



Definición y Epidemiología

La neoplasia endocrina múltiple (MEN1) o síndrome de Wetmer es un síndrome hereditario que se transmite en forma **autosómica dominante** con penetrancia completa, distintos grados de expresión clínica y frecuencia semejante en ambos sexos. Se caracteriza por la ocurrencia combinada de lesiones de las glándulas paratiroides (95%), tumores neuroendocrinos enteropancreáticos (60%) y la hipófisis anterior (30%). Se lo distingue como síndrome de las tres P (**P**ituitaria, **P**aratiroides, **P**áncreas). La prevalencia es de 2 a 10 afectados por cada 100 mil habitantes.

El **diagnóstico clínico** se realiza cuando se encuentran alteradas dos de estas tres glándulas (componentes mayores) o cuando una persona padece uno de los tumores principales y tiene un familiar de primer grado con diagnóstico de MEN1. Con menor frecuencia, los pacientes con MEN1 presentan tumores de la corteza suprarrenal (feocromocitoma) y neoplasias carcinoides del timo, los pulmones o el estómago. También se describen lipomas, angiofibromas faciales, colagenomas y adenomas tiroideos benignos y, con menos frecuencia, ependimomas cerebelosos, melanomas y leiomiomas.

Compromiso Paratiroideo

El hiperparatiroidismo vinculado con MEN1 se produce a una edad más temprana que su homólogo esporádico. Suele ser el primer signo de MEN1 y aparece típicamente entre los 20 y 25 años. Casi el 100% de las personas con MEN1 presentará hiperparatiroidismo a los 50 años. Desde el punto de vista clínico y bioquímico es igual al hiperparatiroidismo esporádico: hipercalcemia, hipofosfatemia, elevación de la parathormona (PTH), hipercalciuria, hiperfosfaturia, urolitiasis, náuseas, vómitos, anorexia, constipación e hipertensión.

Debido a que el hiperparatiroidismo es el resultado de una mutación genética de todo el tejido paratiroideo, el síndrome se caracteriza por la participación de múltiples glándulas (hiperplasia paratiroidea), pero se requiere atención, ya que sobre el tejido hiperplásico es frecuente que se desarrollen adenomas paratiroideos.

El objetivo del **tratamiento** es restablecer la homeostasis del calcio y fósforo sin llegar a la hipocalcemia por hipoparatiroidismo posquirúrgico. La extensión de la paratiroidectomía y el momento adecuado para la cirugía son controvertidos. Las indicaciones de cirugía son similares al hiperparatiroidismo esporádico, pero se requiere cautela por la alta frecuencia de persistencia de hipercalcemia (resección insuficiente) y de hipoparatiroidismo posquirúrgico (cirugía demasiado extensa).

Copia N° :	Representante de la Dirección:	Fecha:
	<i>Revisó</i>	<i>Aprobó</i>
<i>Nombre</i>	Dr. Leonardo Gilardi	Dra. Inés Morend
<i>Firma</i>		
<i>Fecha</i>	27/08	12/09



El **tratamiento médico** consiste en hidratación, adecuar la ingesta cálcica, la dieta hiposódica (disminuye la hipercalcemia) y el uso de antirresortivos si hay afectación ósea. Aún no hay experiencia suficiente para indicar moduladores alostéricos del receptor sensor de calcio en este síndrome.

Cuando se opta por **la cirugía**, se realiza normalmente la resección quirúrgica de tres glándulas y media; en ocasiones se extirpan las cuatro, con implantación en el antebrazo no dominante de una porción de ellas. Se recomienda realizar timectomía cervical concomitante a fin de extirpar las glándulas supernumerarias y disminuir el riesgo de carcinoides malignos del timo. Es de suma importancia que el cirujano conozca de antemano el diagnóstico de MEN1 para evitar que se reseque solo el tejido paratiroideo macroscópicamente afectado o un adenoma producido sobre el tejido hiperplásico. Estos pacientes tienen mayor frecuencia de paratiroides ectópicas y supernumerarias.

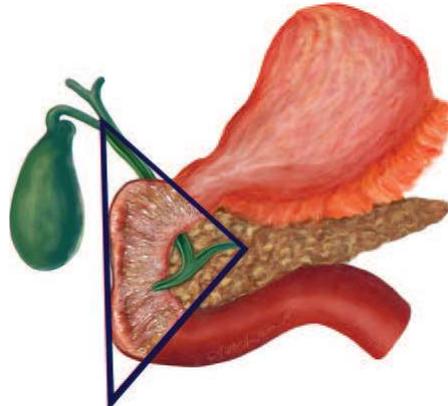
Se ha descrito recurrencia hasta en el 50% de los casos a los 10 años luego de una paratiroidectomía subtotal satisfactoria.

Tumor Neuroendocrino Pancreático Duodenal (PDNET)

El MEN1 causa tumores en las células de los islotes del páncreas y el revestimiento del duodeno, que pueden secretar diversas hormonas implicadas en la función endocrina. Los tumores que aparecen en el páncreas pueden ser benignos o malignos. Aquellos que secretan hormonas se designan en función de la hormona que producen (gastrinoma, insulinoma, glucagonoma, VIPoma). Se debe tratar tanto el tumor como los síntomas vinculados con cualquiera de las hormonas que producen.

El tratamiento ideal de los PDNET es la resección quirúrgica, asociada con un retorno duradero a los niveles normales de la hormona que producen. Desafortunadamente, existen altas probabilidades de que haya recurrencia del tumor incluso después de la resección quirúrgica completa, particularmente en los gastrinomas ya que se trata en general de lesiones múltiples y pequeñas.

Los **gastrinomas** son los tumores pancreáticos funcionales más frecuentes en los pacientes con MEN1 y causan síndrome de Zollinger-Ellison, cuyos síntomas comprenden úlceras gástricas, esofagitis, diarrea y dolor abdominal. A diferencia de los casos esporádicos, los gastrinomas del MEN1 son multifocales, pequeños y de localización pancreática y/o duodenal. El tratamiento primario son los inhibidores de la bomba de protones, ya que, por estos motivos, la cirugía no suele ser curativa.



Triángulo de los Gastrinomas

El segundo tumor pancreático funcional más frecuente en el MEN1 es el **insulinoma**. Se trata habitualmente de lesiones pequeñas, que pueden ser múltiples y asociadas (sincrónicos o metacrónicos) con otros tumores endocrinos pancreáticos. Su diagnóstico se realiza primeramente ante síntomas de hipoglucemia (debilidad, sudoración, taquicardia, palpitaciones, temblor, nerviosismo e irritabilidad, sensación de hambre, alteración de la consciencia e incluso convulsiones). La hipoglucemia debe documentarse y se asocia con niveles de insulina y péptido C elevados o inadecuados para ese valor de glucemia. Las manifestaciones clínicas revierten de manera inmediata con la infusión intravenosa de soluciones glucosadas.

La cirugía es el tratamiento definitivo adecuado. La localización prequirúrgica de las lesiones productoras de insulina se hará con ecoendoscopia, tomografía computada o resonancia magnética de abdomen y/o test de estimulación arterial pancreática selectivo estimulado con gluconato de calcio. En la ecoendoscopia transesofágica, el insulinoma aparece como un tumor hipoecoico homogéneo, con márgenes definidos; las lesiones malignas son mayores a 3 cm. Con este método, el índice de detección es casi de un 90% en cabeza y cuerpo de páncreas, mientras que alcanza 40% a 50% en la cola.

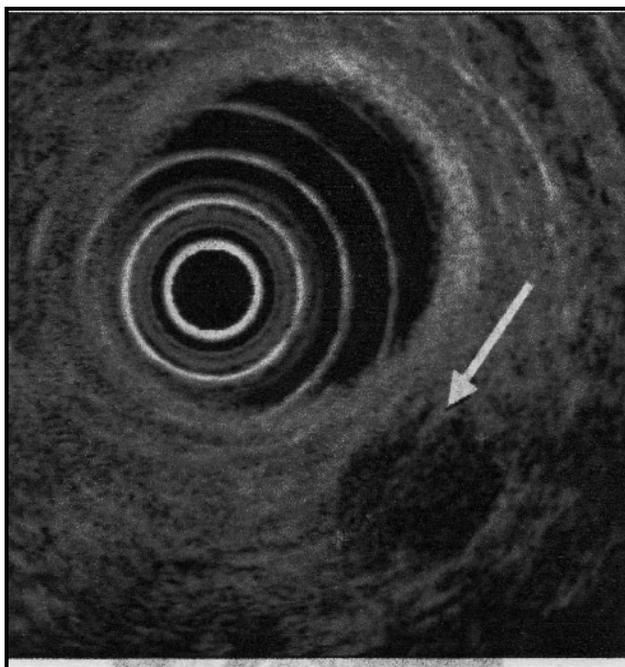


Table II. Results of preoperative localization studies in 36 patients with surgically proven insulinomas

Test	Overall n (%)	Insulinoma correctly localized	
		Head/Neck n (%)	Body/Tail n (%)
CT	8/34 (24)	4/18 (22)	4/16 (25)
MRI	15/33 (45)	6/16 (38)	9/17 (53)
SRS	1/6 (17)	0/4 (0)	1/2 (50)
Ultrasonography	4/31 (13)	2/16 (13)	2/15 (13)
Angiogram	13/30 (43)	6/12 (50)	7/18 (39)
Ca-Stim	29/31 (94)	15/15 (100)	14/16 (88)

Surgery 1997 -SRS: gammagrafía con análogos de somatostatina

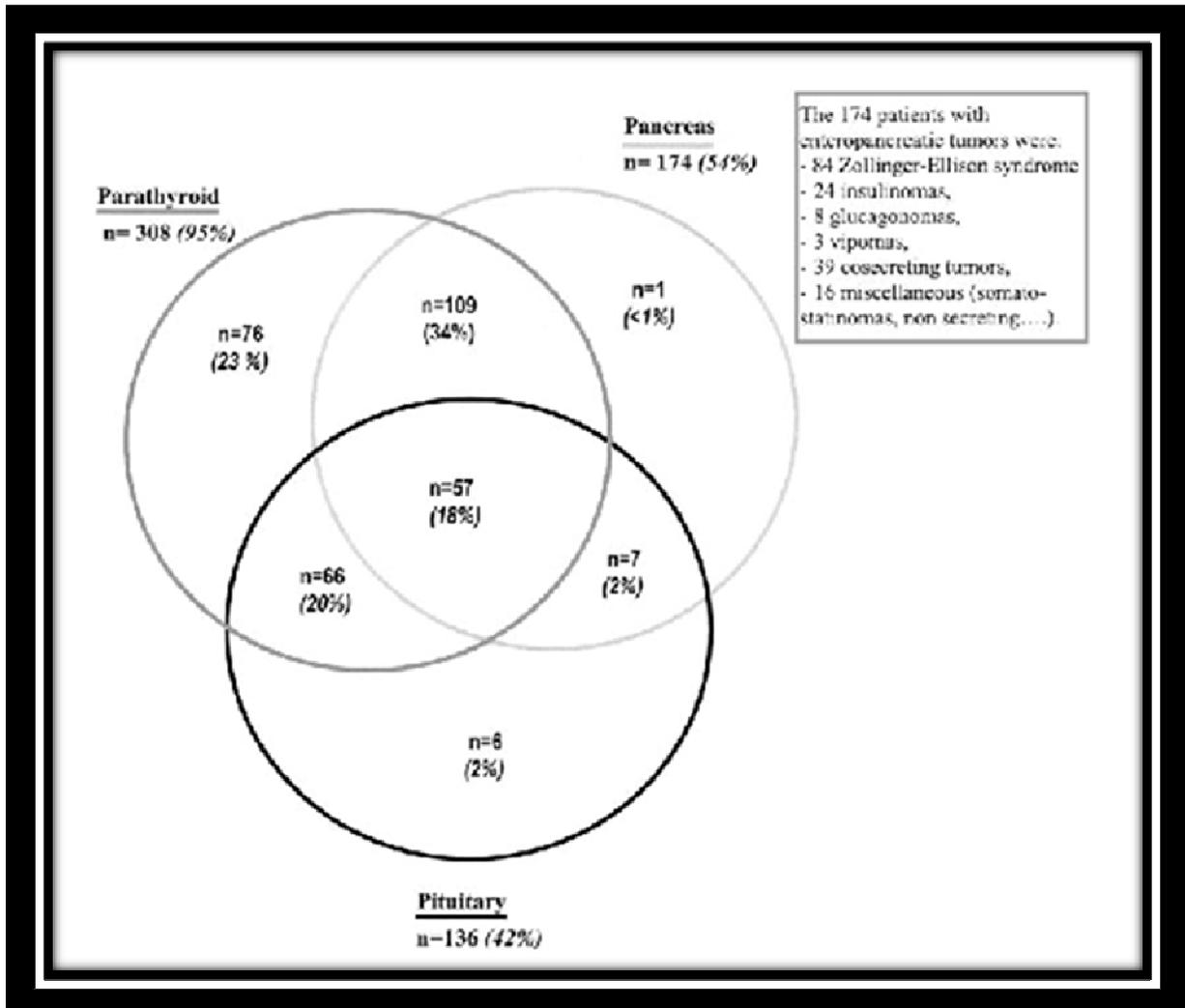
Algunas opciones de quimioterapia son prometedoras para los pacientes con tumores pancreáticos avanzados por MEN1. Se ha señalado que la tasa de supervivencia sin progresión a 18 meses fue significativamente más alta ante el uso de everolímús (34%) *versus* el placebo (9%) en pacientes con insulinomas no extirpables, pero aún son necesarias investigaciones a largo plazo.

Adenomas Hipofisarios

Los adenomas hipofisarios del MEN1 son benignos, pueden secretar hormonas y ser más agresivos a nivel local que los esporádicos. Suelen verse en la tercera década de la vida. Las manifestaciones clínicas dependen de la secreción y del tamaño tumoral. La prevalencia de lesiones pituitarias informada en las necropsias en el contexto del MEN1 es 65%; sin embargo, solo 20% a 30% de los pacientes con MEN1 tiene manifestaciones clínicas y bioquímicas. El tumor hipofisario más frecuente es el prolactinoma; también se han descrito adenomas no funcionantes, secretores de hormona de crecimiento (GH), corticotropinomas y, rara vez, tirotropinomas.

En el estudio Franco-Belga, se evaluaron 324 pacientes con MEN1, de los cuales el 42% tuvo lesiones selares. Las características hormonales fueron similares a los esporádicos. De esos 136 pacientes, 85% tenían macroadenomas (32% invasivos). Se identificaron 85 prolactinomas, 12 secretores de GH, 6 productores de corticotrofina (ACTH), 13 cosecretores y 20 no secretores.

	MEN 1 pituitary adenomas (n = 136)	Control (non-MEN1) pituitary adenomas (n = 110)	P
Age (yr)	38.0 ± 15.3	36.2 ± 14.6	NS
Mean follow-up (yr)	11.1 ± 8.7	10.0 ± 6.3	NS
Type of pituitary adenoma:			
PRL	n = 85	n = 68	} NS
GH	n = 12	n = 15	
ACTH	n = 6	n = 7	
Cosecreting	n = 13	n = 2	
Nonsecreting	n = 20	n = 18	
Clinical signs related to tumor size	n = 39 (29%)	n = 15 (14%)	P < 0.01
Tumor size			
Microadenoma	n = 19 (14%)	n = 64 (58%)	} P < 0.001
Macroadenoma	n = 116 (85%)	n = 46 (42%)	
	no data: n = 1 (1%)		
Outcome			
Normalization of pituitary hypersecretion	n = 49 (42%)	n = 83 (90%)	P < 0.001



A pesar que habitualmente presentan crecimiento lento, los adenomas hipofisarios pueden representar una amenaza debido a su ubicación, al causar presión sobre el quiasma óptico o el tejido hipofisario sano circundante y dañarlo. Los tumores hipofisarios generalmente responden bien a la medicación; sin embargo, en algunos casos será necesaria la extirpación quirúrgica y/o irradiación.

Lesiones Cutáneas

Los tumores cutáneos son comunes en el MEN1; su asociación con tumores marcadores debe hacer pensar en este síndrome familiar. Los más frecuentes son angiofibromas, collagenomas y lipomas. La combinación de al menos 3 angiofibromas y un collagenoma tiene una sensibilidad del 75% y una especificidad de 95% para diagnóstico de MEN1.



Angiofibromas: pápulas de 1 a 4 mm de diámetro de color rosado o marrón claro.



Collagenomas: pápulas isopigmentadas o hipopigmentadas, firmes, redondeadas de 0.2 a 2 cm de diámetro

Cutaneous lesion	Vidal <i>et al.</i>		Asgharian <i>et al.</i>		Darling <i>et al.</i>	Sakurai <i>et al.</i>
	MEN1	No-MEN	MEN1	No-MEN	MEN1	MEN1
Angiofibroma	22.2%	5%*	64%	8%†	88%	43%
Collagenoma	0%	0%*	62%	5%†	72%	–
Lipomas	33.3%	10%*	17%	16%*	34%	–
Melanomas	11.1%	0%*	4%	0%*	–	–
Hypomelanosis	11.1%	5%*	–	–	6%	–
Macules	0%	10%*	4%	0%*	38%	–
Any cutaneous lesion	55.5%	25%†	–	–	–	–

*Not significant.
†P < 0.05.

Carcinoide Tímico

Tiene mayor frecuencia en MEN1, particularmente en hombres tabaquistas. Se manifiesta por tos, dolor torácico o hallazgo de masas mediastinales en la tomografía de tórax, o más rara vez en radiografías. El 30% de los casos presenta metástasis intratorácicas, extratorácicas o ambas al efectuar el diagnóstico. A diferencia de los esporádicos, que suelen ser funcionantes y secretar, por ejemplo, ACTH para producir síndrome de Cushing ectópico, éstos suelen NO secretar hormonas.

Habitualmente son agresivos y recidivan luego de la cirugía, con elevada mortalidad. La timectomía profiláctica está indicada en los pacientes que serán intervenidos por hiperparatiroidismo. No se ha descrito mayor prevalencia en ningún genotipo.

Pruebas Genéticas

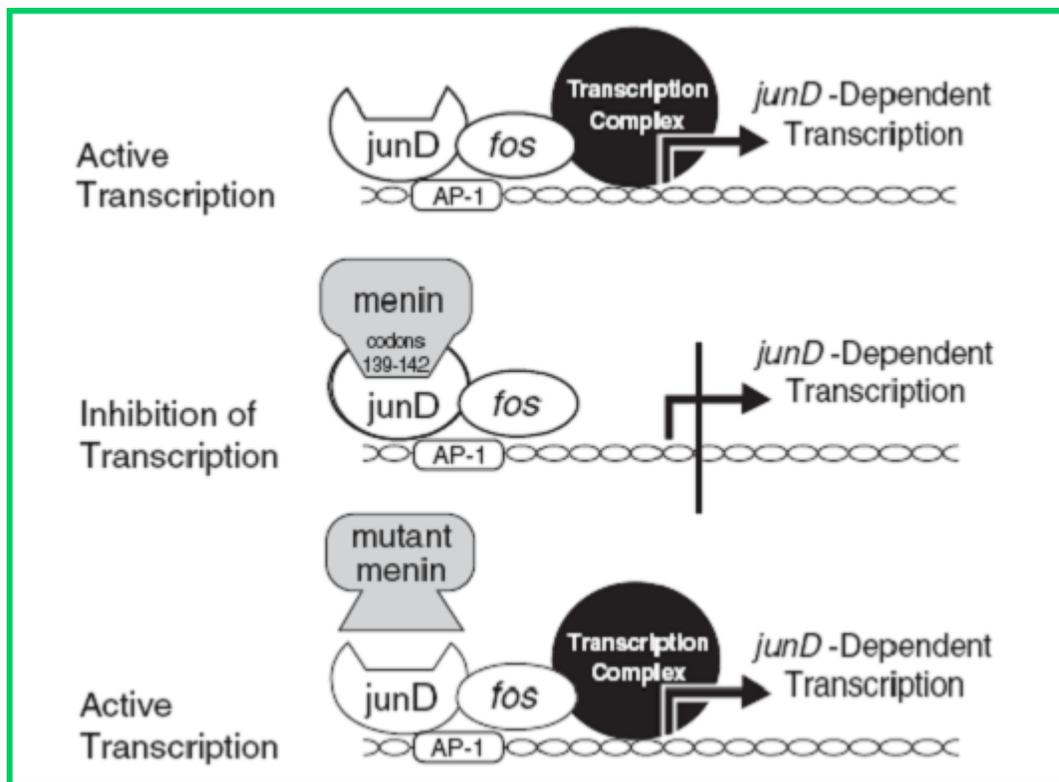
Debido a que los síndromes de MEN son causados por mutaciones, las pruebas y el asesoramiento genético cada vez desempeñan un papel más importante en el seguimiento y tratamiento.

La MEN1 está provocada por mutaciones que inactivan un gen supresor de tumores, localizado en el brazo largo del cromosoma 13: 11q13. Contiene 10 exones y codifica la síntesis de menina, una proteína nuclear de 610 aminoácidos. Esta proteína no tiene homología de secuencia con otras proteínas humanas conocidas. El gen está implicado en la regulación de diversas funciones celulares, tales como la replicación y la reparación del ADN.

El análisis de ADN permite la identificación temprana de las mutaciones en la línea germinal que se producen en los portadores asintomáticos de este gen. Para ellos se recomienda un seguimiento regular con análisis bioquímicos y radiológicos periódicos.

La inactivación completa del gen requiere además del primer paso o "golpe" (mutación inactivadora) que suele involucrar una a tres bases, un segundo paso en el mismo locus del alelo no afectado, que consiste en reacomodaciones cromosómicas causando deleciones de gran extensión. De este modo, se necesitan 2 mutaciones en la misma progenie celular para que se desarrolle un tumor.

En los tumores hereditarios que siguen este modelo, la primera mutación inactivadora o primer golpe ocurre en las células germinales y está presente en todas las células del organismo. El segundo paso oncogénico resulta en la desaparición del alelo normal (pérdida de la heterocigocidad), y ocurre en tejidos somáticos después del nacimiento.



¿Quién necesita ser evaluado genéticamente por la sospecha de MEN 1?

- **Personas con antecedentes de MEN1 en familiares de 1er grado + 1 patología asociada.**
- **Personas con 2 patologías asociadas con MEN1.**

No es costo-efectivo realizar el estudio genético a todo aquel individuo con un tumor relacionado con MEN1. La selección se basa en el criterio clínico:

- inicio de patologías en la juventud (menores de 35 años)
- múltiples lesiones relacionadas con MEN1.

Aplicando estas reglas, se hallan mutaciones germinales en 9 de cada 15 sospechados (60%).

¿Qué estudios realizar a los portadores de la alteración genética?

- Si una persona ha heredado la mutación, deberá tener seguimiento clínico-endocrino regular para valorar la posible hipersecreción hormonal en una etapa temprana. Se realizará pruebas de sangre periódicas (1 o 2 por año) y, de acuerdo con los resultados, estudios por imágenes.

Laboratorio

- Calcio iónico, fósforo, PTH
- Gastrina (basal o estimulada)
- Prolactina - IGF1
- Glucemia, insulinemia en ayunas.
- Glucagon, polipéptido pancreático
- Gonadotrofinas, testosterona o estradiol
- Tirotrófina, T4 libre, cortisol libre urinario de 24 horas
-

Imágenes (cada 3 años), de acuerdo con la alteración bioquímica hallada

- Resonancia magnética o tomografía de tórax y abdomen
- Resonancia de hipófisis.
- Ecoendoscopia digestiva alta.
- Centellograma con octreotide

Actualmente, el manejo de los trastornos de MEN1 generalmente está limitado a los tratamientos de cada tumor que aparece. Dada la rareza de los síndromes, las instituciones individuales generalmente no han visto una cantidad suficiente de pacientes como para que los ensayos clínicos sean posibles. Sin embargo, debido a que rápidamente aumentó la colaboración interdisciplinaria nacional e internacional, las



estrategias de tratamiento integrado están empezando a estar disponibles para estos y otros trastornos poco comunes.

Bibliografía

1. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, Bilezikian J, Dralle H, Ebeling PR, et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(9):2990-3011.
2. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(12):5658-71.
3. Carroll RW. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *Asia Pac J Clin Oncol.* 2013;9(4):297-309.
4. Eller-Vainicher C, Chiodini I, Battista C, et al. Sporadic and MEN1-related primary hyperparathyroidism: differences in clinical expression and severity. *J Bone Miner Res.* 2009;24(8):1404-10.
5. Triponez F, Dosseh D, Goudet P, et al. Epidemiology data on 108 MEN 1 patients from the GTE with isolated nonfunctioning tumors of the pancreas. *Ann Surg.* 2006;243(2):265-72.
6. Anlauf M, Perren A, Meyer CL, et al. Precursor lesions in patients with multiple endocrine neoplasia type 1-associated duodenal gastrinomas. *Gastroenterology.* 2005;128(5):1187-98.
7. Niina Y, Fujimori N, Nakamura T, Igarashi H, Oono T, Nakamura K, et al. The current strategy for managing pancreatic neuroendocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1. *Gut Liver.* 2012;6(3):287-94
8. Trouillas J, Labat-Moleur F, Sturm N, Kujas M, Heymann MF, Figarella-Branger D. Pituitary tumors and hyperplasia in multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome (MEN1): a case-control study in a series of 77 patients versus 2509 non-MEN1 patients. *Am J Surg Pathol.* 2008;32(4):534-43.
9. Ferolla P, Falchetti A, Filosso P, et al. Thymic neuroendocrine carcinoma (carcinoid) in multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome: the Italian series. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(5):2603-9
10. Darling TN, Skarulis MC, Steinberg SM, Marx SJ, Spiegel AM, Turner M. Multiple facial angiofibromas and collagenomas in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Arch Dermatol.* 1997;133(7):853-7.
11. Pack S, Turner ML, Zhuang Z, et al. Cutaneous tumors in patients with multiple endocrine neoplasia type 1 show allelic deletion of the MEN1 gene. *J Invest Dermatol.* 1998;110(4):438-40.
12. Rusconi D, Valtorta E, Rodeschini O, Giardino D, Lorenzo I, Predieri B, et al. Combined characterization of a pituitary adenoma and a subcutaneous lipoma in a MEN1 patient with a whole gene deletion. *Cancer Genet.* 2011;204(6):309-15.



13. Hoang-Xuan T, Steger JW. Adult-onset angiofibroma and multiple endocrine neoplasia type I. *J Am Acad Dermatol.* 1999;41(5 Pt 2):890-2.
14. Gatta-Cherifi B, Chabre O, Murat A, Niccoli P, Cardot-Bauters C. Adrenal involvement in MEN1. Analysis of 715 cases from the Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines database. *European Journal of Endocrinology* 2012;166:269–279
15. Vidal A, Iglesias MJ, Fernandez B, Fonseca E, Cordido F. Cutaneous lesions associated to multiple endocrine neoplasia syndrome type 1. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008;22(7):835-8.
16. Newey PJ, Thakker RV. Role of multiple endocrine neoplasia type 1 mutational analysis in clinical practice. *Endocr Pract.* 2011;17 Suppl 3:8-17.
17. Lemos MC, Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): analysis of 1336 mutations reported in the first decade following identification of the gene. *Hum Mutat.* 2008;29(1):22-32.
18. Marx SJ. Molecular genetics of multiple endocrine neoplasia types 1 and 2. *Nat Rev Cancer* 2005;5(5):367-75.
19. Moyes VJ, Monson JP, Chew SL, Akker SA. Clinical Use of Cinacalcet in MEN1 Hyperparathyroidism. *Int J Endocrinol.* 2010;2010:906163
20. Verges B, Boureille F, Goudet P. Pituitary Disease in MEN1: Data from the France-Belgium MEN1 Multicenter Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:457-465.
21. Vidal A, Iglesias MJ. Cutaneous lesions associated to multiple endocrine neoplasia type 1. *J EADV* 2008;22:835-838.
22. Brown C, Bartlett D, Doppman J, Gorden F, Libutti S. Insulinomas in MEN1. *Surgery* 1997; 122:1189-94