

Tumores Neuroendocrinos Múltiples tipo Insulinoma cómo Primera Manifestación de Múltiple tipo 1.

Evelyn Hernández, Gabriela Corzo, Miriam González, Franklin García, Leidy De Jesus-Henriques, Diana De Oliveira-Gomes, Rosales-Pereira Katherine A, Rocío Iglesias-Fortes, Erik L Dávila A.

Recibido: 11/03/2021

Aceptado: 20/03/2021

Introducción

El Tumor Neuroendocrino Múltiple tipo1(NEM1) es una enfermedad autosómica dominante, con alta penetración, que incluye combinaciones variables de más de 20 tumores endocrinos y no endocrinos, pudiéndose presentar sintomatología por sobreproducción hormonal o por aumento del tamaño del tumor.¹ Este síndrome fue descrito por primera vez por Wermer en 1.954.² La definición clásica es que se caracteriza por la presencia de hiperplasia y/o neoplasia que compromete al menos dos de los siguientes tejidos endocrinos: glándulas paratiroides, tejido duodeno-pancreático y adenohipófisis, que pueden manifestarse bioquímicamente como un aumento de la concentración sérica de: hormona paratiroidea, calcio, hormonas de la adenohipófisis, gastrina, insulina, y péptido intestinal vasoactivo dependiendo de la ubicación del tumor.^{1,3}

- En tumores de adenohipófisis:
 - o Oligomenorrea/amenorrea, galactorrea, disfunción sexual, ginecomastia. Acromegalia.
 - o Síntomas de hiperparatiroidismo (diaforesis, pérdida de peso involuntaria, diarrea, taquicardia).
 - o Síndrome de Cushing.
 - o Hemianopsia bitemporal.
- Síntomas de hipercalcemia en hiperparatiroidismo primario.

- Hipoglicemia, hiperglicemia y síntomas gastrointestinales en tumores del tracto duodeno-pancreático.

El 90% de los casos se manifiestan como una forma familiar.⁴ Tiene una prevalencia estimada de 1-10 casos por 100.000 habitantes/año.⁵ La incidencia se ha estimado a partir de estudios postmortem elegidos al azar en 0,25%.⁶ No se describe un patrón de distribución étnica o geográfica específica.⁷ La distribución en ambos sexos es bastante similar, aunque algunas publicaciones establecen una prevalencia algo superior para el sexo femenino.^{4,7,8} Se reconocen diferencias en la expresión fenotípica de esta enfermedad en ambos sexos, tal y como lo demuestra la mayor serie de casos de NEM-1, descrita por Gaudet P. y colaboradores, quienes observaron que los tumores neuroendocrinos.

Ocurrieron con mayor prevalencia en el sexo masculino, los adenomas hipofisarios en el sexo femenino y los tumores tímicos se presentaron exclusivamente en el sexo masculino.⁵ Otra observación importante en esa serie es que la manifestación inicial en el 36% estuvo representada por los tumores neuroendocrinos.⁵ El caso clínico que se describe inicialmente se caracterizó por la presencia de varios tumores neuroendocrinos pancreáticos tipo insulinoma como primera manifestación del síndrome, sin haber podido demostrar evidencia bioquímica de hiperparatiroidismo en las evaluaciones iniciales.

El NEM-1 es producido por mutación en la línea germinal del gen MEN1.⁹ En 1988, Larsson y colaboradores, asignaron la ubicación del gen

• Hospital Universitario de Caracas, Venezuela.
• Correo:<katherinerosales.kr.kr@gmail.com>

responsable en el brazo largo del cromosoma 11q13. Estudios de varias familias portadoras de NEM-1 y tumores esporádicos permiten afirmar que no hay correlación genotipo-fenotipo. Mutaciones somáticas del gen MEN1 también han sido reportadas en tumores esporádicos.¹⁰

El diagnóstico puede establecerse con uno de los siguientes criterios:¹¹

- Clínico: dos o más tumores asociados a NEM-1.
- Familiar: tumor asociado a NEM-1 y un familiar de primer grado con NEM-1.
- Genético: mutación de NEM-1 que no tiene manifestaciones clínicas ni bioquímicas.

Caso clínico: Paciente femenino de 23 años, quien inicia enfermedad actual 2 años previos a su consulta, cuando presenta agresividad e irritabilidad que progresan en intensidad y frecuencia, concomitante refiere episodios de diaforesis relacionados a astenia y palidez cutáneo mucosa, sin predominio horario e incluso en reposo. A este cuadro clínico se asoció pérdida súbita del estado de conciencia en 4 oportunidades, sin relajación de esfínteres, de 10 minutos de duración, con recuperación al ingerir alimentos de alto contenido calórico, motivo por el cual es llevada a centro médico psiquiátrico donde se decide su hospitalización durante 7 días y por determinación de glicemia en 15mg/dL es trasladada a unidad terapia intensiva de centro privado donde permanece ingresada por 7 días, con posterior traslado a nuestro centro.

Antecedentes Personales:

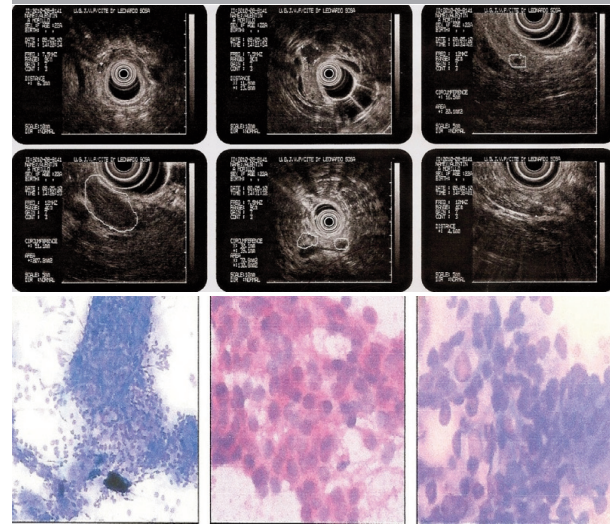
- Cariotipo 45XX, translocación robertsoniana (TR) (21:13)
- Mastectomía parcial por fibroadenoma mamario juvenil (12x9x5cm) a los 12 años
- Síndrome de ovario poliquístico a los 18 años no documentado ni tratado
- A los 21 años consulta por oligomenorrea y galactorrea asociada a prolactina 120,7ng/dL, recibe tratamiento con cabergolina 0,5mg dos veces por semana durante 4 meses.
- Infecciones urinarias recurrentes
- Litiasis renal bilateral a los 22 años.

Antecedentes Familiares: Padre con cariotipo 45XY, TR (21:13), 2 hermanas con cariotipo 45XX, TR (21:13), resto no contributorio.

Examen Físico: Ingresa en condiciones clínicas de cuidado, signos vitales estables, bajo infusión permanente de solución dextrosa.

Estudios diagnósticos: prueba de ayuno de 72hs que culmina a las 36hs con glicemia: 19mg/dL asociado a insulinemia: 33,72mUI/mL, péptido C: 3,34ng/mL, PTHi: 160pg/mL, calcio sérico: 11mg/dL, fósforo: 3,6mg/dL, relación calcio/creatinina: 0,11, prolactina: 44,8ng/dL y gastrina:79,9pmol/L.

Figura 1. Estudio de ultrasonido endoscópico superior: identifica 7 lesiones de aspecto ecográfico neuroendocrino, en proceso uncinado, cabeza y cola pancreática, con PAAF



Se procedió a realizar pancreatometomía total con preservación de píloro, más esplenectomía, verificándose hiperglucemia de rebote (260mg/dL).

Se realizó paratiroidectomía inferior izquierda y derecha + timectomía subtotal. Actualmente se encuentra en insuficiencia exocrina y endocrina pancreática, bajo tratamiento sustitutivo y control bioquímico postoperatorio en parámetros normales.

TUMORES NEUROENDOCRINOS MÚLTIPLES TIPO INSULINOMA CÓMO PRIMERA MANIFESTACIÓN DE MÚLTIPLE TIPO 1

Figura 2. Ultrasonido de paratiroides que evidencia imágenes compatibles con glándulas paratiroides inferior izquierda y derecha

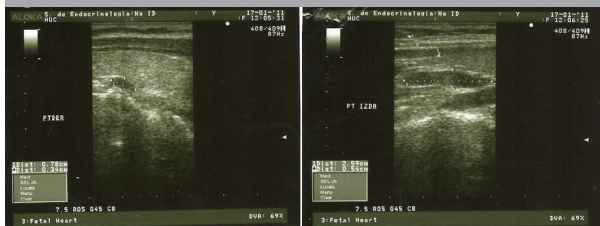


Figura 3. Gammagrama con Sestamibi/Tc99 SPECT: compatible con enfermedad paratiroidea bilateral

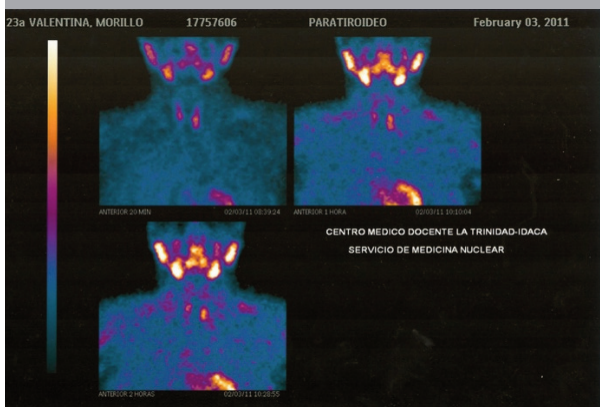
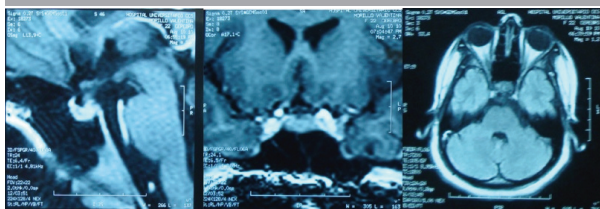


Figura 4. Densitometría: osteopenia 2. Ecografía abdominal: litiasis renal bilat. 3. RMN silla turca, con contraste: imagen heterogénea, < 5mm, con convexidad hacia el seno esfenoidal



Se ha constatado una asociación importante, como es la presencia de cáncer de mama y NEM-1.¹² Se identifica pérdida de la heterocigocidad del gen MEN1 tanto en el adenoma paratiroideo como en el cáncer de mama; el caso clínico reportado tiene un antecedente de fibroadenoma mamario en una presentación etaria atípica, que obliga a realizar seguimiento y descartar oportuno de esta posible asociación.

Una vez establecido el diagnóstico, las técnicas por imagen incluyen, ultrasonido de paratiroides de alta



resolución y gammagrama con sestamibi marcado con Tc99 en fusión con SPECT para el hiperparatiroidismo primario.^{13,14} En el caso de los tumores neuroendocrinos pancreáticos tipo insulinoma luego de una prueba de ayuno 72hrs concluyente para hipoglucemia hiperinsulinémica, el ultrasonido endoscópico es la prueba de elección.^{15,16} La inspección y palpación intraoperatoria cuidadosas resultan en la identificación del 86% de los insulinomas y al combinarlo con US intraoperatorio y señal doppler, se incrementa a casi 100%.^{17,18}

Desde el punto de vista quirúrgico se realiza paratiroidectomía total o subtotal con resección de 3 glándulas más el 50% de la glándula paratiroidea de aspecto macroscópico normal, ambos procedimientos acompañados de timectomía subtotal, con mayor tasa de enfermedad persistente en éste último procedimiento.¹⁹ Los tumores neuroendocrinos pancreáticos son de tratamiento quirúrgico que depende de la extensión y localización; en casos concretos donde la resección parcial no es posible, como el que se presenta en éste reporte, la pancreatectomía total con o sin preservación del píloro constituye la técnica más adecuada.^{20,21} El manejo de tumores hipofisarios no difiere de los adenomas esporádicos.⁴

Conclusión: El síndrome de NEM1 es una entidad clínica que posee múltiples formas de presentación debido a la variedad de combinaciones de tumores que

el paciente puede presentar. La identificación del gen MEN-1 y su proteína MENINA tiene como objetivo entender el mecanismo por el cual este gen regula la proliferación celular y específicamente comprender el significado de la interacción de éste con diversos factores de transcripción genética. Finalmente, el descubrimiento de lo anterior puede también llevar al desarrollo de terapia genética para corregir estas mutaciones, y lograr el control del proceso tumoral. Desde el punto de vista clínico este caso descrito merece importancia en vista de su presentación atípica en la historia natural del NEM-1 a considerar al momento del abordaje clínico, diagnóstico y terapéutico.

Referencias

- Giusti F, Marini F, Brandi ML. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. GeneReviews (Seattle) 2017; 1-38.
- Marx S, Spiegel AM, Skarulis MC, Doppman JL, Collins FS, Liotta LA. Multiple endocrine neoplasia type 1: clinical and genetic topics. *Ann Intern Med* 1998; 129(6):484-94.
- Van Treijen M, Van Beek DJ, Van Leeuwaarde R, Vriens M, Valk G. Diagnosing Nonfunctional Pancreatic NETs in MEN1: The Evidence Base. *J Endocr Soc* 2018; 2(9): 1067-1088.
- Marini F, Falchetti A, Monte FD, Carbonell S, Gozzini A, Luzi E et al. Multiple endocrine neoplasia type 1. *Orphanet J Rare Dis* 2006; 1(38):1-9.
- Goudet P, Bonithon-Kopp C, Murat A, Ruszniewski P, Niccoli P, Ménégau F et al. Gender-related differences in MEN1 lesion occurrence and diagnosis: a cohort study of 734 cases from the Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines. *European Journal of Endocrinology* 2011; 165(1):97-105.
- Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1. *Indian J Endocrinol Metab* 2012; 16(2): S272-S274.
- Pieterman CR, Vsiens MR, Dreijerink KM, Van Der Luijt RB, Valk GD. Care for patients with multiple endocrine neoplasia type 1: The current evidence base. *Familial cancer* 2011; 10: 157-171.
- Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz, Bordi C. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5658-71.
- Pannett AA, Thakker RV. Somatic mutations in MEN type 1 tumors, consistent with the Knudson "two - Hit" Hypothesis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4371-4374.
- Hoff A, Hauche O. Neoplasia Endócrina Múltipla Tipo 1: Diagnóstico Clínico, Laboratorial e Molecular e Tratamento das Doenças Associadas. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2005; 49 (5): 735-746.
- Gracanin A, Dreijerink KM, Van Der Luijt RB, Lips C, Hoppener J. Tissue selectivity in multiple endocrine neoplasia type 1 - Associated tumorigenesis. *Cancer Res* 2009; 69(16): 6371-6374.
- Turner JJ, Christie PT, Pearce SH, Tumpenny PD, Thakker RV. Diagnostic challenges due to phenocopies: lessons from Multiple Endocrine Neoplasia type 1 (MEN1). *Hum Mutat* 2010; 31(1): E1089-101.
- Honda M, Tsukada T, Horiuchi T, Tanaka R, Yamaguchi K, Obara T et al. Primary Hyperparathyroidism Associated with Aldosterone-Producing Adrenocortical Adenoma and Breast Cancer: Relation to MEN1 Gene. *Internal Medicine* 2004; 43(4):310-314.
- Eller-Vanicher C, Chiodini I, Battista C. Sporadic and MEN-1 related primary hyperparathyroidism: difference in clinical expression and severity. *J Bone Miner Res* 2009; 24(8): 1404-1410.
- Piecha G, Chudek J, Wiecek A. Primary hyperparathyroidism in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *International Journal of Endocrinology* 2011; 2010: 1-6.
- Tonelli F, Giudici F, Fratini G, Brandi ML. Pancreatic endocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome: review of literature. *Endocr Pract* 2011;17(3): 33-40.
- Cougard P, Goudet P, Peix JL, Henry JF, Sarfati E, Proyene C et al. Insulinomas in multiple endocrine neoplasia type 1. Report of a series of 44 cases by the multiple endocrine neoplasia study group. *Ann Chir* 2000; 125(2): 118-123.
- Guang-Wen Z, Yao W, Xi C, Xiao-hua J, Xiao-Ying L, Guang N et al. Diagnosis and surgical treatment of multiple endocrine neoplasia. *Chin Med J* 2009; 122(13):1495-1500.
- Tonelli F, Fratini G, Nesi G, Silva M, Batignani G, Falchetti A et al. Pancreatectomy in multiple endocrine neoplasia type 1- Related gastrinomas and pancreatic endocrine neoplasias. *Ann Surg* 2006; 244: 61-70.
- Hubbard JG, Sebag F, Maweja S, Henry JF. Subtotal parathyroidectomy as an adequate treatment for primary hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 1. *Arch Surg.* 2006;141(3):235-9.
- Imamura M. Recent standardization of treatment strategy for pancreatic neuroendocrine tumors. *World J of Gastroenterol* 2010; 16(36): 4519-4525.
- Falchetti A. Genetic screening for multiple endocrine neoplasia syndrome type 1 (MEN-1): when and How. *Med Rep* 2010; 2:14.

Afiliaciones de los autores

Hernández Evelyn¹, Corzo Gabriela¹, González Miriam¹, García Franklin, De Jesus-Henriques Leidy², De Oliveira-Gomes Diana², Rosales-Pereira Katherine A ², Iglesias-Fortes Rocío², Dávila A Erik ³

- Servicio De Endocrinología y Enfermedades Metabólicas del Hospital Universitario De Caracas, Caracas, Venezuela.
- Médico Cirujano. Escuela Luis Razetti. Universidad Central de Venezuela (UCV).
- Médico Internista, Hospital Universitario de Caracas. Médico Internista de la Unidad de Paciente Crítico del Hospital de San Carlos Dr. Benicio Arzola Medina, Servicio de Salud Ñuble, Santiago-Chile. Servicio de Medicina Interna II, cátedra de clínica y terapéutica B - HUC.