

## Neoplasia endocrina múltiple tipo 1. A propósito de un caso

M.M. Martín Buil y L. Ciprés Casasnovas \*

Médico de Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud de Teruel. \* Servicio de Endocrinología Hospital Obispo Polanco. Teruel.

### INTRODUCCIÓN

La neoplasia endocrina múltiple (NEM) es un síndrome clínico, caracterizado por la existencia de diversos tumores endocrinos de diferente localización<sup>1</sup>. Se subdivide en dos tipos:

—Tipo I (síndrome De Wermer)<sup>2</sup>: tumores en paratiroides, islotes pancreáticos (gastrinoma, insulinoma, glucagonoma, vipoma, ppoma), hipófisis anterior (prolactinoma, somatotropinoma, corticotropinoma y tumores no funcionantes) así como tumores asociados en corteza suprarrenal, carcinoides, lipomas, angiofibromas y colagenomas.

—Tipo II: II-A: asocia la presencia de carcinoma medular de tiroides, feocromocitoma y tumores de paratiroides. II-B: carcinoma medular de tiroides, feocromocitoma y hábito marfanoide, junto a neurinomas y megacolon.

En nuestro caso nos centraremos en la presentación de un paciente con neoplasia endocrina múltiple tipo I. La importancia, desde el punto de vista de la Atención Primaria radica en la posibilidad de detección temprana de casos similares, que aunque de baja prevalencia, con una exploración física detallada y analítica de rutina, ante una sospecha clínica razonable son susceptibles de un diagnóstico precoz concreto de las áreas afectadas con el beneficio de un tratamiento más específico.

### EXPOSICIÓN DEL CASO

Varón de 34 años de edad que como antecedentes personales de interés presenta alergia a penicilina y cefalosporinas, colon irritable, artropatía psoriásica, amigdalectomía y apendicectomía. No tiene hábitos tóxicos ni sigue un tratamiento habitual.

En su historia clínica destaca la presentación de un cuadro diarreico (4-5 deposiciones/día) de un mes de evolu-

ción, por lo que es estudiado en el servicio de digestivo y diagnosticado de colon irritable en el año 1992.

Tras un periodo de tiempo asintomático, en 1998 acude nuevamente a revisión, presentando la misma sintomatología clínica de años antes. Se le realiza un tránsito esófago-gastro-duodenal, en el que se aprecian engrosamiento de pliegues gástricos, duodeno edematoso y aparición de megabulbo.

En la analítica aparecen como datos destacables un calcio de 10,9 mg/dl y Ca corregido 11,3 mg/dl.

En meses posteriores en bioquímica de control se encuentran Ca de 11,6 mg/dl, Ca corregido de 12,3 mg/dl y proteínas totales de 6,3 g/dl.

Un año después el paciente acude a urgencias por cuadro diarreico (5-6 deposiciones/día) de carácter líquido, acompañadas de vómitos biliosos y dolor abdominal difuso durante la última semana. Refiere pérdida de 6 Kg de peso en los últimos meses, por todo lo cual es ingresado para estudio.

Al ingreso en la analítica se aprecia leucocitosis (20.300 leucos/mm<sup>3</sup>) y neutrofilia (87%), con una trombocitopenia de 530.000 plaquetas; Hb 18,7 gr/dl; glucemia 158 mg/dl. Resto de parámetros dentro de la normalidad. Se realiza ecografía abdominal, observándose una uropatía obstructiva derecha crónica con hidronefrosis grado III y litiasis en uréter. Páncreas normal.

En las horas posteriores a su ingreso presenta dolor abdominal de carácter cólico en ambos hipocondrios y epigastrio con un abdomen blando, sin signos de irritación peritoneal y peristaltismo presente, seguido de episodio de hemorragia digestiva alta que cursa con hipotensión arterial severa, tras lo cual es trasladado a la unidad de cuidados intensivos.

### EXPLORACIÓN FÍSICA Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

El paciente se encuentra consciente, impresiona de gravedad, presenta palidez cutáneo mucosa con cianosis central y periférica. Disnea de reposo y taquipnea (32 rpm), con taquicardia a 130 lpm, la tensión arterial es inapreciable.

En el electrocardiograma (ECG) se detecta ritmo sinusal a 115 lpm y una alteración difusa de la repolarización ven-

Correspondencia:  
M. M. Martín Buil.  
Avda. Las estrellas, 19. 4º C.  
50012 Zaragoza.

Recibido el 29-1-2002; aceptado para su publicación el 26-6-2002.

tricular. En la radiografía de tórax se aprecia derrame pleural bilateral. La ecografía abdominal muestra absceso subfrénico y presencia de líquido libre en cavidad peritoneal, junto con hidronefrosis renal derecha grado III y derrame pleural bilateral. El tránsito esofagogastroduodenal es normal. Pliegues gástricos engrosados y desestructurados de forma difusa, con bulbo duodenal normal y marco duodenal dilatado con pliegues gruesos y estenosis de 1,5 cm en tercera porción de duodeno. En el tránsito intestinal se ve afectación amplia de asas intestinales, sobre todo de yeyuno proximal, con pliegues engrosados y desestructurados en su totalidad, con estenosis e improntas en la pared, así como algunas úlceras de pequeño tamaño. Ileón afectado de forma severa con dilatación y engrosamiento, deformidad e improntas en toda su superficie.

Tras la estabilización hemodinámica del paciente y ante la presencia de líquido libre intraperitoneal, se le realiza laparotomía media amplia, tras la cual se objetiva una peritonitis biliar por perforación de yeyuno y se realiza resección y anastomosis laterolateral de segmento de yeyuno de 15 cm de longitud.

En la anatomía patológica (segmento de intestino delgado, yeyuno): úlceras múltiples de tipo péptico. Metaplasia gástrica de tipo pilórico extensa. No se evidencia presencia de tumor. Las ulceraciones sugieren la presencia de un estado de hipersecreción ácida gástrica, funcional o secundario a neoplasia.

En la tomografía axial computarizada (TAC) abdominal se visualizan colecciones postoperatorias subfrénicas, con una evolución radiológica favorable post-intervención.

La resonancia magnética nuclear (RMN) revela una morfología, tamaño y densidad de señal en el páncreas de carácter normal, sin observarse en su interior imágenes sugestivas de lesión ocupante de espacio, ni zonas hipercaptantes en las secuencias con contraste que indiquen la existencia de un proceso neoforativo. Dilatación moderada de la vía excretora de riñón derecho, que afectaba sobre todo a cálices mayores, pelvis y uréter no dilatados. Resto de órganos sin hallazgos.

En base a la sospecha clínica y analítica en la historia del paciente, y ante la confirmación de afectación intestinal severa, se solicita gastrinemia, con la que se obtiene un valor de gastrina superior a 1.050 pg/ml.

## EVOLUCIÓN

En el postoperatorio desarrolla un síndrome de coagulación intravascular diseminado, con fracaso renal agudo que precisa hemodiálisis, secundario a sepsis por catéter. Después de 37 días de ingreso el paciente es dado de alta con el diagnóstico de sospecha probable de neoplasia endocrina múltiple tipo 1, por lo que se pauta tratamiento con 20 mg de octreotida mensual.

Ya de forma ambulatoria y ante la negatividad de todas las pruebas de localización, se le realizan: gammagrafía pancreática con octreotida en la que aparece una zona de hipercaptación en pared duodenal, y gammagrafía paratiroidea con sentamidi, hallándose en esta última captación

a nivel de polo inferior de tiroides derecho, así como estudio genético del cromosoma 11Q 13 en el que no se detectan mutaciones en toda la secuencia codificante del gen.

Tras la realización de las pruebas radiológicas ya citadas se descubre un adenoma paratiroideo derecho y un posible gastrinoma en pared duodenal. Ante la evidencia clínica de hiperparatiroidismo, así como la localización del adenoma, se realiza paratiroidectomía, extirpándose un nódulo de 1x3 cm en polo inferior de tiroides derecho y dos paratiroides normales, la cuarta no fue encontrada. La anatomía patológica indica la presencia de hiperplasia de células principales y de un adenoma.

Meses después es intervenido de nuevo para enucleación de nódulos en cabeza y cola de páncreas evidenciados en nueva gammagrafía con octeotrido. El informe anatomopatológico revela la existencia de un gastrinoma en cola pancreática y un ganglio metastásico a nivel de cabeza.

En marzo de este año es ingresado al presentar nueva elevación de la gastrinemia junto a la identificación gammagráfica de un nuevo nódulo hipercaptante en región pancreática. Gastrina (23-01-01): 143.30 pg/ml. Gastrina (27-02-01): 847.00 pg/ml.

Se le realiza laparotomía exploradora en la que no se aprecian nódulos en región pancreática, duodeno y ángulo de Treitz, no evidenciándose una clara hipercaptación localizada tras el paso repetido de la sonda con gammacámara.

Se extirpan adenopatías en mesocolon, cuya anatomía patológica corresponde a metástasis de un tumor carcinóide en uno de los ganglios (un total de 5 ganglios).

Actualmente continúa en tratamiento médico con 20 mg de octeotida una vez al mes. Con respecto al hiperparatiroidismo por adenoma presenta calcemias normales (Ca 8,6 mg/dl y Ca corregido 9,4 mg/dl) y hormona paratiroidea (PTH) de 55 pg/ml en último control.

## DISCUSIÓN

La neoplasia endocrina múltiple tipo I (NEM-I) es una enfermedad rara. Se presenta como una forma esporádica (8%-14%), con una mutación de novo en el gen de la MEN-I (11q13) y tumores asociados con una mortalidad precoz en ausencia de tratamiento, así como una forma familiar, de herencia autosómica dominante, en la cual el riesgo de padecimiento abarca un 50% de los familiares de primer grado del caso<sup>3</sup>.

Existe penetrancia en relación con la edad de presentación: desde un 87% a los 30 años, hasta un 100% a los 60 años. El diagnóstico suele realizarse alrededor de los 40 años de vida.

Tiene una incidencia variable, se presenta en un 1%-18% de los pacientes afectos de hiperparatiroidismo primario, en un 16%-38% de aquellos que presentan gastrinomas y en un 3% en los que aparecen tumores de hipofisis anterior.

Puede afectar a pacientes de todos los grupos de edad, aunque un 80% de los casos aparecen alrededor de la quinta década de la vida. El cuadro clínico va a depender de la localización del tumor y de las sustancias secretadas por el mismo:

—Tumores de paratiroides: se dan en un 95% de los pacientes, cursando con hipercalcemia asintomática, o síntomas asociados a la misma (poliuria, polidipsia, etc.), episodios de nefrolitiasis, osteítis fibrosa quística y aparición de úlceras pépticas. Cuando cursa con un hiperparatiroidismo primario, puede aparecer alrededor de los 20 años. El tratamiento definitivo sería quirúrgico.

—Tumores pancreáticos: tienen una incidencia de un 30%-80%. Comienzan a una edad más temprana en pacientes con NEM-I respecto a aquellos pacientes que no presenten la enfermedad. Pueden darse los siguientes tipos:

—Gastrinomas: representan un 50% de los tumores de islotes pancreáticos en el NEM-I. Suelen metastatizar antes de que el diagnóstico se haya establecido. En mucosa duodenal constituyen la mayor causa de morbimortalidad en el síndrome, así como un peor pronóstico en pacientes con metástasis pancreáticas primarias, síndrome de Cushing ectópico o concentraciones séricas de gastrina elevadas. Aparecen úlceras pépticas múltiples y perforadas, y en pacientes con síndrome Zollinger-Ellison suele haber diarrea y esteatorrea.

El tratamiento sintomático es con omeprazol, antiácidos y antihistamínicos y existen controversias en cuanto al tratamiento quirúrgico; puesto que es de elección la exéresis en gastrinomas no metastásicos de páncreas, presentando buena respuesta los gastrinomas duodenales, pero como con frecuencia los gastrinomas en el NEM-I suelen ser múltiples y extrapancreáticos, la cirugía rara vez tiene éxito. Otros tratamientos que también son de utilidad (quimioterápicos como estreptozocina y 5-fluoracilo, octreotido, análogos de somatostatina, embolización de arterias hepáticas o interferón).

—Insulinomas: corresponden a un 10%-30% de los tumores en el NEM-I. Se encuentra asociado a gastrinoma en el 10% de casos, más frecuentes antes de los 40 años. En un 10% de pacientes aparecen como primera manifestación del NEM-I. Cursan con hipoglucemia, hiperinsulinemia, aumento del péptido C y pro-insulina.

El tratamiento quirúrgico es el más adecuado, ya que suelen ser de presentación múltiple y pequeño tamaño. En gran número de afectos la enucleación de un tumor solitario mediante pancreatectomía distal o parcial es curativa. Las metástasis se tratarían con quimioterápicos.

—Glucagonoma: en menos del 3% de pacientes NEM-I. Como clínica aparecen eritema necrolítico migratorio, pérdida de peso, junto con anemia y síntomas secundarios a la misma, intolerancia a glucosa e hiperglucagonemia. Son más habituales en cola de páncreas, y como tratamiento de elección se emplea la exéresis del mismo.

—VIPoma (en muy pocos pacientes. Cuadro clínico consistente en diarrea líquida, hipokaliemia y aclorhidria o síndrome de Verner-Morrison). Ppoma (en gran número de afectos, aunque su comportamiento es como tumor no funcional. Existe aumento de polipéptido pancreático [PP]). Somatostatina (cursan con diabetes mellitus, cálculos biliares, esteatorrea, hipocloridria y pérdida de peso).

—GHRoma (de localización preferente en pulmón y páncreas). Tumores de hipófisis anterior: un 60% de los tumores asociados a NEM-I son secretores de prolactina.

Un 25% secretan hormona de crecimiento (GH) y un 5% ACTH. En un 10% de pacientes los prolactinomas constituyen la primera manifestación clínica del síndrome con amenorrea, infertilidad, galactorrea, impotencia, y patologías como acromegalia, enfermedad de Cushing y compresión de estructuras de la región (hemianopsias, hipopituitarismo, etc.). Otros Tumores son: los carcinoides, adrenocorticales, lipomas, angiofibromas y colagenomas, y tumores tiroideos.

El diagnóstico es genético, tratándose de un oncogen recesivo en el cromosoma 11q13, que precisa dos mutaciones para la expresión del tumor (una en la línea germinal heredada y otra en la célula somática). Hay 140 mutaciones detectadas.

Es importante en nuestro caso el diagnóstico de los tumores neuroendocrinos ante la sospecha de síntomas clínicos específicos y cuadros abdominales difusos<sup>4</sup>. El diagnóstico sería bioquímico, con marcadores como polipéptidos pancreáticos, alfa-HCG y B-HCG, 5-hidroxi-indolacético, neuropéptido K y neurocininas y sustancia P. También gastrina, somatostatina y adenocorticotrofina (ACTH), que podrían ser solicitados desde Atención Primaria.

Posteriormente pueden solicitarse pruebas de localización, como hemos expuesto en el caso clínico que nos ocupa (TAC, RMN, ecografía, gastroscopia y colonoscopia) y de especial interés, la gammagrafía de receptores de somatostatina que consiste en una técnica sensible y específica para la detección *in vivo* de receptores de somatostatina en distintos tumores. Actualmente utilizada también para el tratamiento radioisotópico de los receptores peptídicos mediante administración repetida de dosis elevadas de octreotida.

Para el tratamiento médico de los tumores neuroendocrinos se utilizan distintas combinaciones de quimioterápicos, como ya hemos señalado, e interferón. El tratamiento más actual consiste en los análogos de la somatostatina<sup>5</sup>; esta hormona inhibe la liberación de hormonas peptídicas y los péptidos intestinales modulando los factores de crecimiento tales como IGF-1 y 2, que actúan sobre las hormonas de crecimiento. Presenta efectos antiproliferativos en éstos tumores<sup>6</sup>. En definitiva, los análogos de somatostatina, pueden aliviar los síntomas, reducir niveles de hormonas circulantes y estabilizar el crecimiento tumoral en más del 50% de los pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Pannett AAJ, Thakker RV. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. *Endocrine-Related Cancer* 1999;6: 449-73.
2. Thakker R. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. *Endocrinol Metabol Clin North Am* 2000;29(3):541-67.
3. Basset JHD, Forbes SA, Pannett AAJ, Lloyd SE, Christie PT, Wooding C, et al. Characterisation of mutations in patients with Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. *Am J Hum Genet* 1998;62:232-44.
4. Öberg K. Revisión condensada sobre el diagnóstico y tratamiento de los tumores digestivos de origen neuroendocrino. *Annals of Oncology* 1999 (Edición Española); 8:2-7.
5. Schonbrunn. Receptores de somatostatina: presente y futuro. *Annals of Oncology* 1999 (edición Española); 8:15-20.
6. Eriksson B, Öberg K. Sumario de quince años de tratamiento de los tumores neuroendocrinos con análogos de la SMT y perspectivas futuras. *Annals of Oncology* 1999 (edición Española);8:28-36.