

## **NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE TIPO 1.**

### **Caso clínico de hiperparatiroidismo primario a los 38 años, con antecedentes familiares de úlcera duodenal.**

**JOSEP ORIOLA**

*Servicio de Bioquímica y Genética Molecular. CDB. Hospital Clínic.  
Departamento de Ciencias Fisiológicas I. Facultad de Medicina. Barcelona.*

**Palabras clave:** Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 1, Gen *MEN1*, Hiperparatiroidismo, tumores neuroendocrinos, adenomas hipofisarios, fenocopia.

### **DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO:**

Se presenta a la consulta Antonio de 42 años. Hace cuatro años, en un examen de rutina le detectaron una hipercalcemia, que finalmente se diagnosticó como un hiperparatiroidismo primario (HPT1°). Durante el seguimiento en el Servicio de Endocrinología, refiere que su padre murió a los 45 años debido a una úlcera duodenal. Él tiene dos hijos varones de 9 y 12 años. También tiene un hermano, Javier de 38 años, asintomático. Javier tiene una hija de 10 años. Pregunta si estas alteraciones pueden estar relacionadas y si esto puede ser familiar. Está preocupado por la posibilidad de que sus hijos tengan la misma enfermedad que tiene él.

### **INTRODUCCIÓN A LA NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE TIPO 1.**

La Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 1 (MEN1) (OMIM 131100) es un cáncer sindrómico que presenta una herencia autosómica dominante (AD) con una prevalencia de 2-10/100.000 habitantes. Se caracteriza por la predisposición al desarrollo de hiperplasia de las glándulas paratiroides, al desarrollo de tumores neuroendocrinos digestivos (NET) y adenomas hipofisarios (AH). La edad de presentación puede ser muy amplia (5-80 años) aunque la mayoría desarrollan la enfermedad entre los 30 y 50 años. La penetrancia del síndrome a los 50 años es de alrededor del 98 %, pero las penetrancias varían en función de la glándula afectada. Así, más del 90 % de los pacientes desarrollan HPT1°, el 30-70 % desarrollan NET y el 30-40 % desarrollan AH. Además de estas neoplasias también se han descrito con menor frecuencia tumores carcinoides, adenomas adrenales y cáncer de mama.

---

## CLÍNICA DE LA NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE TIPO 1.

El HPT1°, tal como se ha comentado, es la manifestación más frecuente y en la mayoría de los casos es la primera manifestación de MEN1. A grandes rasgos se diferencia del esporádico en que el hereditario se presenta frecuentemente con adenomas múltiples en las glándulas paratiroides, se diagnostica antes de los 40 años y no hay diferencias de prevalencia entre los dos sexos.

La mayoría de NETs en el MEN1 son pancreático-duodenales. El más frecuente es el gastrinoma. Estos se presentan en el 40 % de los casos, son pequeños y multifocales. También se denomina síndrome de Zollinger-Ellison y sus síntomas son: úlceras pépticas recurrentes, reflujo gastroesofágico y diarrea. Es un tumor que presenta una alta tendencia a metastatizar, primero a los ganglios linfáticos locales y más tarde al hígado. Otros NETs que se observan frecuentemente en el MEN1 son los insulinomas y tumores no funcionantes (no secretores). Estos últimos, en un 10-15 % de los casos, cuando se diagnostican ya presentan metástasis en ganglios linfáticos locales. Menos frecuentes son los glucagonomas, los somatostatínomas, los VIPomas y los GHRHomas. Todos ellos con prevalencias del 1 % o menores.

Los adenomas hipofisarios también son característicos de MEN1. Los más frecuentes son los prolactinomas aunque también se observan a menudo los somatotropinomas y los adenomas hipofisarios no funcionantes.

Además del espectro clásico (HPT1°, NET y AH), los pacientes con MEN1 pueden presentar tumores carcinoides, entre ellos los tímicos, los bronquiales y los carcinoides gástricos. Otros tumores pueden ser los adrenales mayoritariamente no funcionales, pero si lo son (10 %) pueden dar lugar a hiperaldosteronismo primario y Cushing. Por último, en el MEN1 se pueden encontrar tumores cutáneos como lipomas, angiofibromas y colagenomas, presentes en más del 70 % de los pacientes.

## GENÉTICA DE LA NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE TIPO 1.

El síndrome del MEN1 es debido a mutaciones en el gen *MEN1* (OMIM: 613733) identificado en 1997. Este gen se localiza en el cromosoma 11 (11q13), tiene 10 exones y codifica una proteína de 610 aminoácidos. Se trata de un gen supresor de tumor por lo que su patrón sigue el modelo de los dos "hits" de Knudson descrito en 1971. Brevemente el modelo propone que se necesitan dos alteraciones genéticas (una en cada alelo) para que se desarrolle la neoplasia; en las formas hereditarias, una alteración es constitucional (germinal) y la otra es adquirida (somática). El análisis del gen *MEN1* debe realizarse mediante secuenciación de las regiones codificantes de los exones del 2 al 10, regiones flanqueantes y la región 5'UTR del exón 2. Si no se detecta ninguna mutación debe realizarse el estudio de grandes deleciones mediante MLPA (1-3 % de los casos). Hasta ahora se han descrito centenares de mutaciones diferentes en todos los exones del gen. Aunque hay algunas

mutaciones recurrentes, en la práctica es aconsejable el estudio de todo el gen mediante secuenciación.

## **CORRELACIÓN GENOTIPO-FENOTIPO EN LA NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE TIPO 1.**

Desde el descubrimiento del gen *MEN1*, se han buscado correlaciones entre el tipo de mutaciones (cambio de aminoácido, codón de parada, cambio en el marco de lectura, mutaciones en el corte-empalme, etc.) o la localización de la mutación en el gen, y los tipos de tumores que pueden presentar. Aunque se ha descrito que algunas mutaciones puntuales que dan lugar a cambio de aminoácido estarían asociadas a formas más benignas (solamente HPT1° familiar), la literatura es diversa y de momento no se ha podido establecer una correlación clara que pueda ayudar a predecir el espectro tumoral que presentará una determinada persona con una determinada mutación. Es por ello que en estos momentos a las personas portadoras de mutación se les recomienda un seguimiento exhaustivo, hormonal y de imagen con el fin de poder actuar cuanto antes, generalmente extirpando el tumor.

### **¿QUÉ PACIENTES DEBEN SER ESTUDIADOS GENÉTICAMENTE?**

Hay una correlación positiva entre el número de tumores asociados a *MEN1* que presenta una persona y la probabilidad de encontrar mutación en el gen *MEN1*. También aumenta la probabilidad cuanto más joven es la persona afectada, si el tumor es un gastrinoma o si hay antecedentes familiares. Las guías internacionales recomiendan el estudio del gen *MEN1* en: a) caso índice con dos o más tumores asociados a *MEN1*, b) personas asintomáticas que tienen familiares de primer grado con mutación en *MEN1*, c) pacientes afectados que tienen parientes con mutación en *MEN1*, o d) pacientes con sospecha o con forma atípica de *MEN1*. Este último caso es el más general y se refiere a escenarios como por ejemplo pacientes con un solo tumor asociado a *MEN1* y un familiar directo que presenta HPT1°, u otro ejemplo, un caso con HPT1° y un familiar con un tumor carcinoide. Sin embargo y dada la facilidad con la que se puede realizar actualmente el estudio genético, debemos ser menos restrictivos aunque la probabilidad de encontrar mutación en *MEN1* sea baja, pues en caso de hallarla, este hecho tendrá una gran repercusión, no solamente en la persona afectada sino en el resto de la familia. En nuestra casuística (datos personales) hemos encontrado que un 10 % de los pacientes (6 de 59) con un solo tumor asociado a *MEN1* y sin antecedentes familiares, presentaban mutación en *MEN1*, lo que subraya la importancia de realizar el análisis aún en los casos poco sospechosos de *MEN1*.

### **SÍNDROMES PARECIDOS A LA NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE TIPO 1 Y FENOCOPIAS.**

Cabe destacar que hay otros genes cuyas mutaciones dan lugar a síndromes parecidos al *MEN1* o al menos a parte de su espectro tumoral. Por ejemplo, si tenemos un caso claro de

MEN1 y no encontramos ninguna mutación en el gen *MEN1* debemos valorar el análisis del gen *CDKN1B* (OMIM: 600778) causante del MEN4 (OMIM: 610755) pues aunque del MEN4 hay muy pocos casos descritos, su espectro tumoral no parece diferir del espectro del MEN1. Otro gen a tener en cuenta es el *AIP* (OMIM: 605555). Este gen es el causante del Adenoma hipofisario aislado familiar (FIPA) (OMIM: 102200). Se caracteriza por causar tumoración solo en la glándula hipofisaria. Los tumores más frecuentes son el prolactinoma y el somatotropinoma. Asimismo, también debe evaluarse la posibilidad de que se trate de un caso de HPT1° con tumor de mandíbula y en tal caso, las mutaciones se hallan en el gen *HRPT2* (OMIM:145001).

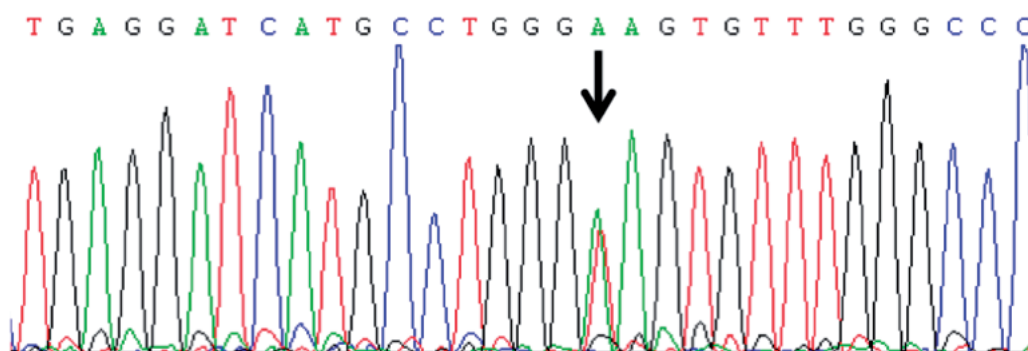
Debemos tener presente que en el contexto del diagnóstico del MEN1 es habitual la presentación de fenocopias (5-10 %), es decir, la aparición de datos clínicos que nos puedan hacer pensar en un MEN1 cuando en realidad no lo es. Esta situación ocurre frecuentemente en mujeres dada la alta prevalencia de HPT1° y de prolactinomas. Por último, es necesario destacar que en el contexto del Hiperparatiroidismo primario familiar debe evaluarse también la posibilidad de que sea un caso de hipercalcemia hipocalciuria debida a mutaciones inactivadoras en gen del receptor de calcio (OMIM: 601199), en el gen *GNA11* (OMIM: 139313) o en el gen *AP2S1* (OMIM: 602242).

## RESULTADO DEL CASO CLÍNICO

Este paciente presenta características clínicas sugestivas de MEN1. Aunque solamente presente una de las alteraciones típicas (HPT1°), dada la edad de presentación (38 años) y los antecedentes de su padre (muerte por úlcera duodenal a los 45 años), debe descartarse la posibilidad de que sea un MEN1. Se le solicita estudio genético del gen *MEN1*.

En el resultado del informe genético se especifica que se ha detectado la mutación c.551T>A; p.Val184Glu, en heterocigosis, en el exón 3 (Figura 1). Esta mutación está descrita como causante del MEN1. Por lo tanto, se confirma que Antonio presenta dicho síndrome. Se le informa que este resultado implica que tiene un riesgo elevado de desarrollar sintomatología asociada a MEN1 y por ello se le pautará un seguimiento hormonal y de imagen para poder detectar cualquiera de las posibles alteraciones de MEN1 en un estadio inicial y poder actuar precozmente. También se le comunica que, dada la implicación familiar del resultado, debe informar de ello a su hermano, pues él tiene un riesgo del 50 % de ser portador de la mutación y en tal caso, casi seguro que desarrollará un MEN1. Asimismo, sus hijos también presentan un 50 % de ser portadores de la mutación y por lo tanto deben ser analizados (se recomienda el análisis genético a partir de los 5 años de edad). En el caso de que el hermano fuese portador, deberá estudiarse también a su hija.

Figura 1



Gen *MEN1*, Exón 3: c.551T>A; p.Val184Glu

## RESUMEN:

La Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 1 (MEN1) es un cáncer sindrómico que presenta una herencia autosómica dominante (AD) con una prevalencia de 2-10/100.000 habitantes. Se caracteriza por la predisposición al desarrollo de hiperplasia de las glándulas paratiroides, tumores neuroendocrinos digestivos (NET) y adenomas hipofisarios (AH). La penetrancia del síndrome a los 50 años es de alrededor del 98 %.

El síndrome del MEN1 es debido a mutaciones en el gen *MEN1*. Este gen es un gen supresor de tumor, se localiza en el cromosoma 11 (11q13), tiene 10 exones y codifica una proteína de 610 aminoácidos. En los pacientes con sospecha de MEN1 debe estudiarse todo el gen mediante secuenciación y en caso de no detectarse mutaciones puntuales, deben buscarse grandes deleciones mediante MLPA.

Hasta ahora no se ha podido establecer una correlación que pueda predecir el espectro tumoral que presentará una determinada persona a partir del tipo de mutación en el gen *MEN1*, por lo que se recomienda un seguimiento exhaustivo, hormonal y de imagen con el fin de poder actuar con la máxima celeridad, generalmente extirpando el tumor.

Según las guías internacionales, los pacientes que deben ser estudiados genéticamente son los que presentan dos o más tumores asociados a MEN1, aunque dada la facilidad actual del estudio genético y la implicación que tiene un resultado positivo también es recomendable estudiar a pacientes aunque solamente presenten una tumoración del espectro del MEN1, especialmente si la edad de presentación es temprana. Si se identifica una mutación causante de la enfermedad, deben estudiarse primero los familiares de primer grado y continuar el estudio en cascada al resto de familiares.

En el diagnóstico diferencial de MEN1, debe tenerse en cuenta que hay otras mutaciones en otros genes que pueden dar una clínica solapada con la del MEN1. También debe valorarse la posibilidad de que se trate de una fenocopia (5-10 %).

## BIBLIOGRAFIA

**Chandrasekharappa SC, Guru SC, Manickam P, Olufemi SE, Collins FS, Emmert-Buck MR, Debelenko LV, Zhuang Z, Lubensky IA, Liotta LA, Crabtree JS, Wang Y, Roe BA, Weisemann J, Boguski MS, Agarwal SK, Kester MB, Kim YS, Heppner C, Dong Q, Spiegel AM, Burns AL, Marx SJ.** Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia-type 1. *Science*. 1997 276:404-407.

**Lemmens I, Van de Ven WJ, Kas K, Zhang CX, Giraud S, Wautot V, Buisson N, De Witte K, Salandre J, Lenoir G, Pugeat M, Calender A, Parente F, Quincey D, Gaudray P, De Wit MJ, Lips CJ, Höppener JW, Khodaei S, Grant AL, Weber G, Kytölä S, Teh BT, Farnebo F, Phelan C, Hayward N, Larsson C, Pannett AAJ, Forbes SA, Duncan Bassett JH and Thakker RV.** Identification of the multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) gene. The European Consortium on MEN1. *Human Molecular Genetics* 1997 6:1177-1183.

**Lemos MC, Thakker RV.** Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): analysis of 1336 mutations reported in the first decade following identification of the gene. *Human Mutation*. 2008 29:22-32.

**Lips CJ, Dreijerink KM, Höppener JW.** Variable clinical expression in patients with a germline MEN1 disease gene mutation: clues to a genotype-phenotype correlation. *Clinics* 2012 67 Suppl 1:49-56.

**Hannan FM, Nesbit MA, Christie PT, Fratter C, Dudley NE, Sadler GP, Thakker RV.** Familial isolated primary hyperparathyroidism caused by mutations of the MEN1 gene. *Nature Clinical Practice Endocrinology Metabolism*. 2008 4:53-58.

**Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, Bilezikian J, Dralle H, Ebeling PR, Melmed S, Sakurai A, Tonelli F, Brandi ML.** Endocrine Society. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2012 97:2990-3011.

---

## GENÉTICA MOLECULAR APLICADA AL DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDADES HEREDITARIAS

Josep Oriola Ambrós (*presidente*), Ana M<sup>a</sup> Sánchez de Abajo (*coordinadora*), Atocha Romero, Begoña Ezquieta, Carmen Cañadas, María Concepción Alonso, Cristina Torreira Banzas, Jesús Molano, María Arruebo Muño, María Santamaría González, Orland Diez, Pilar Carrasco Salas, Raquel Rodríguez.

## ACTIVIDADES FORMATIVAS DEL COMITÉ DE EDUCACIÓN

D. Balsells, B. Battikhi (*Residente*), R. Deulofeu, M. Gassó, N. Giménez, J.A. Lillo, A. Merino, A. Moreno, A. Peña (*Residente*), N. Rico, M. Rodríguez (*Presidente*), MC. Villà

ISSN 1887-6463 – Enero 2016 (recibido para publicación Octubre 2015).