

Neoplasia endocrina múltiple tipo 1 A propósito de un caso

Multiple endocrine neoplasia type 1 About a case

Dr. Roberto Barreno R.¹, Dra Verónica Ayala¹, Dra. Isabel Guamán¹, Dr. Nestor Basantes¹,
Dr Edgar Changoluisa¹, Margarita del Rocío Montes Moreno, MD².

Médico Internista, Subespecialidad de Gastroenterología, Universidad Central del Ecuador; Hospital Eugenio Espejo, Quito, Ecuador¹;

Medicina General, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Quito, Ecuador²;

Recibido: 04 de abril 2016 Aceptado: 20 de mayo 2016

Resumen:

La neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (NEM1) es un raro síndrome hereditario, autosómico dominante, clásicamente caracterizado por tumores en varias glándulas (paratiroides, adenohipófisis e islotes pancreáticos).¹²

La prevalencia del NEM1 es de aproximadamente 2 por 100.000 habitantes.¹¹

El síndrome de Zollinger Ellison (SZE) es una de las 3 neoplasias que forman parte del NEM1 y corresponde al 20 a 60%¹.

A continuación se presenta el caso clínico de un paciente de sexo masculino, 66 años de edad, con cuadro clínico de síndrome de Zollinger Ellison que, en investigación posterior, evidencia alteración funcional de las glándulas paratiroides, cumpliendo criterios diagnósticos de neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (NEM1).

Palabras claves: : neoplasia endocrina múltiple, NEM1, síndrome de Zollinger Ellison, adenohipófisis, islotes pancreáticos, paratiroides.

Abstract:

Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) is a rare autosomal dominant hereditary syndrome, classically characterized by the presence of tumors in several glands (parathyroid, anterior pituitary and pancreatic islets)¹²

The prevalence of MEN 1 is approximately 2 per 100,000 inhabitants.¹¹

The Zollinger Ellison syndrome (ZES) is one of the three neoplasias that form part of the MEN 1, and corresponds to 20 to 60%.¹

The clinical case of a 66-year-old male patient, with a clinical of Zollinger Ellison Syndrome, who in a subsequent investigation shows functional abnormality of the parathyroid glands, fulfilling diagnostic criteria of Multiple Endocrine Neoplasia type 1 (NEM1)

Key words: multiple endocrine neoplasia, NEM1, Zollinger Ellison syndrome, adenohypophysis, pancreatic islets, parathyroid.

PRESENTACIÓN DE CASO

Paciente de sexo masculino, 66 años de edad, nacido y residente en Quito.

Antecedentes patológicos personales:

hipotiroidismo en tratamiento con levotiroxina 75 microgramos diarios.

Antecedentes patológicos familiares: tía con diabetes mellitus, hermana cáncer de mama. Antecedentes quirúrgicos: herniorrafia inguinal derecha hace 14 años. Tabaco y alcohol: negativo.

Enfermedad actual: paciente con epigastralgia urente de 2 años de evolución que incrementa progresivamente, se irradia a la región retroesternal, aumenta con las comidas, se acompaña de pirosis, pérdida de peso de aproximadamente 15 kilos en 6 meses. Recibe tratamiento medicamentoso con inhibidores de bomba de protones que no mejoran el cuadro, porque toma medicación de forma irregular. Ingresa por deposiciones oscuras de 4 días de evolución, acompañadas de síncope (2 ocasiones), decaimiento, malestar general. No hay fiebre, deposiciones diarreicas ni hematemesis.

Examen físico: presión arterial 120/60 mmHg, ortostatismo, frecuencia cardíaca 100 latidos por minuto. Palidez generalizada, conjuntivas pálidas. Abdomen suave depresible doloroso a la palpación profunda en epigastrio, no visceromegalias. Tacto rectal: melenas.

Exámenes de laboratorio:

Tabla 1: estudios de laboratorio

	Ingreso	Egreso
Leucocitos	8.500	6.850
Neutrófilos	7.200 (84 %)	4.880 (71 %)
Hemoglobina	4,6	7,2
Hematocrito	16.8	24.3
VCM	62	73
HBCM	17	21
Plaquetas	733	508
Urea	39.4	25,6
Glucosa	111.8	
Creatinina	0,85	0,68
TGO		8
TGP		9

A causa del sangrado digestivo se realizó endoscopia digestiva alta; evidenció esofagitis grado B, úlcera pilórica Forrest III, con el engrosamiento del mismo. Obstrucción concéntrica en el bulbo duodenal, úlcera en cara anterior Forrest III. En la segunda porción duodenal: varias lesiones ulcerosas cubiertas de fibrina de aproximadamente 2 mm distribuidas de forma difusa (localización atípica).

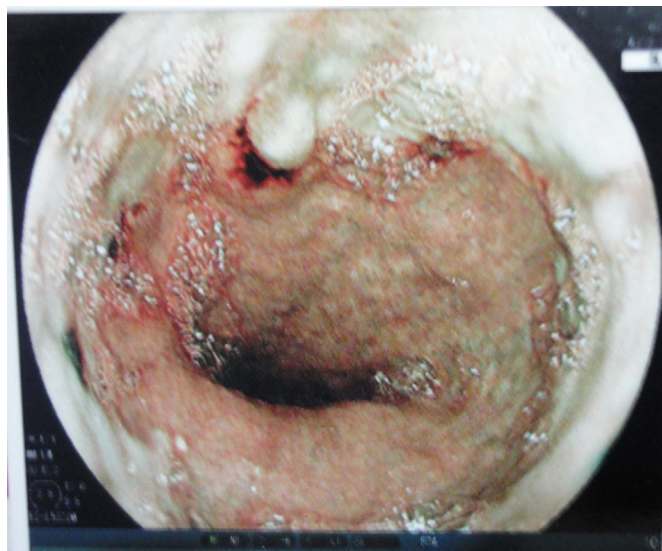


Gráfico 1: Esófago: 3 lesiones ulcerosas de aproximadamente 6 mm, no confluentes, Esofagitis grado B.

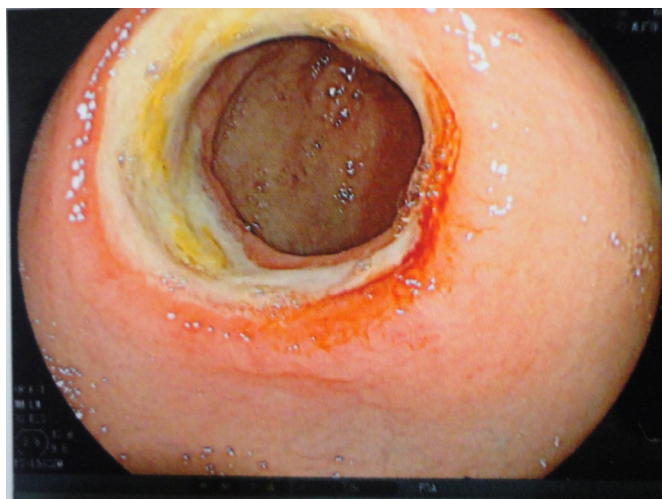


Gráfico 2: Píloro: edematoso, eritematoso, en su borde interno lesión ulcerosa cubierta de fibrina. Forrest III.

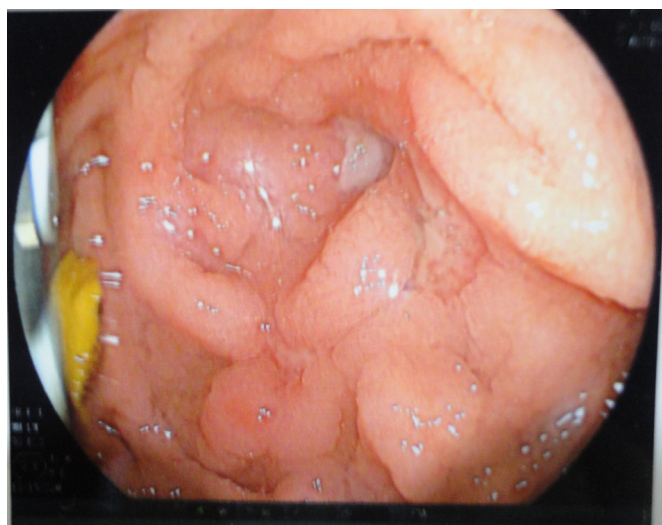


Gráfico 3: Bulbo duodenal: mucosa duodenal edematosa, estenosis concéntrica que obstruye completamente la luz duodenal. Úlcera duodenal cubierta de fibrina.

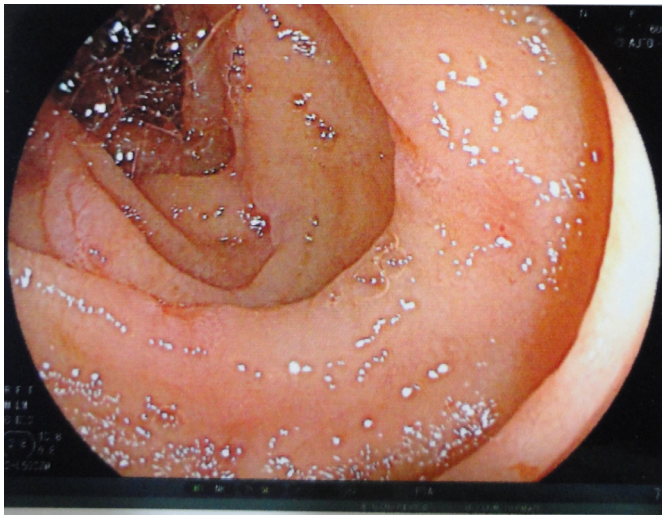


Gráfico 4. Duodeno segunda porción: úlceras duodenales de pocos milímetros, cubiertas de fibrina, distribuidas de forma difusa

Por los hallazgos endoscópicos de úlceras duodenales y la estenosis del bulbo, se sospecha en síndrome de Zollinger Ellison que requiere de estudios especiales.

Estudios especiales:

Gastrina: 1.776 (normal 13 a 115)

Cromogramina 218 (normal < 100)

Los valores de gastrina mayores de 1.000 son diagnóstico de SZE. Los valores altos son probables de origen pancreático (comparados con los de origen duodenal); además, dichos valores dependen del tamaño del tumor o de metástasis.¹⁷

La cromogranina A en suero se encuentra elevada en pacientes con SZE y tiende a correlacionarse con el volumen del tumor.¹⁸

Una vez diagnosticado el SZE es importante realizar TAC simple y contrastada de abdomen para precisar la localización y el estadiaje del tumor.

TAC simple y contrastada de abdomen:

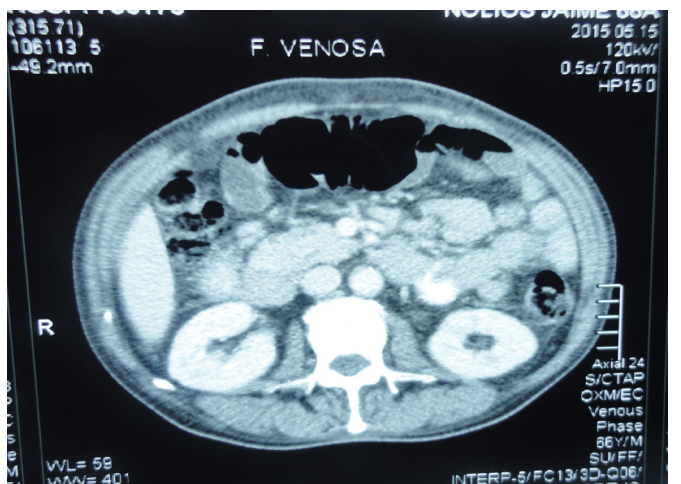
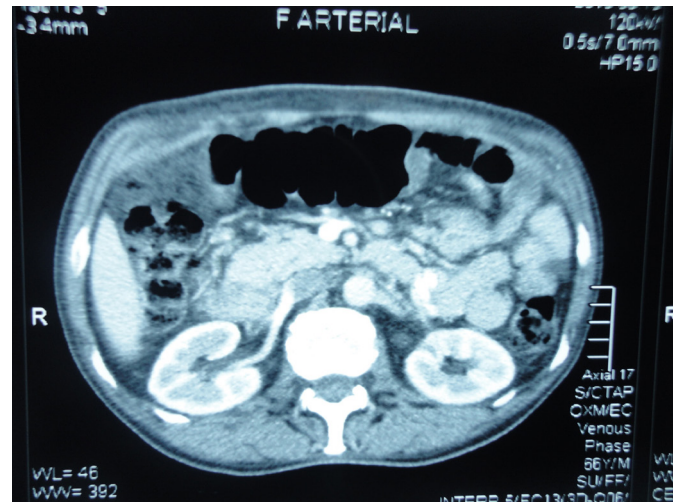
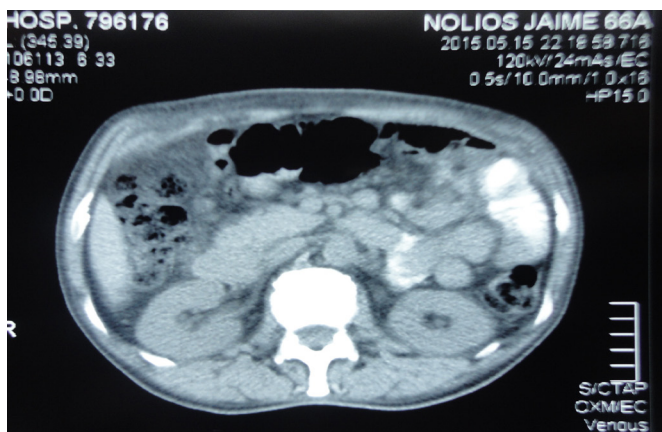


Gráfico 5. TAC de abdomen: hígado sin alteraciones, en páncreas no se visualizan masas, adecuada captación de contraste en las distintas fases

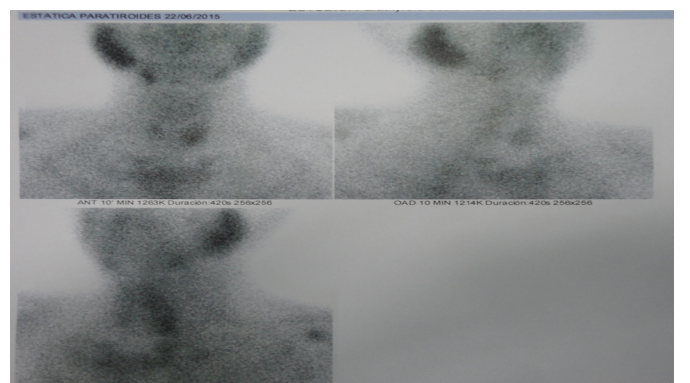
Estudio hormonal / metabólico:

ACTH: 21.1 pg/dl (normal 9 a 52)

PTH: 114 pg/dl (normal 16 a 87)

Calcio: 7.79 (normal 9 a 10)

Para diagnosticar adenoma paratiroideo se utiliza la prueba de captación con MIBI cuyos resultados son compatibles con adenoma inferior izquierdo.



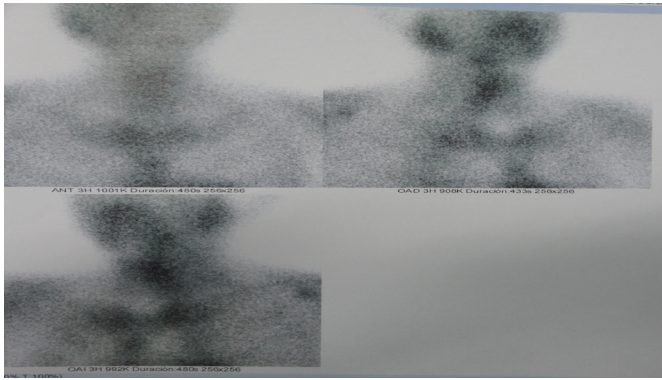


Gráfico 6. Captación de Sestamibi: en paratiroides inferior izquierda compatible con adenoma

NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE TIPO 1 (NEM 1)

La prevalencia de NEM1 se estima en 20 y 200 por millón de habitantes; sin embargo, según la presentación clínica, la prevalencia puede ser mayor.⁸

Las afectaciones de MEN 1 son, según su frecuencia: hiperplasia paratitidea (88%), tumores de páncreas (50%), adenoma pituitario (35%) y/o tumor carcinoide de pulmón o timo (10%).⁹

El gen causante de NEM 1 se localizó inicialmente en el cromosoma 11Q13 (1997).⁹ El gen NEM 1 codifica una proteína llamada MENIN; corresponde a los genes supresores de tumores, cuya función es regular el crecimiento y diferenciación celular.⁹

Las implicaciones del diagnóstico de NEM 1 impactan en los familiares de primer grado de los pacientes, porque tienen un riesgo del 50% de desarrollar el síndrome.⁹

Los tumores pancreáticos son la segunda manifestación más frecuente de NEM1. De los tumores pancreáticos, los más comunes son: gastrinoma (50%), insulinoma (33%) y menos frecuente glucagonomas, tumores productores de VIP o de PP (polipéptido pancreático).⁸

Los gastrinomas son la principal causa de morbilidad; casi el 60% son malignos, la mitad de los pacientes ya tienen metástasis en el momento del diagnóstico.⁸

El diagnóstico de gastrinoma se establece por la hipergastrinemia en ayunas, generalmente 300 pg/ml junto con aumento de la secreción ácida gástrica basal.⁸

Síndrome de Zollinger Ellison y NEM 1

El síndrome de Zollinger Ellison fue descrito por primera vez en 1955, en pacientes con úlceras duodenales atípicas y diarreas.¹ Se define como un tumor secretor de gastrina.²

Aproximadamente 25 a 33% de pacientes con gastrinoma se desarrollan en el contexto de un NEM 1.

La edad de diagnóstico de Zollinger Ellison fluctúa entre 20 y

50 años en 90% de pacientes. Relación hombre: mujer es de 1.5:1 o 2:1.^{5,4}

Estos tumores son a menudo menores de 1 cm de diámetro; no obstante, pese a su tamaño, metastatizan a los nódulos regionales en el 60 a 80%^{6,7}

Es el tumor pancreático funcionante maligno más frecuente; su incidencia anual es de 1 a 1.5 por millón.³ Aunque su verdadera incidencia parece desconocida, ya que puede ocurrir entre el 0.1 y 1% de los pacientes que presentan úlcera péptica en Estados Unidos.^{4,5} 60 y 70% de pacientes con Zollinger Ellison tienen gastrinomas únicos; el resto son parte de NEM 1 (neoplasia endocrina múltiple tipo 1).²

Los síntomas del síndrome de Zollinger Ellison son dolor abdominal y deposiciones diarreicas, presentes en el 75 y 73% respectivamente.¹⁴

Los hallazgos endoscópicos del SZE son las úlceras pépticas, presentes en el 90% de los casos.¹⁵ A menudo las úlceras son solitarias y de diámetro menor de 1 cm, en el 75% de los casos; las úlceras se localizan en la primera porción del duodeno, 14% en duodeno distal y 11% en yeyuno.¹⁶ Las úlceras son refractarias al tratamiento, mientras que la estenosis de duodeno y la del esófago y/o píloro se presentan en menos del 10%.¹⁶

Tumor paratiroideo y NEM 1

El tumor paratiroideo es la manifestación más frecuente en el NEM 1; ocurre entre los 40 y 50 años.¹¹

Se presenta en el 95%, los pacientes pueden presentar hipercalcemia, nefrolitiasis, osteopenia, niveles incrementados de paratohormona.⁸

Se ha descrito cuadros de hiperparatiroidismo con hipocalcemia, en los cuales la PTH secretada es afuncional. Por tanto, los niveles de calcio pueden ser normales o ligeramente disminuidos.¹¹

Adenoma hipofisario y NEM 1

En los pacientes con NEM 1, se encuentra adenoma hipofisario en el 15 a 20%; el más común es el lactotrofo (65%), seguido por somatotrofo (25%), corticotrofo (3%), gonadotrofo. El 45% se presenta como macroadenoma.⁸

DISCUSIÓN

La neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (NEM 1) resulta de una mutación del gen NEM 1 que se localiza en el brazo largo del cromosoma 11 (11q13), alterando la función de la proteína MENINA encargada de la supresión del crecimiento celular, causando la formación de tumores.^{11,20}

Los tumores endocrinos del NEM 1 son: tumor paratiroideo, pancreático e hipofisario.

Manjunath et al.¹⁰ reportaron 18 pacientes procedentes de la India (10 hombres y 8 mujeres) diagnosticados de MEN 1:

edad media de diagnóstico 31 ± 10.6 años, incidencia de hiperparatiroidismo (HPT), adenoma pituitario (PA) y tumor neuroendocrino gastro-enetrico pancreático (GEP-NET) 94.4, 72.2 y 72.2%, respectivamente.¹⁰

Los tumores neuroendocrinos pancreáticos y duodenales son numerosos microadenomas típicamente esparcidos en todo el páncreas; varían de tamaño.²⁰

El síndrome de Zollinger Ellison (SZE) se presenta con dolor abdominal y deposiciones diarreicas (75% y 73%, respectivamente). Nuestro paciente presentó sólo dolor abdominal.

Endoscopia: úlceras pépticas de distribución atípica (duodeno, esófago y estómago). La estenosis concéntrica del bulbo duodenal ocurre en el 10% de los pacientes con SZE.¹⁶

La tomografía contrastada y PETS son los estudios de imagen que precisan la localización y estadiaje de la neoplasia; estos estudios tienen una sensibilidad de 64.7 vs 63.5%, respectivamente.¹⁰

El tumor hipofisario más frecuente fue el prolactinoma; respondió adecuadamente al tratamiento con cabergolida.¹⁰ En nuestro paciente no se evidenció lesión tumoral en la hipófisis (determinada por RMN cerebral).

El tratamiento recomendado de NEM1 es la resección quirúrgica de los tumores endocrinos.

El tratamiento del SZE como parte del NEM 1 se mantiene controversial porque pese al tratamiento quirúrgico, los valores de gastrina se mantienen persistentemente elevados y la sobrevida se mantiene a largo plazo incluso sin tratamiento quirúrgico.²¹ En nuestro paciente no se pudo realizar una intervención quirúrgica porque no se evidenció la localización exacta del tumor pancreático. Se inició inhibidores de bomba de protones en altas dosis, que mejoró la sintomatología. Se inició octreotida subcutánea, que por haber sido poco tolerada se las suspendió.

La sobrevida es favorable en los pacientes con gastrinoma duodenal pequeño, incluso en presencia de nódulos linfoides, pero el pronóstico empeora en los gastrinomas pancreáticos o duodenales de gran tamaño.²²

Actualmente, en el paciente se aprecia una evolución favorable, se mantiene asintomático y no ha presentado signos de sangrado digestivo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS Y FUENTES DE INFORMACIÓN

1. **Zollinger R EE.** Primary Peptic ulcerations of the jejunum associated with islet cell tumors of the pancreas. *Annals of Surgery.* 1955 October;pp.1-10.
2. **Anlauf M GNea.** Sporadic versus hereditary gastrinomas of the duodenum and pancreas: Distinct clinico-pathological and epidemiological features. *World J Gastroenterology.* 2006 September; 14.
3. **Sanabria C PFN.** Gastrinoma. *Endocrinol Nutr.* 2007;54(1):21-30.
4. **Plockinger U RG.** Guidelines for the diagnosis and treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumours. *Neuroendocrinology.* 2005 April.
5. **Sinagra E PG.** An unusual presentation of Zollinger Ellison Syndrome. *Gastroenterology.* 2013.
6. **Donow C PM.** Surgical Pathology of Gastrinoma. *Cancer.* 1991 September 15.
7. **Pipeleers M SGWGFA.** Gastrinomas in the duodenum of patients with multiple endocrine neoplasia type 1 and Zollinger-Ellison Syndrome. *New England Journal of Medicine.* 1990 March; 322(11): p. 723-727.
8. **Settara C.** Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia type 1. *Science.* 1997 April 18.
9. **Manjunath G TBAREa.** Multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome: single centre experience from western India. *Familial Cancer.* 2016 February 23; pp. 1-8.
10. **Yuan Z CCSMea.** Loss of MEN 1 activates DNMT1 implicating DNA hypermethylation as a driver of MEN 1 tumorigenesis. *Oncotarget.* 2016;7(11):12633-12650.
11. **Thakker R NPWGGea.** Clinical practice guideline for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN 1). *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(9): p. 2990.
12. **Brandi M GRAAea.** Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86(12): p. 5658.
13. **Bergsland E ea.** Zollinger Ellison syndrome (gastrinoma): Clinical manifestations and diagnosis. *Uptodate.* 2016 Aug.
14. **Deveney C DKea.** Zollinger Ellison syndrome (gastrinoma) Current diagnosis and treatment. *Surg Clin North Am* 1987;67(2):411
15. **Meko J NJea.** Management of patients with Zollinger Ellison. *Annu Rev Med* 1995;46:395.
16. **Roy P VDSHea.** Zollinger Ellison syndrome. Clinical presentation in 261 patients. *Medicine (Baltimore).* 2000;79(6):379.
17. **Berna M HKGFea.** Serum gastrin in Zollinger Ellison: I. Prospective study of fasting serum gastrin in 309 patients from the national institutes of Health and comparison with 2229 cases from the literature. *Medicine (Baltimore).* 2006;85(6):295.
18. **Nobels F KDCWea.** Chromogranin A as serum marker for neuroendocrine neoplasia: comparison with neuron specific enolase and alpha subunit of glycoprotein hormones. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(8):2622.
19. **Chandrasekharappa S GSMPea.** Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia type 1. *Science.* 1997;276(5311):404.
20. **Akertrom G SPHPea.** Surgical management of pancreaticoduodenal tumors in multiple endocrine neoplasia syndrome type 1. *Clinics.* 2012;67(S1):173- 178.
21. **Skogseig B RJAGea.** Pancreatic endocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1. *Surgical Endocrinology.* 2001;511-524.
22. **López C WJFVea.** Longterm results of surgery for pancreatic neuroendocrine neoplasia in patients with MEN 1. *Langenbecks Arch Surg.* 2011; 396(8):1187-1189.