



**Ciencia Latina**  
Internacional

Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar, Ciudad de México, México.  
ISSN 2707-2207 / ISSN 2707-2215 (en línea), noviembre-diciembre 2024,  
Volumen 8, Número 6.

[https://doi.org/10.37811/cl\\_rcm.v8i6](https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v8i6)

## **NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE, UNA REVISIÓN Y ACTUALIZACIÓN DE TEMA SOBRE UNA ENTIDAD DE DIAGNÓSTICO Y MANEJO COMPLEJO**

**MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASIA, A REVIEW AND UPDATE  
ON A COMPLEX DIAGNOSTIC AND MANAGEMENT ENTITY**

**María Alejandra Velásquez Quiroga**  
Universidad Industrial de Santander - Colombia

**Cristian Camilo Ballesteros López**  
Universidad Industrial de Santander - Colombia

**Maira Alejandra Puerta Medina**  
Universidad Industrial de Santander - Colombia

**Jonatan Ferley Vasquez Castro**  
Universidad Industrial de Santander - Colombia

**José Miguel Barón Martínez**  
Universidad del Sinu - Colombia

**Natalia Sofía Robles Cuello**  
Universidad Metropolitana de Barranquilla - Colombia

**Juan Sebastian Sierra Cedeño**  
Corporación Universitaria Remington - Colombia

**Vanya Esther Vargas**  
Universidad de Santander - Colombia

**Laritza Johana Pérez Ardila**  
Universidad de Santander - Colombia

DOI: [https://doi.org/10.37811/cl\\_rcm.v8i6.15207](https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v8i6.15207)

## Neoplasia Endocrina múltiple, una Revisión y Actualización de tema sobre una Entidad de Diagnóstico y Manejo Complejo

**María Alejandra Velásquez Quiroga<sup>1</sup>**  
[maleja.velasquez444@gmail.com](mailto:maleja.velasquez444@gmail.com)  
<https://orcid.org/0009-0002-6649-9150>  
Universidad Industrial de Santander  
Colombia

**Cristian Camilo Ballesteros López**  
[cristian.ballesteros1@correo.uis.edu.co](mailto:cristian.ballesteros1@correo.uis.edu.co)  
<https://orcid.org/0009-0008-2046-8627>  
Universidad Industrial de Santander  
Colombia

**Maira Alejandra Puerta Medina**  
[maira.puerta@correo.uis.edu.co](mailto:maira.puerta@correo.uis.edu.co)  
<https://orcid.org/0009-0000-8789-1931>  
Universidad Industrial de Santander  
Colombia

**Jonatan Ferley Vasquez Castro**  
[vasquezj02@hotmail.com](mailto:vasquezj02@hotmail.com)  
<https://orcid.org/0009-0000-0243-1742>  
Universidad Industrial de Santander  
Colombia

**José Miguel Barón Martínez**  
[jbaronmartinez99@gmail.com](mailto:jbaronmartinez99@gmail.com)  
<https://orcid.org/0000-0002-8425-9989>  
Universidad del Sinu  
Colombia

**Natalia Sofía Robles Cuello**  
[nataliasofiarob@hotmail.com](mailto:nataliasofiarob@hotmail.com)  
<https://orcid.org/0009-0002-7481-806X>  
Universidad Metropolitana de Barranquilla  
Colombia

**Juan Sebastian Sierra Cedeño**  
[Jusesice\\_95@hotmail.com](mailto:Jusesice_95@hotmail.com)  
<https://orcid.org/0009-0006-5576-5889>  
Corporación Universitaria Remington  
Colombia

**Vanya Esther Vargas**  
[Vannyvargas2806@gmail.com](mailto:Vannyvargas2806@gmail.com)  
<https://orcid.org/0009-0006-3398-1978>  
Universidad de Santander  
Colombia

**Laritz Johana Pérez Ardila**  
[Laritzap22@gmail.com](mailto:Laritzap22@gmail.com)  
<https://orcid.org/0009-0008-5908-8947>  
Universidad de Santander  
Colombia

### RESUMEN

Los síndromes de neoplasia endocrina múltiple (NEM) incluyen NEM1, NEM2 (anteriormente NEM2A), NEM3 (anteriormente NEM2B) y el recientemente identificado NEM4. Las presentaciones clínicas son variadas y a menudo se relacionan con la sobreproducción de hormonas específicas. Comprender la genética de cada síndrome ayuda a determinar los plazos de detección. Los tratamientos para cada manifestación dependen de la ubicación, el riesgo de recurrencia o malignidad, el exceso de hormonas y la morbilidad quirúrgica. El manejo multidisciplinario debe incluir genetistas, asesores genéticos, endocrinólogos y cirujanos en patologías endocrinas.

**Palabras clave:** neoplasia endocrina múltiple, genética, manejo multidisciplinario

---

<sup>1</sup> Autor principal  
Correspondencia: [maleja.velasquez444@gmail.com](mailto:maleja.velasquez444@gmail.com)

# Multiple Endocrine Neoplasia, A Review and Update on a Complex Diagnostic and Management Entity

## ABSTRACT

The multiple endocrine neoplasia (MEN) syndromes include MEN1, MEN2 (formerly MEN2A), MEN3 (formerly MEN2B) and the recently identified MEN4. Clinical presentations are varied and often relate to the overproduction of specific hormones. Understanding the genetics of each syndrome assists in determining screening timelines. Treatments for each manifestation are dependent on location, risk of recurrence or malignancy, hormone excess and surgical morbidity. Multidisciplinary management should include geneticists, genetic counsellors, endocrinologists and endocrine surgeons.

**Keywords:** multiple endocrine neoplasia, genetics, multidisciplinary management

*Artículo recibido 20 octubre 2024*

*Aceptado para publicación: 28 noviembre 2024*



## INTRODUCCIÓN

Los síndromes de neoplasia endocrina múltiple (NEM) describen un grupo de trastornos heterogéneos, caracterizados por una predisposición a tumores que involucran dos o más glándulas endocrinas (1). Los cuatro trastornos reconocidos (NEM1–4) son autosómicos dominantes y se distinguen fenotípicamente por el desarrollo de tumores sincrónicos o metacrónicos en glándulas endocrinas específicas.

Se diagnostica un síndrome de NEM si se cumple cualquiera de los siguientes criterios clínicos, familiares o genéticos: aparición de dos o más tumores asociados con NEM, un solo tumor asociado con NEM en un familiar de primer grado de un paciente con un diagnóstico clínico de NEM o una variante patogénica de línea germinal en un gen de NEM asociado, incluso en ausencia de síntomas y anomalías radiológicas o bioquímicas (2,3). En esta revisión, brindamos un resumen de las presentaciones clínicas y una actualización sobre la genética y la detección de los síndromes de MEN y nos enfocamos en cuándo los médicos deben considerar la derivación temprana.

### Neoplasia endocrina múltiple tipo 1

#### Presentación clínica

NEM1 se caracteriza por un grupo tumoral en las células de los islotes pancreáticos, las glándulas paratiroides y la hipófisis anterior. La prevalencia estimada es de 1:30000 en la población general; sin embargo, la incidencia aumenta en poblaciones específicas que albergan la enfermedad. Por ejemplo, NEM1 está presente en aproximadamente 7 a 11 % de los pacientes diagnosticados con hiperparatiroidismo primario antes de los 30 años (4) Es esta cohorte la que a menudo se pasa por alto en el seguimiento, ya que no se conoce bien la incidencia relativamente alta de NEM1. En los tumores hipofisarios la incidencia es más rara (<3%), pero en determinadas patologías pancreáticas, como los gastrinomas, la incidencia de NEM1 alcanza el 16-38% (5). Por lo tanto, en estos grupos, la probabilidad previa a la prueba de NEM1 es alta y se deben considerar las pruebas genéticas. Además de la tríada característica de tumores, los pacientes con NEM1 también pueden desarrollar tumores adrenocorticales, carcinoides típicos o tumores carcinoides del intestino delgado, meningiomas, angiofibromas faciales, colagenomas y lipomas (7).

La característica clínica más común de NEM1 es el hiperparatiroidismo primario generalmente relacionado con la hiperplasia paratiroidea (aunque ocasionalmente se desarrollan adenomas dominantes), que afecta al 95% de los pacientes (5,7). La hipercalcemia es la manifestación inicial más frecuente (3). Puede ser asintomático o, con menor frecuencia, puede producir signos y síntomas, como letargo, depresión, estreñimiento, poliuria, polidipsia, cálculos renales y osteoporosis. El hiperparatiroidismo asociado con NEM1 tiende a tener una edad de inicio más temprana que el hiperparatiroidismo esporádico (alrededor de 20 años) y una distribución uniforme por género (5). Los tumores de células de los islotes pancreáticos, o tumores neuroendocrinos, se observan en 30 a 80 % de los pacientes con NEM1 (5). Estos incluyen, en orden decreciente de frecuencia observada, gastrinomas, tumores no funcionantes (incluidos los tumores secretores de polipéptidos pancreáticos (PPomas)), insulinomas, glucagonomas y péptidos intestinales vasoactivos (VIPomas). (8,9). Los somatostatínomas y la hormona liberadora de la hormona del crecimiento (GHRHomas) se han descrito en informes de casos (5).

Los gastrinomas son tumores secretores de gastrina que se encuentran principalmente en el páncreas y el duodeno. Al igual que con el hiperparatiroidismo primario, los gastrinomas se presentan 20 años antes cuando se asocian con NEM1, en comparación con los casos esporádicos (8) y ocurren con mayor frecuencia en pacientes mayores de 30 años (5). Los gastrinomas en NEM1 suelen ser malignos y se manifiestan clínicamente como síndrome de Zollinger-Ellison. Su multiplicidad y potencial metastásico conduce a una mortalidad significativa en estos pacientes. Además, aproximadamente el 20 % de los pacientes con gastrinoma tendrán un diagnóstico subyacente de NEM1 (10). Como tal, cualquier diagnóstico de gastrinoma debe impulsar la detección de NEM1 y/o la derivación a una clínica endocrina genética (6). Los tumores no funcionantes, incluidos los PPomas (tumores secretores de polipéptidos pancreáticos), son comunes y rara vez se manifiestan clínicamente, incluso en presencia de niveles hormonales elevados (5).

Los insulinomas son tumores secretores de insulina de las células  $\beta$  del páncreas. En el 10% de los pacientes con NEM1, un insulinoma es la primera manifestación (5). Los insulinomas se presentan clínicamente con la tríada de Whipple; cuando se confirma, la hipoglucemia bioquímica y sintomática

se alivia con glucosa. Aproximadamente el 4 % de los pacientes con insulinomas tienen NEM1 y hay una tendencia a que los tumores asociados con NEM1 se presenten antes (2 , 5).

Los glucagonomas (secretores de glucagón) y VIPomas (secretores de péptidos intestinales vasoactivos) son raros en NEM1 (5). Los glucagonomas pueden presentarse clínicamente con la erupción característica de eritema necrosante migratorio, junto con diabetes de nueva aparición, o pueden detectarse incidentalmente en imágenes de otros tumores. Los VIPomas se presentan con la constelación de diarrea acuosa, hipopotasemia y aclorhidria (3).

Los tumores hipofisarios ocurren entre el 15% y el 50% de los pacientes con MEN1 (7). Las características de los que se encuentran en pacientes con NEM1 incluyen un predominio femenino y macroadenomas, que tienen más probabilidades de ser invasivos (11). Sin embargo, no existe un mayor riesgo de malignidad en los tumores hipofisarios asociados con NEM1 en comparación con los tumores hipofisarios esporádicos (12). Aproximadamente el 60 % de los adenomas hipofisarios en pacientes con MEN1 secretan prolactina (prolactinomas), el 25 % secretan hormona del crecimiento (somatotropinomas), el 5 % secretan hormona adrenocorticotrópica (corticotropinomas) y el resto no funcionantes (1–11). La presentación clínica depende de la hormona secretada y del tamaño del tumor, lo cual está más allá del alcance de esta revisión.

### **Genética**

El gen supresor de tumores NEM1 codifica para menina, una proteína que regula la transcripción, la división celular y la proliferación (5). Se han informado más de mil mutaciones inactivadoras de la línea germinal de NEM1 (3). En consonancia con la hipótesis de dos hits de Knudson, la herencia de una mutación de NEM1 de la línea germinal predispone a un individuo al desarrollo de tumores cuando se produce una mutación somática de segundo hit en el tejido específico (5). Es importante destacar que las mutaciones de NEM1 de la línea germinal de novo (es decir, sin antecedentes familiares) ocurren en aproximadamente el 10% de los casos. Las mutaciones no se detectan en ~5 a 25% de los pacientes que cumplen varios criterios clínicos para el diagnóstico de NEM1 (5). Dichos casos pueden representar fenocopias, deleciones parciales de genes o mutaciones en regiones no traducidas (3).

Las decisiones de realizar pruebas genéticas para cualquier síndrome de NEM se toman mejor en los Centros especializados. Las pruebas deben ir acompañadas de asesoramiento genético, que incluye el



suministro de información sobre los cánceres hereditarios, incluidos los riesgos de desarrollar tumores específicos, el acceso a recursos y servicios de apoyo y las implicaciones para la familia.

### **Mortalidad**

La mortalidad de la NEM1 no tratada es alta, ya que el 50 % de los pacientes no viven más de 50 años (5). La principal causa de muerte en pacientes con NEM1 son los tumores de los islotes duodenopancreáticos, y la mayoría de los pacientes con NEM1 mueren por un proceso relacionado con la enfermedad (13). El cribado regular de estos pacientes es esencial e idealmente realizado en una unidad especializada (14).

### **Tratamiento**

El tratamiento definitivo de los tumores paratiroideos es la resección quirúrgica; sin embargo, la elección de la cirugía (paratiroidectomía subtotal o total, con o sin autotrasplante de tejido paratiroideo) sigue siendo un tema de debate (1). Independientemente de la localización preoperatoria, se debe realizar una exploración abierta bilateral del cuello con timectomía transcervical debido a la probabilidad de múltiples tumores paratiroideos que afecten a las cuatro glándulas. Se requiere cirugía repetida en algunos pacientes con hipercalcemia persistente a pesar de una paratiroidectomía subtotal previa (extirpación de 3,5 glándulas). El autotrasplante de tejido paratiroideo en el antebrazo con tiroidectomía total puede evitar la necesidad de una reexploración del cuello y la administración de suplementos de vitamina D posquirúrgicos (5). Cuando la cirugía está contraindicada o no tiene éxito, se pueden usar agentes calcimiméticos para controlar la hipercalcemia.

El tratamiento médico del síndrome de Zollinger secundario a gastrinomas con inhibidores de la bomba de protones con o sin antagonistas del receptor de histamina H<sub>2</sub> ha mejorado la mortalidad relacionada con NEM1 y la morbilidad asociada con la hipersecreción de ácido gástrico. No hay consenso sobre el papel de la cirugía en estos pacientes. El riesgo de metástasis hepática aumenta con el tamaño del tumor y se ha demostrado una mejoría en la supervivencia relacionada con la enfermedad después de la resección quirúrgica en pacientes con gastrinomas >2 cm (5).

La resección quirúrgica es esencial para los insulinomas, glucagonomas y VIPomas sintomáticos. El manejo quirúrgico de los tumores pancreáticos no funcionantes es particularmente desafiante en NEM1, ya que estos tumores a menudo son múltiples y se diseminan por todo el páncreas, lo que requiere



delicadeza para equilibrar la necesidad de extirpación quirúrgica de neoplasias potencialmente malignas con la morbilidad de la pancreatectomía total/subtotal. Existe un fuerte argumento de que la cirugía pancreática para NEM1 debe realizarse en centros expertos luego de una revisión multidisciplinaria (3). Se recomienda la resección quirúrgica de los tumores carcinoides y, si no son resecables, se puede utilizar radioterapia o quimioterapia (2). La vigilancia después de la timectomía transcervical profiláctica es necesaria debido a la aparición observada de tumores tímicos incluso después de este procedimiento. Los tumores adrenocorticales deben extirparse si tienen un tamaño > 4 cm (debido al riesgo asociado de malignidad), tienen características radiológicas atípicas o sospechosas o muestran un crecimiento significativo y rápido (15).

Los resultados del tratamiento de los pacientes con NEM1 en comparación con los pacientes sin NEM1 con tumores hipofisarios tienden a ser peores debido al tamaño más grande del tumor que requiere cirugía y la resistencia a las terapias médicas (5). Si bien la resección quirúrgica mediante adenomectomía transesfenoidal selectiva es el tratamiento de primera línea para la mayoría de los tumores, el manejo médico puede ser más apropiado para algunos, por ejemplo, los agonistas de la dopamina como la cabergolina en los prolactinomas (3). La radioterapia se usa solo para tumores residuales irresecables (2).

## **NEM2 y 3**

### **Presentación clínica**

NEM2 (anteriormente NEM2A) tiene una prevalencia de 1 en 25 000 personas (16). Se compone de carcinoma medular de tiroides CMT en el 95% de los pacientes, feocromocitomas (FC) en ~50% de los pacientes e hiperparatiroidismo en el 20-30% de los pacientes (17). La clave del fenotipo NEM2 es que la frecuencia y la gravedad de tumores específicos dependen de la mutación causante específica. El CMT puede presentarse con un tumor o masa en la tiroides o síntomas de exceso de calcitonina, que incluyen diarrea y diaforesis. El FC puede presentarse con la tríada clásica de palpitaciones, dolor de cabeza y diaforesis, pero puede ser asintomática al momento del diagnóstico en las familias con NEM2 (17). Los FC tienen más probabilidades de ser bilaterales, y aquellos con una presentación unilateral frecuentemente desarrollan un FC contralateral dentro de los 10 años próximos al diagnóstico (18). Los FC en NEM2 rara vez son malignos y el pronóstico en NEM2 está determinado principalmente por



CMT (17). El hiperparatiroidismo en NEM2 suele ser asintomático y se diagnostica al mismo tiempo que el diagnóstico de CMT, el componente anterior y más letal de NEM2.

Existen variantes clínicas de NEM2; La amiloidosis del liquen cutáneo ocurre en el 10% de las familias con NEM2 (18). La enfermedad de Hirschsprung (la ausencia de células ganglionares autonómicas del tracto gastrointestinal causada por una falla de las células ganglionares entéricas para migrar completamente durante el desarrollo intestinal) ocurre en aproximadamente el 7% de los pacientes con NEM2 (18). Finalmente, el CMT familiar (CMTF) es una variante de NEM2 en la que los CMT ocurren de forma aislada debido a una penetrancia disminuida para FC e hiperparatiroidismo primario. Suele tener una edad de aparición más tardía. Debido a las consecuencias potencialmente fatales de no detectar un FC, se utilizan criterios de diagnóstico rígidos para CMTF a fin de evitar el diagnóstico de CMTF en pacientes que posteriormente desarrollan otras características de NEM2.

NEM3 (anteriormente NEM2B) tiene una prevalencia de aproximadamente 0,2 por 100 000 (19). NEM3 se caracteriza por el desarrollo de CMT agresivo de inicio temprano que típicamente se presenta en la primera o segunda década. El CMT suele ser la manifestación inicial y se desarrolla FC en el 50% de los pacientes con NEM3. A menudo se observan características faciales típicas, que incluyen neuromas de la mucosa de la lengua, los labios y los párpados, y deformidades musculoesqueléticas, que incluyen un hábito mafanoide, cifoescoliosis, laxitud articular y arqueamiento de las extremidades. Las fibras nerviosas corneales meduladas y las ganglioneuromatosis del tracto gastrointestinal también forman parte del fenotipo (17).

### **Genética**

NEM2, NEM3 y CMTF están causados por mutaciones en el protooncogén RET (reorganizado durante la transfección), un gen de 21 exones ubicado en el cromosoma 10q11.2, que codifica un receptor de superficie celular de tirosina quinasa unido a la membrana (17). En NEM2 y NEM3, existe una fuerte correlación genotipo-fenotipo que no se encuentra en NEM1 (16). Cada mutación de RET corresponde a un nivel de riesgo diferente que orienta el tratamiento. En NEM2, el 98% de las familias albergan una mutación de RET de línea germinal (más comúnmente C634R), en el que el fenotipo consiste en CMT, FC e hiperparatiroidismo primario (17). Las mutaciones de la línea germinal RET se encuentran en el 95% de las familias con CMTF (16).



En NEM3, más del 98 % de los pacientes tienen mutaciones RET, y aproximadamente el 95 % de los pacientes albergan la mutación TM918 agresiva y altamente específica (17). Su presencia confiere un alto riesgo de metástasis temprana de CMT, crecimiento agresivo y mal pronóstico. Aproximadamente la mitad de todos los pacientes con NEM3 tienen mutaciones de la línea germinal de RET de novo (18-19).

La detección de MEN2 y MEN3 tiene como objetivo la detección temprana de CMT y FC. Las pruebas genéticas de las familias NEM2 (y la tiroidectomía profiláctica) han reemplazado el uso de pruebas de estimulación con pentagastrina en la detección de CMT (17). El momento de la tiroidectomía profiláctica es específico del genotipo (14).

La detección de FC en NEM2 y NEM3 se realiza principalmente mediante la medición periódica de metanefrina y normetanefrina en plasma o en una muestra de orina de 24 h. El análisis de catecolaminas ha sido reemplazado en gran medida por la medición de metanefrinas fraccionadas en plasma debido a su mayor sensibilidad. Los niveles elevados de metanefrina/normetanefrina deben obligar a la realización de estudios de imágenes suprarrenales, por lo general mediante tomografía computarizada o resonancia magnética. Las imágenes de tomografía por emisión de positrones pueden ser apropiadas en casos seleccionados para el diagnóstico de recurrencia local o metástasis (que son raras en NEM2/3) (20-21)

### **Tratamiento**

Los pacientes de NEM2 y NEM3 con mutaciones en RET requieren una tiroidectomía profiláctica, es decir, idealmente antes de que se desarrolle el CMT. El momento de esto se basa en la estratificación del riesgo de la mutación RET descrita por la American Thyroid Association (14). La etapa de la enfermedad de CMT en el momento del diagnóstico es el predictor más fuerte de supervivencia; los pacientes con enfermedad local tienen una supervivencia a los 10 años del 90 %, mientras que en los pacientes con CMT metastásico, la supervivencia a los 10 años es de aproximadamente el 20 % (18). El tratamiento inicial implica tiroidectomía total con disección bilateral del compartimento del ganglio central. La calcitonina sérica y el antígeno carcinoembrionario deben realizarse antes de la intervención. Estos pueden seguirse a lo largo del tiempo y usarse como marcadores de recurrencia de la enfermedad, ya que se ha demostrado que sus tiempos de duplicación se correlacionan con la progresión de la

enfermedad y la supervivencia (17). Más recientemente, los inhibidores de la tirosina cinasa se han utilizado con éxito en el CMT. Vandetanib, un inhibidor oral de RET, del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) y de la señalización del receptor del factor de crecimiento epidérmico, ha demostrado una supervivencia prolongada sin progresión en pacientes con CMT hereditario avanzado (22). De manera similar, cabozantinib, un inhibidor oral de MET (receptor del factor de crecimiento de hepatocitos), VEGFR2 y RET, ha demostrado una mejora en la supervivencia sin progreso en pacientes con CMT metastásico progresivo (23). Ambos agentes están actualmente disponibles en algunos países del primer mundo: vandetanib con receta privada y cabozantinib a través de un ensayo clínico. Los inhibidores de RET altamente selectivos BLU-667 y LOXO-292 también se encuentran en las primeras etapas de ensayos clínicos en MTC y han mostrado respuestas duraderas en cánceres impulsados por RET.

El tratamiento del FC es la extirpación quirúrgica, que debe realizarse previamente a la tiroidectomía por CMT (14). Como tal, cualquier paciente con NEM2/3 que se someta a una evaluación preoperatoria para tiroidectomía debe tener una medición de metanefrina y normetanefrina séricas o, si no está disponible, de catecolaminas en orina (17). Dependiendo de la disponibilidad, se debe considerar una tomografía con emisión de positrones debido a su alta sensibilidad para tumores más pequeños (21). El FC no reconocido en cirugía se asocia con una morbilidad y mortalidad significativas. Los pacientes con FC requieren bloqueo alfa con o sin bloqueo beta antes y durante la cirugía. La adrenalectomía laparoscópica o adrenalectomía retroperitoneoscópica es ahora el enfoque quirúrgico preferido. Finalmente, en pacientes con NEM2 con tumores paratiroides, se recomienda la exploración de cuello abierto con extirpación de las glándulas paratiroides agrandadas únicamente, en lugar del enfoque más agresivo adoptado para los tumores paratiroides en pacientes con NEM1 (17). La recurrencia es poco común.

#### **Neoplasia endocrina múltiple tipo 4**

##### **Presentación clínica**

MEN4 se informó por primera vez en 2006 (24) y tiene datos limitados debido a un número muy pequeño de informes de casos y diferencias en las características fenotípicas entre el síndrome NEMX (un síndrome similar a NEM en ratas que provocó el descubrimiento de MEN4 en humanos) y pacientes



con NEM4. En NEM4, los pacientes desarrollan tumores asociados con NEM1, incluidos tumores paratiroides y tumores de hipófisis anterior, que pueden ocurrir en asociación con tumores de los riñones, las glándulas suprarrenales y los órganos reproductivos (1). Las características fenotípicas más comunes son la neoplasia paratiroidea (80 % de los pacientes) y los adenomas hipofisarios, que tienden a ser más pequeños y menos agresivos que los adenomas hipofisarios asociados a NEM1 (25). Los tumores neuroendocrinos pancreáticos, incluidos los gastrinomas, también se han observado en NEM4 con una penetrancia disminuida en comparación con NEM1. También se han descrito tumores suprarrenales e insuficiencia ovárica primaria (1, 25).

### **Genética**

De la minoría de presuntos pacientes con NEM1 sin una mutación en el gen NEM1, algunos han sido identificados como portadores de mutaciones en CDKN1B (25). Son estos pacientes los que ahora se cree que tienen el síndrome NEM4 (24). Este trastorno autosómico dominante está asociado con ocho mutaciones heterocigóticas diferentes de CDKN1B (1). No existen recomendaciones formales para la detección de MEN4. Los autores recomiendan un régimen similar a NEM1 con un enfoque adicional en las glándulas suprarrenales y las glándulas paratiroides debido al alto riesgo de neoplasia.

### **Tratamiento**

El tratamiento es el mismo que para NEM1.

### **CONCLUSIÓN**

Los cuatro síndromes NEM son un grupo heterogéneo de trastornos, cuya presentación es variable y requiere un alto índice de sospecha clínica. La detección temprana es crucial para un buen pronóstico. Los pacientes en los que se sospeche que tienen un síndrome NEM deben derivarse a un centro terciario con servicios endocrinos hereditarios especializados para pruebas genéticas, asesoramiento y tratamiento continuo.

### **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Thakker RV. Multiple endocrinoneoplasia type 1 (MEN1) and type4 (MEN4). *Mol Cell Endocrinol*2014;386:2–15.
2. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab*2001;86:5658–71.



3. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, Bilezikian J, Dralle H, Ebeling PR et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2990–3011.
4. Allo M, Thompson NW, Harness JK, Nishiyama RH. Primary hyperparathyroidism in children, adolescents, and young adults. *World J Surg* 1982;6: 771–6.
5. Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1. In: Jameson JL and De Groot LJ, eds. *Endocrinology: Adult and Pediatric*, Vol. II, 7th edn. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2016; 2566–93.
6. eviQ Cancer Treatments Online CIN. Genetic Testing for Heritable Mutations in the Multiple Endocrine Neoplasia (MEN)1 Gene. 2013 [updated 2018 Oct 18; cited 2019 Jun 12]. Available from URL: <https://www.eviq.org.au/cancer-genetics/genetic-testing-for-heritable-mutations/1428-genetic-testing-for-heritable-mutations-in-th-result-interpretation>
7. Trump D, Farren B, Wooding C, Pang JT, Besser GM, Buchanan KD et al. Clinical studies of multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *QJM* 1996;89: 653–69.
8. Marx S, Spiegel AM, Skarulis MC, Doppman JL, Collins FS, Liotta LA. Multiple endocrine neoplasia type 1: clinical and genetic topics. *Ann Intern Med* 1998;129: 484–94.
9. Thomas-Marques L, Murat A, Delemer B, Penfornis A, Cardot-Bauters C, Baudin E et al. Prospective endoscopic ultrasonographic evaluation of the frequency of nonfunctioning pancreaticoduodenal endocrine tumors in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Am J Gastroenterol* 2006;101: 266–73.
10. Fendrich V, Langer P, Waldmann J, Bartsch DK, Rothmund M. Management of sporadic and multiple endocrine neoplasia type 1 gastrinomas. *Br J Surg* 2007;94: 1331–41.
11. Trouillas J, Labat-Moleur F, Sturm N, Kujas M, Heymann MF, Figarella-Branger D et al. Pituitary tumors and hyperplasia in multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome (MEN1): a case-control study in a series of 77 patients versus 2509 non-MEN1 patients. *Am J Surg Pathol* 2008;32:534–43.
12. Beckers A, Betea D, Valdes Socin H, Stevenaert A. The treatment of sporadic versus MEN1-related pituitary adenomas. *J Intern Med* 2003;253:599–605.



13. Goudet P, Murat A, Binquet C, Cardot-Bauters C, Costa A, Ruzniewski P et al. Risk factors and causes of death in MEN1 disease. A GTE (Groupe d'Etudes des Tumeurs Endocrines) cohort study among 758 patients. *World J Surg* 2010;34: 249–55.
14. Wells SA Jr, 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.
15. Germain A, Klein M, Brunaud L. Surgical management of adrenal tumors. *J Visc Surg* 2011;148: e250–61.
16. Romei C, Pardi E, Cetani F, Elisei R. Genetic and clinical features of multiple endocrine neoplasia types 1 and 2. *J Oncol* 2012;2012: 705036.
17. Tacon LJ, Learoyd DL, Robinson BG. Multiple endocrine neoplasia type 2. In: Jameson JL and De Groot LJ, eds. *Endocrinology: Adult and Pediatric*, Vol. II, 7th edn. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2016; 2594–605.
18. Wells SA Jr, Pacini F, Robinson BG, Santoro M. Multiple endocrine neoplasia type 2 and familial medullary thyroid carcinoma: an update. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98: 3149–64.
19. Znaczk A, Donnelly DE, Morrison PJ. Epidemiology, clinical features, and genetics of multiple endocrine neoplasia type 2B in a complete population. *Oncologist* 2014;19: 1284–6.
20. eviQ Cancer Treatments Online CIN. Genetic Testing for Heritable Mutations in the RET Gene Associated with Multiple Endocrine Neoplasia (MEN) Type 2. 2013 [updated 2016 Jun 23; cited 2019 Jun 12]. Available from URL: <https://www.eviq.org.au/cancer-genetics/genetic-testing-for-heritable-mutations/1429-genetic-testing-for-heritable-mutations-in-the-testing-not-indicated>
21. Gild ML, Naik N, Hoang J, Hsiao E, McGrath RT, Sywak M et al. Role of DOTATATE-PET/CT in preoperative assessment of pheochromocytoma and paragangliomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2018;89: 139–47.
22. Wells SA Jr, Robinson BG, Gagel RF, Dralle H, Fagin JA, Santoro M et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol* 2012;30: 134–41.



23. Elisei R, Schlumberger MJ, Muller SP, Schoffski P, Brose MS, Shah MH et al. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:3639–46.
24. Pellegata NS, Quintanilla-Martinez L, Siggelkow H, Samson E, Bink K, Hofler H et al. Germline mutations in *KIP1* cause a multiple endocrine neoplasia syndrome in rats and humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103: 15558–63.
25. Alrezk R, Hannah-Shmouni F, Stratakis CA. MEN4 and CDKN1B mutations: the latest of the MEN syndromes. *Endocr Relat Cancer* 2017;24: T195–208. Multiple endocrine neoplasia. *Internal Medicine Journal* 49(2019) 954–961 © 2019 Royal Australasian College of Physicians 961

