

Bibliografía

1. Shakil A, Church RJ, Rao SS. Gastrointestinal complications of diabetes. *Am Fam Physician*. 2008;77:1697-702.
2. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care*. 2003;26:1553-79.
3. Mjörnheim AC, Finizia C, Blohmé G, Attvall S, Lundell L, Ruth M. Gastrointestinal symptoms in type 1 diabetic patients, as compared to a general population. A questionnaire-based study. *Digestion*. 2003;68:102-8.
4. Bytzer P. GI symptoms in diabetes mellitus are associated with both poor glycemic control and diabetic complications. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:604.
5. Rayner CK, Samsom M, Jones KL, Horowitz M. Relationship of upper gastrointestinal motor and sensory function with glycemic control. *Diabetes Care*. 2001;24:371.
6. Hummel M, Geigenberger G, Brand J, Ziegler AG, Füchtenbusch M. [New therapeutic approaches to diabetic gastroparesis]. *Med Klin (Munich)*. 2008;103:514-8.
7. Van Heel DA, Levitt NS, Winter TA. Diabetic neuropathic cachexia: the importance of positive recognition and early nutritional support. *Int J Clin Pract*. 1998;52:591-2.
8. Jacober SJ, Narayan A, Strodel WE, Vinik AI. Jejunostomy feeding in the management of gastroparesis diabetorum. *Diabetes Care*. 1986;9:217-9.
9. Collin P, Kaukinen K, Välimäki M, Salmi J. Endocrinological disorders and celiac disease. *Endocrine Rev*. 2002;23:464-83.

Javier García Jódar^{a,*}, Dolores Del Olmo García^b, Sergio Gallego Rodríguez^b y Purificación Martínez De Icaya Ortiz De Urbina^b

^a *Departamento de Endocrinología y Nutrición, Hospital de Denia, Marina Salud, Denia, Alicante, España*

^b *Departamento de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés, Madrid, España*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: javimedic@hotmail.com

(J. García Jódar).

doi:10.1016/j.endonu.2011.02.017

Un caso de astrocitoma en una paciente con síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2A. ¿Podría no ser casual la asociación de tumores gliales y síndrome de neoplasia endocrina múltiple 2A?

Astrocytoma in a patient with multiple endocrine neoplasia type 2A syndrome. May the coexistence of glial tumors and multiple endocrine neoplasia 2A not be casual?

El síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2A (MEN 2A) se caracteriza clínicamente por la tendencia a desarrollar carcinoma medular de tiroides, feocromocitoma e hiperparatiroidismo primario. La asociación con otros tipos de tumores es extremadamente infrecuente. Se han descrito un caso de glioblastoma multiforme¹ y 2 de ganglioneuromas suprarrenales² en pacientes afectados de MEN 2. También se han reseñado un caso de tumor del estroma gastrointestinal en un adulto con MEN 2A³ y 3 casos de paragangliomas de cabeza y cuello en afectados de MEN 2^{4,5}. Recientemente, se ha descrito un caso de un niño con MEN 2A que desarrolló un rhabdiosarcoma alveolar metastásico⁶. Por último, también se han comunicado los casos de algunos pacientes con acromegalia y MEN 2. Los lipomas y meningiomas se han asociado con el síndrome MEN 1, pero no con el MEN 2.

Presentamos el caso de una mujer de 39 años que se había sometido a una tiroidectomía total a la edad de 26 años cuando en el estudio familiar, después de que su madre fuera diagnosticada de MEN 2A, resultó ser portadora de una mutación C618R en el exón 10 del protooncogén RET. En la pieza quirúrgica se encontró un carcinoma medular de tiroides multifocal. Siete años más tarde se le realizó

una adrenalectomía laparoscópica derecha por presentar un feocromocitoma. A la edad de 36 años, y basado en el aspecto ecográfico, se le diagnosticó un lipoma cervical posterior. La paciente permaneció asintomática y sin evidencia de enfermedad hasta que en 2010 acudió a Urgencias tras un episodio de convulsiones generalizadas. Se realizó una resonancia magnética cerebral y se identificó un tumor de gran tamaño (54 × 51 × 42 mm) en la sustancia blanca del lóbulo temporal derecho (fig. 1). El tumor no generaba edema vasogénico y no captaba contraste tras la inyección de gadolinio. Incidentalmente se encontró un meningioma calcificado de 12 mm en el asta occipital del ventrículo lateral izquierdo (fig. 1). Se realizó una biopsia estereotáxica en el tumor temporal y fue diagnosticada de astrocitoma difuso (glioma de grado II según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud [OMS]). Hasta el momento su madre, el único otro miembro afectado de la familia, no ha desarrollado otros tumores aparte de un carcinoma medular de tiroides y un feocromocitoma.

El síndrome MEN 2 se debe a la presencia de mutaciones germinales en el protooncogén RET. El RET se expresa en el sistema nervioso central y periférico, las células derivadas de la cresta neural y la cresta urogenital. Transduce señales de crecimiento y diferenciación celular. La activación normal del RET depende de la unión de ligandos específicos pertenecientes a familia de las proteínas derivadas de células gliales (GDNF). Las mutaciones asociadas con el síndrome MEN 2 provocan una dimerización de las moléculas del receptor y la activación de las vías de señalización intracelular, independientes del ligando. Se ha señalado que el fenotipo de las enfermedades causadas por las mutaciones de RET puede ser modificado por la presencia de otra mutación⁷ y GDNF⁸, esto es, que otras mutaciones o factores podrían modificar la expresión clínica de un síndrome en un paciente en particular. Aunque en el MEN 2A sólo excepcionalmente se ha descrito la presencia de otros

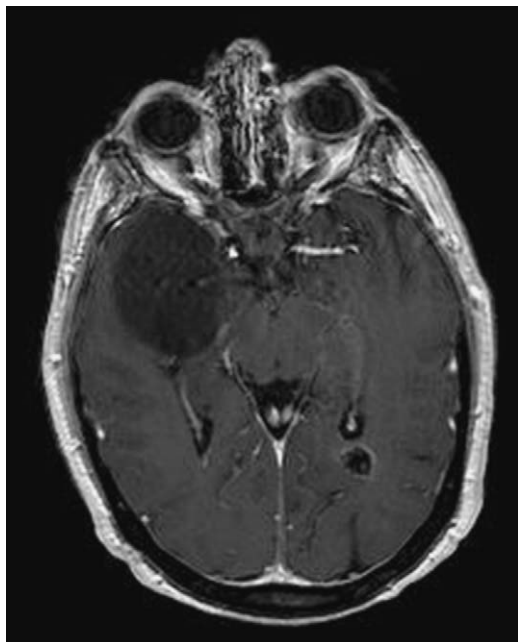


Figura 1 Corte axial de la resonancia magnética cerebral, que muestra un gran tumor en la sustancia blanca del lóbulo temporal derecho. El tumor no genera edema vasogénico, pero provoca colapso parcial del ventrículo lateral derecho. También se visualiza el meningioma calcificado en el asta occipital del ventrículo lateral izquierdo.

tumores, creemos que es poco probable que el desarrollo de 3 tumores (lipoma, meningioma y astrocitoma) en un paciente con un síndrome de cáncer hereditario se deba al azar.

Los gliomas son tumores primarios del cerebro que muestran características histológicas de las células gliales (astrocitos, oligodendrocitos y células endimarias). Se clasifican de acuerdo a su línea de diferenciación y según el grado histológico de malignidad. La OMS clasifica los astrocitomas en 4 grados pronósticos: grado I (astrocitoma pilocítico), grado II (astrocitoma difuso), grado III (astrocitoma anaplásico), y grado IV (glioblastoma). Los gliomas de bajo grado (tumores de grados I y II) se han denominado «benignos», aunque sólo ocasionalmente se asocian con una supervivencia prolongada y con frecuencia desarrollan características similares a los tumores más agresivos. Los gliomas de alto grado o «malignos» incluyen los tumores de grados III y IV.

Algunos datos parecen indicar que el protooncogén RET podría desempeñar un papel en el desarrollo de los tumores gliales. Los tumores gliales sobreexpresan GDNF⁹ y GDNF ha sido identificado como un potente factor neurotrófico para una variedad de líneas celulares neuronales^{10,11}. Varios estudios señalan que el GDNF puede participar en la proliferación de estos tumores^{12,13} e inducir la migración de células de gliomas, tumores neuroblásticos¹⁴⁻¹⁶ y otros tipos de tumores.

En resumen, nuestra paciente desarrolló 3 tumores aparentemente no asociados a MEN 2A. A pesar de esta presentación puede ser debida al azar, algunos datos sugieren que al menos la coexistencia de glioma y MEN 2A

puede no ser casual. Se necesitan estudios para aclarar la posible asociación entre MEN 2 y otros tipos de tumores.

Bibliografía

1. Sánchez-Ortiga R, Boix Carreño E, Moreno-Pérez O, Picó Alfonso A. Glioblastoma multiforme and multiple endocrine neoplastic type 2 A. *Med Clin (Barc)*. 2009;133:196-7.
2. Lora MS, Waguespack SG, Moley JF, Walvoord EC. Adrenal ganglioneuromas in children with multiple endocrine neoplasia type 2: a report of two cases. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:4383-7.
3. Malek R, McCarthy-Keith D, Levens ED, Merino MJ, DeCherney AH, Weinstein LS. A gastrointestinal stromal tumor in a patient with multiple endocrine neoplasia type 2A and metastatic medullary thyroid cancer to the ovaries. *Endoc Pract*. 2008;14:898-901.
4. Kennedy DW, Nager GT. Glomus tumor and multiple endocrine neoplasia. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1986;94:644-8.
5. Boedeker CC, Erlic Z, Richard S, Kontny U, Gimenez-Roqueplo AP, Cascon A, et al. Head and neck paragangliomas in von Hippel-Lindau disease and multiple endocrine neoplasia type 2. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:1938-44.
6. Jones AE, Albano EA, Lovell MA, Hunger SP. Metastatic alveolar rhabdomyosarcoma in multiple endocrine neoplasia type 2A. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;55:1213-6.
7. Borrego S, Eng C, Sánchez B, Sáez ME, Navarro E, Antiñolo G. Molecular analysis of the ret and GDNF genes in a family with multiple endocrine neoplasia type 2A and Hirschsprung disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:3361-4.
8. Carlomagno F, Melillo RM, Visconti R, Salvatore G, De Vita G, Lupoli G, et al. Glial cell line-derived neurotrophic factor differentially stimulates ret mutants associated with the multiple endocrine neoplasia type 2 syndromes and Hirschsprung's disease. *Endocrinology*. 1998;139:3613-9.
9. Wiesenhofer B, Stockhammer G, Kostron H, Maier H, Hinterhuber H, Humpel C. Glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) and its receptor (GFR-alpha 1) are strongly expressed in human gliomas. *Acta Neuropathol*. 2000;99:131-7.
10. Aguado F, Ballabriga J, Pozas E, Ferrer I. TrkA immunoreactivity in reactive astrocytes in human neurodegenerative diseases and colchicine-treated rats. *Acta Neuropathol*. 1998;96:495-501.
11. Wang Y, Hagel C, Hamel W, Müller S, Kluwe L, Westphal M. Trk A, B, and C are commonly expressed in human astrocytes and astrocytic gliomas but not by human oligodendrocytes and oligodendroglioma. *Acta Neuropathol*. 1998;96:357-64.
12. Wiesenhofer B, Weis C, Humpel C. Glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) is a proliferation factor for rat C6 glioma cells: evidence from antisense experiments. *Antisense and Nucleic Acid Drug Dev*. 2000;10:311-21.
13. Ishida M, Ichihara M, Mii S, Jijiwa M, Asai N, Enomoto A, et al. Sprouty2 regulates growth and differentiation of human neuroblastoma cells through RET tyrosine kinase. *Cancer Sci*. 2007;98:815-21.
14. Wan G, Too HP. A specific isoform of glial cell line-derived neurotrophic factor family receptor alpha 1 regulates RhoA expression and glioma cell migration. *J Neurochem*. 2010;115:759-70.
15. Song H, Moon A. Glial cell-derived neurotrophic factor (GDNF) promotes low-grade Hs683 glioma cell migration through JNK,