

## EDITORIAL

***It's raining MEN: poniendo orden a las neoplasias endocrinas múltiples*****It's raining MEN: Putting order to multiple endocrine neoplasms**

Elena Navarro González

*Unidad de Gestión de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España*

Se define neoplasia endocrina múltiple (MEN, por su abreviatura en inglés), a la presencia en el mismo paciente de tumores que afectan a 2 o más glándulas endocrinas. Su historia comenzó en 1954 al describirse el síndrome de Werner (asociación de tumores en paratiroides, hipófisis e islotes pancreáticos)<sup>1</sup> y en 1961 el síndrome de Sipple (asociación de carcinoma medular de tiroides [CMT], feocromocitoma e hiperparatiroidismo)<sup>2</sup>. La presencia de hiperparatiroidismo en ambos creó cierta confusión, hasta que en 1968 Steiner et al.<sup>3</sup> concluyeron que eran entidades clínicas separadas e introdujeron el término MEN, englobando a ambos síndromes anteriores y separándolos en los que conocemos actualmente como MEN1 y MEN2. En 1975 Chong et al.<sup>4</sup> describieron un nuevo tipo de MEN2 en el que existía CMT, feocromocitoma, sin hiperparatiroidismo, con características fenotípicas especiales y la presencia de neuromas cutáneos, separando el síndrome de MEN2 en MEN2A, con las características del síndrome original y MEN2B en el que se incluían componentes no endocrinos, este último durante algún tiempo fue denominado por algunos autores como MEN3. Así quedaron perfectamente definidos los síndromes MEN clásicos que conocemos en la actualidad: MEN1, MEN2A y MEN2B.

El síndrome MEN1 (OMIM 131100) de herencia autosómica dominante se caracteriza por presentar tumores de paratiroides en el 90-100% de los casos, tumores neuroendocrinos enteropancreáticos en el 30-70% y adenomas hipofisarios en el 30-40%, pudiendo presentar otros tumores asociados: adrenales, carcinoides de pulmón, de timo o gástricos, lesiones cutáneas como angiofibromas, colagenomas y lipomas,

tumores del sistema nervioso central como ependimoma o meningiomas, leiomiomas<sup>5,6</sup> y más recientemente se ha descrito que las mujeres con MEN1 tienen un riesgo 2-3 veces mayor de desarrollar cáncer de mama a edades más jóvenes que la población general<sup>7</sup>. En el 90% de pacientes se detecta mutación germinal en el gen del MEN1 localizado en el cromosoma 11q13, formado por 10 exones y que codifica una proteína llamada menina, habiéndose publicado 576 mutaciones diferentes, sin que parezca existir correlación entre genotipo y fenotipo<sup>8</sup>.

El síndrome de MEN2A (OMIM 171400), también de herencia autosómica dominante, está causado por mutaciones germinales en RET proto-oncogen. Se han propuesto 4 variantes dependiendo de las características clínicas y del genotipo<sup>9</sup>, ya que existe una evidente relación genotipo-fenotipo en este síndrome<sup>10</sup>. En MEN2A clásico hay presencia uniforme en casi el 100% de CMT y en el 95% de los casos las mutaciones de RET se localizan en los codones 609, 611, 618, 620 del exón 10 y en el codón 634 del exón 11. La incidencia de feocromocitoma es del 50% y la de hiperparatiroidismo del 30% en los pacientes con mutación en codón 634, mientras que en los portadores de otra mutación el feocromocitoma ocurre en el 4-25% y el hiperparatiroidismo es muy poco frecuente. En la variante MEN2A y amiloidosis cutánea liquenificada existe una lesión cutánea en la región escapular y ocurre en el 35% de los pacientes con mutación en codón 634. La variante MEN2A y enfermedad de Hirschsprung se da en el 7% de los casos y en las mutaciones en el exón 10 y preferentemente en el codón 620<sup>11</sup>. El carcinoma medular de tiroides familiar (FMTTC), en el que no se han descrito feocromocitoma ni hiperparatiroidismo, inicialmente se consideró como una entidad propia, pero actualmente se considera como una variante de MEN2A<sup>9</sup>.

Correo electrónico: [elena.navarro.sspa@juntadeandalucia.es](mailto:elena.navarro.sspa@juntadeandalucia.es)

El síndrome de MEN2B (OMIN 162300) es muy poco frecuente, la mayor serie publicada es de 44 pacientes, y se caracteriza por presentar CMT de peor pronóstico que las otras formas familiares en el 100% de los casos, feocromocitoma bilateral en el 60% de los casos y manifestaciones no endocrinológicas como el hábito marfanoide, la presencia de neuromas mucosos, el aspecto de los ojos en llanto sin lágrimas (ptosis leve, eversión de los párpados superiores, neuromas conjuntivales y prominencia de nervios corneales) y ganglioneuromatosis intestinal difusa que se manifiesta en forma de alteraciones del ritmo intestinal. La penetrancia de estos signos no endocrinos es incompleta, pero todos los pacientes tienen al menos uno de ellos<sup>12</sup>. También es de herencia autosómica dominante y se debe a mutaciones germinales en RET proto-oncogen que en más del 95% de los casos se localizan en el codón 918, sustituyéndose metionina por treonina (M918T)<sup>10</sup>.

Al incluirse en el MEN componentes de afectación no endocrina se abrió la idea de incluir otras enfermedades, por lo que se planteó la necesidad de definir los criterios de neoplasia endocrina múltiple. Así en la reunión internacional de MEN en 1998<sup>13</sup> se definieron como necesarios los siguientes: que se tratase de enfermedades de herencia autosómica dominante, en las que existiese diferente combinación de tumores endocrinos (al menos 2), que la afectación fuese multicéntrica y bilateral (en los órganos pares), que existiese secreción de péptidos por el tumor y la posibilidad de acompañarse de elementos no endocrinos. Se estableció igualmente denominarlos con una terminología numérica consecutiva.

En el año 2002 se describió un nuevo síndrome en ratas en el que se asociaban feocromocitomas, afectación de paratiroides e hiperplasia de islotes pancreáticos, es decir que parecía una situación intermedia o combinatoria de MEN1 y 2, que se asoció a la presencia de mutaciones en el gen CDKN1B localizado en el cromosoma 4 y se denominó MENX. Posteriormente en el año 2006 se comprobó su existencia también en humanos<sup>14</sup>, y en el año 2008, en la 11.ª Reunión Internacional de MEN se aceptó como perteneciente al grupo de MEN y se denominó MEN4 (OMIN 610755)<sup>15</sup>. Este síndrome, del que solo se han publicado en la actualidad 19 casos, se caracteriza por presentar: hiperparatiroidismo en el 80% de los casos (15/19), que aparece a mayor edad que en el MEN1, adenoma hipofisario en el 37% de los casos (7/19), tumores neuroendocrinos duodeno pancreáticos (7/19), con características similares a los de MEN1 clásico. Se han descrito otras neoplasias como carcinoma neuroendocrino de cérvix, neoplasias uterinas, masas adrenales y carcinoma papilar de tiroides en muy pocos casos y en ninguno se han descrito alteraciones cutáneas<sup>5,16</sup>.

Aplicando los criterios definidos para MEN, otras enfermedades como la neurofibromatosis o la enfermedad de Von Hippel-Lindau podrían ser candidatas a pertenecer a este grupo. También podría serlo el complejo de Carney, que es una asociación de mixoma, lesiones cutáneas, hiperplasia adrenal nodular primaria pigmentada que ocasiona un síndrome de Cushing (ocurre en el 25% de los casos), nódulos tiroideos y elevación asintomática de la hormona de crecimiento sin adenoma hipofisario<sup>17</sup>. En todas ellas los

componentes no endocrinos son claramente más prevalentes que los endocrinos, por ello se consideran síndromes de neoplasias múltiples, pero no síndromes de neoplasia endocrina múltiple. Tampoco se consideran neoplasias endocrinas múltiples aquellas enfermedades hereditarias, pero que afectan solo a una glándula endocrina como el síndrome de hiperparatiroidismo y tumor mandibular, los paragangliomas hereditarios o los adenomas hipofisarios aislados familiares (FIPA), por lo que en la actualidad las únicas enfermedades que pueden denominarse MEN son MEN1, MEN2A, MEN2B y MEN4.

## Bibliografía

1. Wermer P. Genetic aspects of adenomatosis of endocrine glands. *Am J Med.* 1954;16:363-71.
2. Sipple JH. The association of pheochromocytoma with carcinoma of the thyroid gland. *Am J Med.* 1961;31:163-6.
3. Steiner AL, Goodman AD, Powers SR. Study of a kindred with pheochromocytoma, medullary thyroid carcinoma, hyperparathyroidism and Cushing's disease: Multiple endocrine neoplasia type 2. *Medicine (Baltimore).* 1968;47:371-409.
4. Chong GC, Beahrs OI, Sizemore GW, Woolner LI. Medullary carcinoma of the thyroid gland. *Cancer.* 1975;35:695-704.
5. Scherthaner-Reiter MH, Trivellini G, Stratakis CA. MEN1, MEN4 and Carney Complex: Pathology and Molecular Genetics. *Neuroendocrinology.* 2016;103:18-31.
6. Van Leeuwaarde RS, de Laat JM, Pieterman CRC, Dreijerik K, Vriens MR, Valk GD. The future: medical advances in MEN1 therapeutic approaches and management strategies. *Endocr Relat Cancer.* 2017;24:T179-93.
7. Van Leeuwaarde RS, Dreijerik KM, Ausems MG, Beijers HJ, Dekkers OM, de Herder WW, et al. MEN1-Dependent Breast Cancer: Indication for Early Screening? Results From the Dutch MEN1 Study Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102:2083-90.
8. Agarwal SK. The future: Genetics advances in MEN1 therapeutic approaches and management strategies. *Endocr Relat Cancer.* 2017;24:T119-34.
9. Wells SA, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, et al. Revised American Thyroid Association Guidelines for the Management of Medullary Thyroid Carcinoma. *Thyroid.* 2015;25:567-610.
10. Raue F, Frank-Raue K. Genotype-phenotype correlation in multiple endocrine neoplasia type 2. *Clinics.* 2012;67 Suppl 1:S69-75.
11. Wells SA. Advances in the management of MEN2: From improved surgical and medical treatment to novel kinase inhibitors. *Endocr Relat Cancer.* 2018;25:T1-13.
12. Castinetti F, Moley J, Mulligan L, Waguespack SG. A comprehensive review on Men2B. *Endocr Relat Cancer.* 2018;25:T29-39.
13. Carney JA. Familial multiple endocrine neoplasia syndromes: Components, classification and nomenclature. *J Intern Med.* 1998;243:425-32.
14. Pellegata NS, Quintanilla-Martínez L, Siggelkow H, Samson E, Bink K, Höfler H, et al. Germ line mutations in p27Kip1 cause a multiple endocrine neoplasia in rats and humans. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103:15558-63.
15. Alevizaki M, Stratakis CA. Multiple endocrine neoplasias: Advances and challenges for the future. *J Intern Med.* 2009;266:1-4.
16. Alrezk R, Hannah-Shmouni F, Stratakis CA. MEN4 and CDKN1B mutations: The latest of the MEN syndromes. *Endocr Relat Cancer.* 2017;24:T195-208.
17. Bosco Schamun MB, Correa R, Graffigna P, de Miguel V, Fainstein Day P. Revisión del complejo de Carney: Aspectos genéticos. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2018;65:52-9.