endocrine Practice. 2001;7:203-220.

6.- Richards FM: Molecular pathology of von Hippel-Lindau disease and the VHL tumour suppressor gene. Exp. Rev. Mol. Med. 19 March, 2002. <http://www-ermm.cbcu.cam.ac.uk/01002654h.htm>.

