

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

Benjamín Zúñiga<sup>1,a</sup>, Nicolás Carpo<sup>2,a</sup>, Salvador Madrid<sup>3,a\*</sup>, Néstor Soto<sup>4,a</sup>.

Review of Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 Based on a Clinical Case

## RESUMEN

La neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (NEM1) es una enfermedad rara de herencia autosómica dominante, con una prevalencia estimada en 2 en 100.000. Es causado por una mutación en el gen supresor de tumores, *MEN1*, ubicado en el cromosoma 11 que codifica la proteína menina. Se caracteriza por una predisposición a tumores paratiroides, entero pancreáticos y de hipófisis anterior, afectando la calidad de vida y disminuyendo la expectativa de vida de quienes la padecen. **Caso clínico:** Se presenta el caso de una mujer de 24 años con episodios recurrentes de hipoglucemia sintomática y antecedentes familiares de primer grado de insulinoma. El estudio inicial fue compatible con hiperinsulinismo endógeno secundario a dos tumores pancreáticos, el principal de 8.5 x 4.2 cm, e hipercalcemia PTH dependiente secundario a adenoma paratiroideo. Estudios posteriores con resonancia magnética de silla turca revelaron un macroadenoma hipofisiario. El estudio genético develó delección en el gen *IAT*, compatible con *MEN1*. Siendo manejada con resección tumoral pancreática y paratiroidea, con manejo de sustitución posterior. **Discusión:** El diagnóstico se establece a partir de la presencia de dos o más tumores definitorios de *NEM1* o bien uno en asociación a una examen genético compatible o historia de *NEM1* en familiares de primer grado. El screening y vigilancia activa en pacientes con diagnóstico confirmado permitirían disminuir la carga de enfermedad, sin tener un impacto claro en la sobrevida.

**Palabras clave:** Insulinoma; Neoplasia Endocrina Múltiple.

<sup>1</sup>Residente de Medicina Interna. Universidad de Connecticut, CT, Estados Unidos.

<sup>2</sup>Médico cirujano. Santiago, Chile.

<sup>3</sup>Médico internista, Hospital Clínico San Borja Arriarán. Santiago, Chile.

<sup>4</sup>Médico internista, Departamento de endocrinología Hospital Clínico San Borja Arriarán. Santiago, Chile.

<sup>a</sup>MD.

\*Correspondencia: Salvador Madrid / cmolda@ug.uchile.cl

Financiamiento: Este trabajo no contó con apoyo financiero de ningún tipo.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido: 30 de junio de 2023.

Aceptado: 26 de julio de 2024.

**ABSTRACT**

*Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) is a rare autosomal dominant disease with an estimated prevalence of 2 per 100,000. This disease is caused by a mutation in the tumor suppressor gene MEN1, which is located on chromosome 11 and codifies the menin protein. It is characterized by a predisposition of parathyroids, enteropancreatic, and anterior pituitary tumors, affecting the quality of life and lifespan of those who have the disease. **Clinical case:** We present a case of a 24-year-old woman with recurrent episodes of symptomatic hypoglycemia and first-degree relatives who were diagnosed with insulinoma. Initial studies showed endogenous hyperinsulinism secondary to two pancreatic tumors, the main one measured 8.2 x 4.2 cm, and PTH-dependent hypercalcemia secondary to a parathyroid adenoma. Further studies, based on magnetic resonance imaging of the pituitary, showed a macroadenoma. Additionally, we performed a genetic study that evidenced a deletion in the IAT gene, which is compatible with MEN1 syndrome. Pancreatic and parathyroid surgery were performed, and function substitution therapies were initiated. **Discussion:** The diagnosis is established in the presence of two or more defining NEM1 tumors or at least one associated with compatible genetic testing or a first-degree relative with a history of MEN1. Screening and surveillance in patients with confirmed MEN1 diagnosis would enable the reduction of the disease burden, with a nonclear impact on lifespan.*

**Keywords:** *Insulinoma; Multiple Endocrine Neoplasia.*

La neoplasia endocrina múltiple tipo 1 es un síndrome tumoral raro, de herencia autosómica dominante, caracterizado por una predisposición a tumores de paratiroides, enteropancreáticos e hipófisis anterior. Es causado por mutaciones tipo *frameshift* [42%] y *nonsense* [14%] en relación a la región del gen de supresión tumoral MEN1, localizado en el cromosoma 11 (11q13), que codifica la proteína menina, implicada en procesos epigenéticos, transcripción genética, ciclo celular y estabilidad genómica. Otros genes asociados serían CDC73, CaSRm GNA11 y AP2S1<sup>1</sup>. La evidencia disponible pone en manifiesto que el 90% de los casos tendría al menos 1 padre afectado y el 10% una mutación de novo<sup>1</sup>.

Su prevalencia es de 2 por 100.000 habitantes, sin predilección por sexo, pudiendo afectar a todos los grupos etarios, donde el 17% de

los pacientes desarrollará alguna manifestación clínica antes de los 21 años de edad<sup>1,2</sup>. Pese a los avances terapéuticos, la expectativa de vida sigue siendo limitada, alcanzando un promedio de 55 a 60 años con tratamiento y de 50 años sin tratamiento, debido principalmente a los tumores neuroendocrinos. En las series internacionales se reporta que las neoplasias dan cuenta del 30% de las muertes<sup>1,3,4</sup>. El último consenso, del 2012, revela la importancia del diagnóstico genético precoz y vigilancia activa en pacientes portadores, con el objetivo de disminuir la carga de enfermedad<sup>1</sup>. A continuación presentamos un caso en el cual destaca la presencia de hipoglicemia recurrente en contexto de insulinoma pancreático, un hallazgo poco frecuente según la literatura nacional, presente en menos de 10% de los pacientes a los 40 años de edad<sup>5</sup>.

### Caso clínico

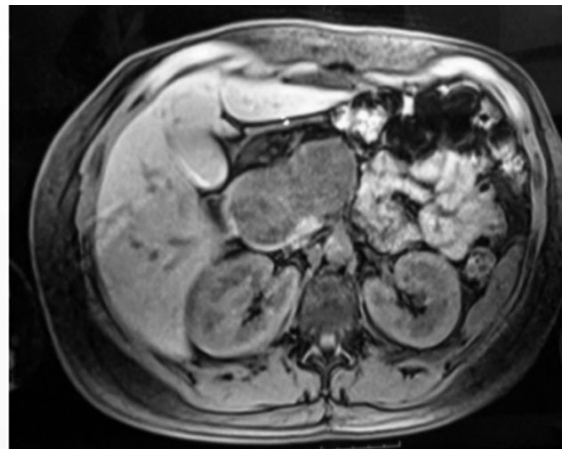
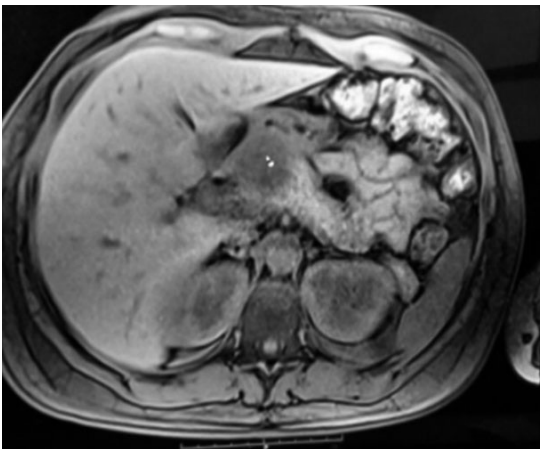
Mujer de 24 años, sin antecedentes mórbidos de relevancia. Cursa con historia de 6 meses de episodios intermitentes de síncope, sin gatillante evidente. Consulta de manera repetida en el servicio de urgencias de hospital base en donde se pesquisan glucemias capilares bajas, siendo manejadas con aporte oral de glucosa. Dada la recurrencia de hipoglucemia sintomática, se sospechó posible insulinoma, solicitando estudio con imágenes. En resonancia magnética (RM) de abdomen y pelvis se observa a nivel pancreático un tumor de 8.5 x 4.2 cm y otra lesión con tamaño menor a 2 cm en unión de cuerpo y cola (Figura 1).

Es trasladada al Hospital Clínico San Borja Arriarán para resolución quirúrgica. Se realiza anamnesis remota dirigida en donde destaca la presencia de múltiples tumores en familiares por línea paterna (insulinoma pancreático, tumor hipofisario y de paratiroides en padre, macroadenoma hipofisario y tumor paratiroideo en tía y tumor suprarrenal e hipofisario en tío), con estos antecedentes se plantea la posibilidad NEM1. Se realiza estudio dirigido destacando:

- Test de ayuno compatible con hiperinsulinismo endógeno (Glucosa: 35 mg/dl, Cortisol: 15.9 µg/dl, Insulina: 55.6 u UI/ml a las 4 horas)
- Calcemia: 11,8 mg/dl; Fosfemia: 2.3mg/dl; Creatininemia: 1.05mg/dl; PTH: 205 pg/ml; Gastrina: 14,4 pg/ml
- Ecografía cervical y Cintigrama de paratiroides con Tc-99m MIBI SPECT sugerentes de adenoma paratiroideo inferior derecho
- RM de silla turca con hallazgo de macroadenoma hipofisario. PRL: 7,5 ng/ml; IGF-1: 346 ng/ml; TSH: 1.49 µUI/L; FSH: 3.5 mUI/ml.

Se procedió a la realización de pancreatometomía total, objetivando la presencia de tres lesiones tumorales: en la cabeza y en cola, sin compromiso ganglionar locorregional (Figura 2). En el postoperatorio se inició aporte de enzimas pancreáticas, insulina glargina e insulina aspártica de refuerzo. El estudio histológico mostró:

- Inmunohistoquímica: Sinaptofisina: positivo intenso y difuso en citoplasma



**Figura 1:** Resonancia Magnética de abdomen: Presencia de masa bilobulada de 8,5x4,2 cm con componente sólido a derecha hipertenso en T2 e hipointenso en T1 con realce hipervascular.

Revisión de Neoplasia endocrina múltiple tipo 1. A propósito de un caso clínico - F. Zuñiga, et al.

de células tumorales; Cromogranina A: Positivo leve en citoplasma de algunas células tumorales.

- Índice de proliferación celular KI67: 5%

Hallazgos compatibles con tumor neuroendocrino G2 (WHO 2010). Dada la fuerte historia

familiar se solicitó estudio genético que demostró mutación c.375\_376delAT (p.Ile 125 Metfs\*54) en el exón 2 del gen MEN1<sup>8</sup>, siendo compatible con el diagnóstico de NEM1. De manera diferida se procedió a la resolución quirúrgica del hiperparatiroidismo primario (paratiroidectomía subtotal).



**Figura 2:** Se observa pieza quirúrgica de páncreas con presencia de tumor sólo quístico 7,9 cm x 5,2 cm x 4,2 cm. bien delimitado, bilobulado y redondeado. Además, dos tumores adicionales en unión de cuerpo y cola de páncreas de 0,3 cm de eje mayor y 1,7 x 1,7 x 1 cm.

## Discusión

El diagnóstico de NEM1 es complejo, siendo sugerido realizarlo en un centro con equipos interdisciplinarios<sup>3</sup>. Se realiza en pacientes con al menos dos tumores relacionados a NEM1 o bien al menos uno si presenta historia de familiares de primer grado con diagnóstico establecido de NEM1<sup>4</sup>. En nuestro caso la paciente cumplía con el primer criterio diagnóstico.

A diferencia de lo que se describe en el NEM2, el diagnóstico genético en NEM1 no se ha encontrado una clara correlación genotipo-fenotipo, no pudiendo realizarse una vigilancia de neoplasias dirigida a la mutación específica. El rol actual del diagnóstico genético tendría utilidad

en familiares de primer grado con diagnóstico de NEM1, para poder realizar una vigilancia activa de las neoplasias más frecuentes (Tabla 1) con el objetivo de manejar y disminuir la morbilidad-mortalidad asociada.

El diagnóstico molecular se establece a partir de la identificación de una mutación definitiva a través de pruebas genéticas:

- Gene-targeted testing [determina el gen involucrado]
- Comprehensive genomic testing [útil en pacientes con fenotipo indistinguible]
- Single (secuenciar gen MEN1) vs multiple panel (otros genes de interés)

En cuanto al *screening* genético de muta-

**Tabla 1.** Recomendación de vigilancia bioquímica y radiológica de tumores asociados a NEM1 en pacientes con diagnóstico de NEM1 o portadores de mutación en gen MEN1.

Tumor	Edad de inicio de vigilancia (años)	Pruebas de laboratorio anuales	Prueba de imagen (intervalo tiempo)
Paratiroides	8	Calcio, PTH	No se recomienda
Gastrinoma	20	Gastrina ( $\pm$ pH gástrico)	No se recomienda
Insulinoma	5	Glucemia en ayuno, insulina	No se recomienda
Otros tumores neuroendocrinos pancreáticos	<10	CgA, PPP, glucagón, VIP	RM, TC <sup>7</sup> o USE (anual)
Hipófisis	5	Prolactina, IGF-1	RM (cada 3 años)
Suprarrenal	<10	No requiere. Excepto si presenta síntomas/signos sugerentes de tumor funcional y/o tumor >1 cm en pruebas de imagen	RM o TC (anual, con imagen pancreática)
Carcinoide tímico y bronquial	15	Ninguna	TC o RM (cada 1-2 años)

NEM1, neoplasia endocrina múltiple tipo 1; PTH, paratohormona; CgA, cromogranina A; PPP, polipeptido pancreático; VIP, péptido vasoactivo intestinal; RM, resonancia magnética; TC, tomografía computarizada; USE, ultrasonografía endoscópica; IGF-1, factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1.

ciones asociadas a MEN1, se puede realizar a través de técnica de PCR, o bien multiple ligation probe amplification (MLPA) en caso que técnicas convencionales no identificasen una mutación. Dicho estudio estaría potencialmente indicado en: 1) pacientes que se presenten con al menos 2 neoplasias asociadas a NEM1. 2) parientes de primer grado asintomáticos de un paciente con NEM1<sup>3,2</sup> parientes de primer grado asintomáticos

de un paciente portador de mutación a nivel del gen MEN1. 4) Presentaciones atípicas de NEM1.

Pese a la existencia de falsos negativos (5-25% de los pacientes pueden carecer de mutación a nivel del gen MEN1), su realización se justificaría con el fin de optimizar el programa de vigilancia en familiares de pacientes con el diagnóstico de NEM1 ya establecido. En el caso de nuestra paciente, dicho estudio no se había realizado pese



a tener el antecedente paterno de la coexistencia de tumores sugerentes, retrasando el diagnóstico etiológico del cuadro de hipoglicemia recurrente.

Durante la estancia hospitalaria de nuestra paciente se realizó el estudio genético que mostró una mutación a nivel del gen MEN1 que provoca un corrimiento en el marco de lectura y un codón de término prematuro, siendo este el principal tipo de mutación referido en la literatura internacional.

Las manifestaciones clínicas dependen de los tumores y su función neurohumoral. Se han reportado más de 20 tumores asociados con NEM1, incluyendo tumores no-endocrinos de alta frecuencia como colagenomas y lipomas<sup>3</sup>. Se considera que la principal y más temprana manifestación es el hiperparatiroidismo primario, presente en aproximadamente 95% de los casos<sup>3</sup>, con una edad de inicio entre los 20 y 25 años, siendo principalmente un hallazgo de laboratorio en población asintomática. A diferencia del adenoma esporádico, presenta una recurrencia de hasta 50% en 12 años. Los siguientes tumores en frecuencia son gastroenteropancreáticos (GEP), siendo los principales gastrinomas (40%) e insulinomas (10%)<sup>3</sup>. Estos últimos son rara vez causados por NEM1, correspondiendo a tan sólo el 6% de los insulinomas, apareciendo de manera más precoz y con múltiples tumores, a diferencia de lo que ocurre en la forma esporádica<sup>6</sup>. Adicionalmente, es importante mencionar que los insulinomas a diferencia de los otros tumores GEP, no tendrían mayor riesgo de malignidad, siendo frecuentemente benignos<sup>4,5</sup>. En el caso de los tumores hipofisarios, estos ocurren con mayor frecuencia en mujeres (50 vs 31%), siendo principalmente macroadenomas (65-85%)<sup>4</sup>. Todos estos hallazgos son concordantes con el caso expuesto.

Respecto al manejo, la última guía clínica recomienda vigilancia de condiciones asociadas a NEM1 como hiperparatiroidismo, gastrinoma, insulinoma y otros tumores neuroendocrinos a través de pruebas de laboratorio e imagenología, a partir de los 5 años en pacientes con NEM1 y portadores de mutaciones asociadas a MEN1.

A modo de conclusión, la relevancia de nuestro caso clínico se basa en el hecho de la baja inci-

dencia de insulinomas pancreáticos en pacientes con NEM1, destacando además la importancia clínica de la sospecha y diagnóstico precoz. En el caso de nuestra paciente, es relevante señalar que, pese a los múltiples antecedentes familiares, la ausencia de un estudio previo provocó un retraso en el diagnóstico etiológico de su hipoglicemia, pudiendo haber tenido secuelas mucho más graves. Por lo demás, gracias al estudio realizado pudimos ser capaces de realizar consejo genético en relación a sus familiares y descendencia, situación que posteriormente nos permitió detectar la presencia de hiperparatiroidismo primario en su hermano de 14 años de edad. En suma, la sospecha diagnóstica de este cuadro se basa principalmente en una adecuada anamnesis y el reconocimiento de los patrones de presentación clínica.

## Referencias

1. Kamilaris C.D.C, Stratakis C.A. (2019). *Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1): An Update and the Significance of Early Genetic and Clinical Diagnosis*. *Frontiers in Endocrinology*, 10. doi:10.3389/fendo.2019.00339
2. Al-Salameh A, Cadiot G, Calender A, Goudet P, Chanson P. *Clinical aspects of multiple endocrine neoplasia type 1*. *Nature Reviews Endocrinology*. 2021; 17(4): 207-224. doi:10.1038/s41574-021-00468-3
3. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, Bilezikian J, Dralle H, Ebeling PR, Melmed S, Sakurai A, Tonelli F, Brandi ML. *Endocrine Society. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1)*. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97(9): 2990-3011. doi: 10.1210/jc.2012-1230. Epub 2012 Jun 20. PMID: 22723327.
4. Giusti F, Marini F, Brandi ML. *Multiple Endocrine Neoplasia Type 1*. 2005 Aug 31 [Updated 2022 Mar 10]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA et al editors. *GeneReviews*. Seattle: University of Washington 1993-2022.
5. M- Diaz RE, Wohlk N. *Multiple endocrine neoplasia: The Chilean experience*. *Clinics*. 2012; 67(S1): 7-11.
6. Placzkowski KA, Vella A, Thompson GB, Grant CS, Reading CC, Charboneau JW, Andrews JC, Lloyd RV, Service FJ. *Secular trends in the presentation and management of functioning insulinoma at the Mayo Clinic, 1987-2007*. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94(4):1069-1073. doi: 10.1210/jc.2008-2031. Epub 2009 Jan 13. PMID: 19141587.
7. Keller HR, Record JL, Lall NU. *Multiple Endocrine Neoplasia Type 1: A Case Report with Review of Imaging Findings*. *Ochsner J*. 2018; 18(2): 170-175. doi: 10.31486/toj.17.0019. PMID: 30258300; PMCID: PMC6135292.
8. *Esta variante está descrita en la base de datos UMD como causal: [http://www.umd.be/MEN1/4DACTION/DMD\\_EX1/2](http://www.umd.be/MEN1/4DACTION/DMD_EX1/2)*