

Open Acces



# Hipercalcèmia recidivant? Neoplàsia endocrina múltiple MEN1

Marian López Troca<sup>1</sup>, Juan José Cabré Vila<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Resident de medicina familiar i comunitària de quart any. EAP Sant Pere Centre, Institut Català de la Salut.

<sup>2</sup> Metge de medicina familiar i comunitària. EAP Sant Pere Centre, Institut Català de la Salut.

**Adreça per a correspondència:**

Marian López Troca

[marianlopeztro@gmail.com](mailto:marianlopeztro@gmail.com)**RESUM**

La neoplàsia endocrina múltiple de tipus 1 o MEN1 és una síndrome neoplàstica hereditària autosòmica dominant molt poc freqüent. Es caracteritza per la presència de tumors combinats en la hipòfisi anterior, paratiroide i illots pancreàtics. Alguns pacients poden presentar també tumors corticals, tumors carcinoides, angiofibromes facials, col·lagenomes i lipomes. El quadre clínic de la síndrome MEN1 depèn majoritàriament de les glàndules afectades i del tipus d'hipersecreció hormonal. Tots els teixits involucrats poden afectar-se en relació a l'edat en què s'inicia aquest quadre. Aquesta entitat presenta una penetrància extremadament alta i la freqüència és similar per a ambdós sexes. S'han descrit tant casos familiars com esporàdics. La majoria de pacients amb la forma hereditària són portadors de mutacions en el MEN1, un gen supressor del tumor ubicat en el cromosoma 11q13.

**RESUMEN**

La neoplasia endocrina múltiple tipo 1 o MEN1 es un síndrome neoplásico hereditario autosómico-dominante muy poco frecuente. Se caracteriza por la presencia de tumores combinados en la hipófisis anterior, paratiroides e islotes del páncreas. Algunos pacientes pueden presentar también tumores corticales, tumores carcinoides, angiofibromas faciales, colagenomas y lipomas. El cuadro clínico del síndrome MEN1 depende mayormente de las glándulas afectadas y del tipo de hipersecreción hormonal. Todos los tejidos involucrados pueden afectarse en relación a la edad de inicio de este cuadro. Esta entidad presenta una penetrancia extremadamente alta y la frecuencia es similar para ambos sexos. La mayoría de pacientes con la forma hereditaria son portadores de mutaciones en el MEN1, un gen supresor del tumor ubicado en el cromosoma 11q13.

**ABSTRACT**

Multiple endocrine neoplasia type 1 or MEN1 syndrome is an uncommon dominantly inherited neoplastic syndrome showing a high degree of penetrance, which is characterized by the combined occurrence of tumours in endocrine organs including the pituitary gland, parathyroid gland and pancreatic islets. Some patients may also develop adrenal cortical tumours, carcinoid tumours, facial angiofibromas, collagenomas and lipomas. The clinical picture of the MEN1 syndrome is largely dependent on the glands affected and on the type of hormonal hypersecretion. All the tissues involved can be affected according to the age of the onset of the disease. This disorder presents an extremely high penetrance and is inherited with an equal sex distribution. Both familial cases and sporadic episodes have been described. The majority of patients with the inherited form of the disease carry germline mutations in MEN1, a tumour-suppressor gene located on chromosome 11q13.

## INTRODUCCIÓ

La neoplàsia endocrina múltiple tipus 1 (MEN1) és una síndrome tumoral hereditària poc comuna que es caracteritza per la presència de tumors de la paratiroides, del pàncrees endocrí i de la hipòfisi anterior<sup>1</sup>. S'han descrit tant casos familiars com esporàdics. Està provocat per la presència de mutacions que inactiven el gen supressor de tumors MEN1. L'anàlisi d'ADN permet la identificació precoç de les mutacions en la línia germinal que es produeixen en els portadors asimptomàtics d'aquest gen. Es presenta un cas clínic d'un home de 54 anys portador de la mutació del gen de la menina en un estudi familiar en 2002, que des d'aleshores ha desenvolupat diversos tumors endocrins relacionats amb la mutació.

## DESCRIPCIÓ DEL CAS

Es tracta d'un home de 54 anys portador de la mutació del gen de la menina (causant del MEN1) detectada en 2002 en estudi familiar. Com a antecedents personals figura que es exfumador des de fa 18 anys. Antecedents patològics: hipertensió arterial, cardiopatia isquèmica iniciada fa uns 16 anys amb diversos episodis d'angina d'esforç i amb col·locació d'stent en descendent anterior al 2003, amb episodis posteriors d'angina inestable per estenosi de l'stent antic, per la qual cosa al juny de 2014 se li va realitzar repermeabilització mitjançant stent farmacoeactiu. Actualment es troba en tractament amb doble antiagregació (AAS + clopidogrel).

Quant als seus antecedents familiars destaca una detecció al 2002 del MEN I (amb mutació del gen de la menina) en una germana, amb clínica d'hiperparatiroidisme (se li va detectar adenoma de paratiroides i nòdul de pàncrees que va requerir pancreatectomia parcial). Es va realitzar estudi genètic als familiars i es va detectar en un cosí, en la filla d'aquets i en el pacient el gen de la menina. Aquell mateix any se li va diagnosticar un nòdul pancreàtic al cosí i a la filla d'aquest, un adenoma hipofític.

La malaltia actual del procés endocrí és la següent: Al 2002 se li va detectar el gen de la menina (en l'estudi genètic familiar). En un control al 2006 se li va detectar gastrinoma pancreàtic (Figura 1), tractat amb pancreatectomia distal + esplenectomia via laparoscòpica, mantenint controls posteriors. En 2007 se li va detectar nòdul de paratiroide solitari (Figura 2), amb xifres d'hipercalcèmia elevades fins a 11,5 mg/dl, iniciant clínica de hiperparatiroidisme primari recidivant i al 2008 se li realitzat paratiroidectomia subtotal, mantenint des d'aleshores paràmetres del metabolisme fosfocàlcics adequats. En 2010 se li van detectar per fibrocolonoscòpia pòlips múltiples en colon, se li va realitzar polipectomia i va continuar en control evolutiu per fibrocolonoscòpies periòdiques (última al 2013).

Al 2011, en un dels controls del seu MEN1 se li va visualitzar nòdul pulmonar de 14 mm en lòbul mig dret amb atelèctasi distal i es va practicar lobectomia mitja per toracotomia, que es va diagnosticar anatomopatològicament (amb immunohistoquímica de cromogranina i sinaptofisina) com a tumor carcinoide atípic de 4,5 cm de diàmetre, de creixement endobronquial de bronqui principal sense afectació pleural ni ganglionar. En el control evolutiu per TAC es va detectar una adenopatia paraesofàgica dreta d'1 cm que roman estable.

Actualment el pacient segueix controls al Servei d'Endocrinologia i es troba estable. Al març de 2016 tenia un nou control.



Figura 1. Gastrinoma

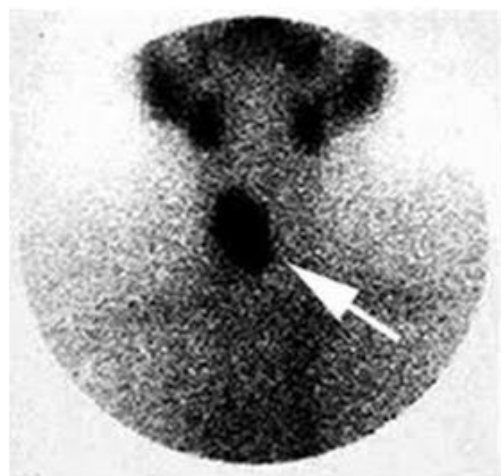


Figura 2. Adenoma de paratiroides

## DISCUSSIÓ

El nostre objectiu va ser revisar la informació actual relacionada amb el mecanisme de carcinogènesi involucrat en la mutació del MEN1, l'etiopatogènia de l'hiperparatiroidisme familiar aïllat associada a aquest trastorn i altres alteracions genètiques presents en la neoplàsia endocrina múltiple de tipus 1 i presentar com a exemple un cas clínic de tumors endocrins originats per mutacions en el gen MEN1.

La transmissió genètica i familiar del MEN1 va ser identificada per Wermer<sup>2</sup> al 1954, qui va suggerir que un gen dominant autosòmic controlava els trets clínics. Aquest gen se situa en el braç llarg del cromosoma 11q13 i codifica la menina, una proteïna nuclear de 610 aminoàcids i està implicat en la replicació i la reparació de l'ADN. Les síndromes neoplàstiques hereditàries són responsables del 5% al 10% de tots els càncers, aproximadament. La prevalença de la malaltia s'estima entre 0,02 i 0,175 per mil, segons variacions geogràfiques.

La presentació clínica és molt diversa i depèn en gran part del teixit endocrí afectat; la condició més comunament expressada és l'hiperparatiroidisme primari, que està present en aproximadament el 95% dels pacients. La forma esporàdica es caracteritza per la presència, en un sol pacient, de dos dels tres tumors principals que es relacionen amb el MEN1 (adenoma de la paratiroide, tumors enteropancreàtics i tumors hipofisiaris), mentre que en els casos familiars hi hauria almenys un familiar de primer grau afectat per un dels tumors endocrins característics. S'han descrit també altres lesions endocrines i no endocrines com tumors adrenals corticoides, carcinoides en bronquis, tracte gastrointestinal i tim, lipomes, angiòfibromes i col·lagenomes.

El diagnòstic diferencial amb hiperparatiroidisme familiar aïllat, que es defineix com hiperparatiroidisme hereditari sense altres neoplàsies o endocrinopaties associades; la seva forma d'herència és autosòmica dominant i es caracteritza per tumors paratiroidals benignes únics o multiglandulars. L'hiperparatiroidisme familiar aïllat, de la neoplàsia endocrina múltiple de tipus 1, es presenta usualment en una edat més primerenca i correspon només a l'1% dels casos d'hiperparatiroidisme. Les bases genètiques d'aquesta malaltia estan menys clares<sup>3</sup>. Les mutacions en diversos gens pot portar a aquesta condició, entre elles, la mutació de MEN1, que codifica per a la menina, una proteïna nuclear reguladora del cicle cel·lular, que juga un paper important en les vies de diferenciació i creixement cel·lular<sup>4</sup>, supressora de tumors i codificada pel gen MEN1 ubicat en el cromosoma 11q13 amb més de 1.300 mutacions reportades<sup>5</sup>, encara que en molts casos no s'ha aconseguit identificar el gen causant. Els tumors secundaris a mutacions del gen MEN1 sorgeixen com a conseqüència del mecanisme de "dos esdeveniments" (two-hit), es requereix la inactivació bial·lèlica del gen per al desenvolupament d'una cèl·lula

tumoral. La inactivació de la menina induïx carcinogènesi per diversos mecanismes. La pèrdua de la menina altera l'expressió d'aquests inhibidors i causa un creixement cel·lular sense regulació. Tanmateix, està implicada en la regulació de l'apoptosi, induïnt de forma normal l'expressió de caspasa-8, un component en les vies d'apoptosi. La inactivació del gen minva l'expressió de caspasa-8 i augmenta la resistència a l'apoptosi induïda pel factor de necrosi tumoral alfa (TNF $\alpha$ ).

El tractament consisteix en cirurgia i/o teràpia farmacològica<sup>6</sup>, associada freqüentment amb radioteràpia i quimioteràpia<sup>7-8</sup>.

L'interès d'aquests cas per al metge de família és:

1- Sospitar amb la història clínica, essent important davant una hipercalcèmia iniciar l'estudi en el qual s'inclouin amb detall els antecedents familiars. Des d'atenció primària és recomanable monitoritzar periòdicament els nivells de calci i PTH intacta en sang en els familiars com a prova inicial i davant la sospita de malalties endocrines es realitzaran determinacions específiques com TSH i T4 lliure, prolactina, gastrina, somatostatina i adenocorticotropina (ACTH). Es recomana investigar la presència de mutacions del MEN1 en pacients amb hiperparatiroidisme a una edat primerenca, amb hiperplàsia de múltiples glàndules paratiroidals, amb presència de tumors relacionats amb neoplàsia endocrina múltiple de tipus 1, coexistents o en el passat o en un familiar.

2- És una malaltia rara però tractable. Un cop s'identifiqui la mutació genètica, s'ha d'oferir brindar l'assessoria genètica corresponent al subjecte portador; cal buscar la mutació en els familiars en primer grau del cas índex. L'anàlisi d'ADN per a MEN1 beneficia tots els familiars malalts i asimptomàtics, fins i tot en la infantesa. Cal conèixer l'espectre clínic d'aquesta malaltia i tractar de fer una correlació genotip-fenotip en la mesura que sigui possible, per plantejar una proposta diagnòstica, quirúrgica i de seguiment a llarg termini. La combinació de les investigacions clíniques i genètiques, ensems amb la millora del coneixement de la genètica molecular d'aquesta síndrome, ha permès millorar el maneig clínic dels pacients.

3- Penetrància completa, els pacients acabaran desenvolupant tumors, per la qual cosa cal informar al pacient del seu pronòstic i de la importància de continuar els controls oportuns.

## BIBLIOGRAFIA

1. Busygina V, Bale AE. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) as a cancer predisposition syndrome: Clues into the mechanisms of MEN1-related carcinogenesis. *Yale J Biol Med* 2006;79:105-14.

2. Wermer P. Genetic aspects of adenomatosis of endocrine glands. *Am J Med* 1954;16:363-71.
3. Howell VM, Haven CJ, Kahnoski K, Khoo SK, Petillo D, Chen J, et al. HRPT2 mu-tations are associated with malignancy in sporadic parathyroid tumours. *J Med Genet* 2003;40:657-63.
4. Taboada LB, Vera A, Kattah W, López R, Medina VL, González D. Mutación del gen de la menina: desde el hiperparatiroidismo familiar aislado a la neoplasia endocrina múltiple de tipo 1. *Rev Colomb Cir* 2011;26:118-30.
5. Kihara M, Miyauchi A, Ito Y, Yoshida H, Miya A, Kobayashi K, et al. MEN1 gene analysis in patients with primary hyperparathyroidism: 10-year experience of a single institution for thyroid and parathyroid care in Japan. *Endocr J* 2009;56:649-56.
6. Schonbrunn A. Somatostatin receptors: present knowledge and future directions. *Ann Oncol* 1999;10(suppl2):S17-21.
7. Elaraj DM, Clark OH. Current status and treatment of primary hyperparathyroidism. *Perm J Winter* 2008;12:32-37.
8. Öberg K. Neuroendocrine gastrointestinal tumors—a condensed overview of diagnosis and treatment. *Ann Oncol* 1999;10(Suppl 2):S3-8.

**Com citar l'article:** López Troca M, Cabré Vila JJ.  
Hipercalcèmia recidivant? Neoplàsia endocrina múltiple  
MEN1. *But At Prim Cat* 2016;34:19.