

Neoplasia endocrina múltiple tipo 1 con mutación negativa y fenocopias

Multiple endocrine neoplasia type 1 with negative mutation and phenocopies

María Merino Viveros, Isabel Pavón de Paz, María Guadalupe Guijarro de Armas, Cristina Navea Aguilera, Clara Torán Ranero

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario de Getafe. Madrid, España.

RESUMEN

Introducción: existen 4 tipos de neoplasias endocrinas múltiples, las cuales se caracterizan por la aparición de tumores en 2 o más glándulas endocrinas. La prevalencia de neoplasia endocrina múltiple 1 es aproximadamente 2 por 100 000, y constituyen una enfermedad poco frecuente.

Objetivo: descartar, ante la sospecha de una neoplasia endocrina múltiple 1 con mutación negativa, otras enfermedades para poder diagnosticarla como tal.

Presentación del caso clínico: mujer de 36 años, con diagnóstico de macroprolactinoma e hiperparatiroidismo primario normocalcémico (neoplasia endocrina múltiple 1 clínica), hallazgos clínicos que justificaron el estudio genético. Inicialmente para neoplasia endocrina múltiple 1, resultó negativo. En pacientes con neoplasia endocrina múltiple 1 clínica -o alta sospecha de neoplasia endocrina múltiple 1 en los que no se identifica mutación- hay que considerar que se trate de una fenocopia y ampliar el estudio genético: CDC73, CDKN1B, CaSR y AIP. También se analizaron estos genes, y fueron negativos. Otra entidad a considerar sería el hiperparatiroidismo aislado familiar.

Conclusiones: llegar al diagnóstico de neoplasia endocrina múltiple 1 a veces no es tan simple, como identificar una mutación positiva. Es importante descartar fenocopias, para poder diagnosticar correctamente al paciente, pues esto determinará el seguimiento en búsqueda de otros posibles tumores, lo que -en último término- puede condicionar el pronóstico.

Palabras clave: MEN1; fenocopia; CDKN1B.

ABSTRACT

Introduction: there are four types of multiple endocrine neoplasias which are characterized by occurrence of tumors in two or more endocrine glands. The prevalence rate of multiple endocrine neoplasia type 1 is 2 per 100 000 patients approximately and it is a rare disease.

Objective: to rule out the existence of any other disease in order to properly diagnose a suspected multiple endocrine neoplasia type 1 with negative mutation.

Clinical case presentation: a 36 years-old woman diagnosed with macroprolactinoma and primary normocalcemic hyperparathyroidism (clinical multiple endocrine neoplasia type 1) and clinical findings supporting the performance of a genetic study. The study initially yielded negative results for the above-mentioned disease. However, in those patients with clinical multiple endocrine neoplasia type 1- or high suspicious of multiple endocrine neoplasia type 1 with no identified mutation- it must be considered that there is a phenocopy and the genetic study must be extended to include CDC 73, CDKN1B, CaSR and AIP. These genes were also analyzed with negative results. Another disease to be considered would be isolated family hyperparathyroidism.

Conclusions: making the diagnosis of a multiple endocrine neoplasia type 1 is not sometimes as simple as identifying a positive mutation. It is important to rule out possible phenocopies to be able to adequately diagnose a patient, since this will determine the search for other probable tumors which may ultimately influence this prognosis.

Keywords: MEN1; phenocopy; CDKN1B.

INTRODUCCIÓN

Las neoplasias endocrinas múltiples (MEN) se caracterizan por la aparición de tumores en 2 o más glándulas endocrinas en un mismo paciente. Existen 4 tipos de herencia autosómica dominante: a) MEN tipo 1 (MEN1) por mutaciones en el gen de la menina (11q13), que se asocia a adenoma paratiroideo (90 %), tumores enteropancreáticos (30-70 %), adenomas hipofisarios (30-40 %) y otros tumores, como por ejemplo, el tumor adrenal cortical (40 %), feocromocitoma (< 1 %), tumor neuroendocrino (TNE) broncopulmonar (2 %), TNE tímico (2 %), TNE gástrico (10 %), lipomas (30 %), angiofibromas (85 %), colagenoma (70 %) o meningiomas (8 %); b) MEN tipo 2A (MEN2A), que se asocia a carcinoma medular de tiroides (CMT) (90 %), feocromocitoma (50 %) y adenoma paratiroideo (20-30 %); c) MEN tipo 2B (MEN2B), o tipo 3 (MEN3), que se asocia a CMT

(> 90 %), feocromocitoma (40-50 %), junto a otras anomalías hasta en el 40-50 % de los casos, entre las que se incluyen los neuromas mucosos, el hábito marfanoide y el megacolon; y d) MEN tipo 4 (MEN4) por mutaciones en heterocigosis del gen CDKN1B, y se asocia a adenoma paratiroideo, adenoma hipofisario, tumores en órganos reproductores y tumores renales y adrenales.¹

En pacientes con MEN1 clínico o alta sospecha de MEN1 en los que no se identifica mutación para MEN1, hay que considerar que se trate de una fenocopia, y se deben solicitar otros análisis genéticos según los hallazgos clínicos (CDC73, CDKN1B, CaSR y AIP).²

PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO

A continuación se presenta un caso de MEN1 clínico en el que no se detecta mutación en el gen de la menina, y con el que se quiere poner de manifiesto la importancia de establecer el diagnóstico de MEN1 con mutación no identificada o negativa, pues esto va a condicionar el seguimiento y pronóstico de estos pacientes.

Se trata de una paciente de 36 años, remitida a la consulta de Endocrinología para seguimiento de un macroprolactinoma, que había sido diagnosticado a los 16 años en otro centro hospitalario a raíz de un estudio de amenorrea secundaria. Como complicaciones asociadas presentó un hematoma que se resolvió espontáneamente, y una silla turca parcialmente vacía con déficit asociado de hormona luteinizante y hormona foliculo estimulante (LH-FSH) desde 2008, y de hormona de crecimiento (GH) en 2012.

Entre otros antecedentes personales se destacaban: déficit de vitamina D, con osteopenia y gastritis atrófica, con déficit de vitamina B 12. Seguía tratamiento con somatropina recombinante de 0,4 mg cada 24 h; calcifediol de 266 µg una vez a la semana; cabergolina de 0,5 mg a la semana; cianocobalamina de 1 000 µg una vez al mes; y etinilestradiol de 20 mcg/drospirenona de 3 mg cada 24 h. Como antecedentes familiares, su madre fue intervenida por hiperparatiroidismo primario (HPTP) (adenoma de paratiroides superior izquierdo), y su hermano había sido diagnosticado de HPTP sin criterios quirúrgicos.

Cuando es remitida a nuestro centro, en 2013, la paciente permanece asintomática y el macroprolactinoma está resuelto; en la resonancia magnética nuclear (RMN) se observa una silla turca parcialmente vacía, con un remanente hipofisario, que imposibilita suspender el tratamiento con agonistas dopaminérgicos.

En la exploración física la paciente presentaba fenotipo normal, con un peso 64 kg, talla 170 cm, índice de masa corporal (IMC) 22,14 kg/m², tensión arterial 130/90 mmHg, 72 latidos por minuto, y 30,4 % masa grasa. No se palpaba bocio ni nódulos a nivel tiroideo, ni tampoco se objetivaba galactorrea a la presión.

Se realizó una reevaluación del metabolismo calcio-fósforo: hormona paratiroidea (PTH) 100 pg/mL (límite normal [LN] 11-80), vitamina D 35 ng/mL (LN > 30), Ca 9,42 mg/dL (LN 8,5-10,5), P 2,23 mg/dL (LN 2,5-4,9), excreción de calcio en orina de 24 h (ECa) 249 mg (LN 50-250); y, posteriormente, una gammagrafía de paratiroides, en la que se describía un adenoma *versus* hiperplasia superior derecha, por lo que se diagnosticó HPTP normocalcémico, y no un déficit de vitamina D.

Existen distintos genes que predisponen a adenomas hipofisarios hereditarios: AIP, CDKN1B, MEN1, PRKAR1; y HPTP hereditario: CaSR, CDKN1B, HRPT2, MEN1, RET.³

En primer lugar, se solicitó estudio genético para MEN1 porque fue la sospecha inicial, pero se obtuvo resultado negativo: se analizó la región codificante completa, lo que permite detectar cambios de aminoácido, pequeñas deleciones e inserciones, así como variantes en las regiones de unión intrón-exón que potencialmente afectan al proceso de *splicing* con una sensibilidad cercana al 99 %.

Al no identificarse mutación en el gen de la menina, se solicitó estudio genético para MEN4 (CDKN1B), que resultó negativo. También se analizó el gen AIP, ya que el macroprolactinoma se había diagnosticado a una edad muy temprana, pero igualmente fue negativo. Como posibilidad más remota -y siguiendo las guías clínicas- se solicitó estudio para el gen HRPT2 (o CDC73), que da lugar al síndrome hiperparatiroidismo-tumor mandibular, que también resultó negativo.

Finalmente, se concluyó que se trataba de un MEN1 con mutación negativa, y se procedió a la búsqueda de tumores asociados a MEN1, entre ellos, los tumores enteropancreáticos.

Las cifras elevadas de gastrina (1 211 pg/mL, LN 25-115) estarían justificadas por la gastritis atrófica que presentaba la paciente (hipergastrinemia secundaria), hallazgo que se ve respaldado por las cifras normales de cromogranina A (4,8 nmol/L, LN < 6), por lo cual, no está justificado realizar en estos casos *test* de estimulación con secretina.⁴

En cuanto al despistaje de otros tumores enteropancreáticos que se pueden asociar, se solicitaron también niveles de glucosa plasmática e insulina (que fueron normales), sin solicitar glucagón, polipéptido pancreático ni péptido intestinal vasoactivo (VIP), pues no presentaba clínica sugestiva.

La prevalencia de MEN1 es aproximadamente 2 por 100 000 personas; la incidencia se estima 1-18 %, 16-38 % y < 3 % en pacientes con adenomas paratiroides, gastrinomas y adenomas hipofisarios, respectivamente.⁵ El diagnóstico de MEN1 se puede establecer por uno de estos tres criterios: 1) MEN1 clínico, un paciente con 2 o más tumores asociados a MEN1; 2) MEN1 familiar, un paciente con un tumor asociado a MEN1 y un familiar de primer grado con MEN1; y 3) MEN1 genético, un individuo con mutación positiva para MEN1, pero sin manifestaciones clínicas ni bioquímicas.^{6,7}

El caso índice presentaba un MEN1 clínico, por lo cual estaba justificado solicitar el estudio genético. Aproximadamente el 5-25 % de los pacientes con MEN1 pueden no tener mutaciones en el gen; este tipo de pacientes pueden representar fenocopias, o tener mutaciones que afecten a otros genes. El término fenocopia se define como "el desarrollo de manifestaciones de una enfermedad que normalmente se asocian con mutaciones de un gen en particular, pero en su lugar se deben a otra etiología".⁸ Estas se han objetivado hasta en 5-10 % de familias con MEN1. Pueden ocurrir en el contexto de un MEN familiar, en el que un paciente con un tumor asociado a MEN1 no tiene la mutación familiar, o bien en el contexto de un MEN clínico. En este último supuesto, como sería el caso descrito, se ha demostrado que hay otros genes implicados: 1) CDC73 (parafibromina), que se asocia al síndrome tumor mandibular-hiperparatiroidismo; 2) CaSR (hipercalcemia hipocalciúrica familiar [HHF]); 3) AIP (adenomas hipofisarios familiares y esporádicos [FIPA]); y 4) CDKN1B (MEN4). Según los hallazgos clínicos del caso en cuestión, se solicitará estudio genético secuencial.

Se contemplaron todas estas posibilidades, el MEN4 (gen CDKN1B), mutaciones en el gen AIP,⁹ y como posibilidad más remota, se estudió del gen HRPT2 o CDC73, un gen de supresión tumoral localizado en el cromosoma 1, que codifica para la parafibromina, la cual regula la expresión génica e inhibe la proliferación celular, con un papel central en la patogénesis molecular del cáncer de paratiroides.¹⁰ Mutaciones inactivadoras en el gen HRPT2 son responsables de un hiperparatiroidismo familiar de herencia autosómica dominante denominado síndrome del tumor mandibular-hiperparatiroidismo, el cual asocia a fibromas osificantes de mandíbula, lesiones renales quísticas y neoplásicas, tumores uterinos y neoplasia de paratiroides.

Dada la presencia de HPTP en el caso índice, su madre y su hermano, no hay que olvidar que el hiperparatiroidismo es el rasgo clínico más frecuente de MEN1, y se presenta a una edad relativamente joven; sin embargo, no debería sorprender el hecho de identificar hiperparatiroidismo en pequeñas familias con MEN1 precoz u oculto, particularmente en aquellas con un número desproporcionado de miembros jóvenes. El llamado hiperparatiroidismo aislado familiar (HAF), es un trastorno autosómico dominante, que comprende el 1 % de los casos de HPTP. Varios análisis de ligamiento han identificado una región sugerente de vinculación con esta entidad en el cromosoma 2 (una región de 1,7 Mb en el cromosoma 2p 13.3-14), que concluyen que el gen causante del HAF se encontraría en este intervalo, si bien aún no ha sido identificado.^{11,12} La mutación probable de genes no descubiertos podrían ser responsables de este grupo de pacientes.

En pacientes con MEN1 clínico sin mutación identificada, está indicado el despistaje de otros tumores asociados a MEN1. De los tumores enteropancreáticos, los gastrinomas son los que más frecuentemente se asocian (hasta en 40 %).

En conclusión, el MEN1 es una enfermedad poco frecuente, en la que en ocasiones llegar al diagnóstico no es tan simple como obtener un estudio genético positivo; en casos de mutaciones no identificadas se deben considerar otras posibles enfermedades o fenocopias. Establecer el diagnóstico final de MEN1, con mutación no identificada o negativa, es importante, ya que en este tipo de pacientes y familiares de primer grado se recomienda vigilancia y despistaje sobre la posible aparición de tumores asociados a MEN1, como si tuvieran la mutación positiva, lo que en último término condicionará el pronóstico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) and type 4 (MEN4). *Mol Cell Endocrinol.* 2014; 386(1-2): 2-15.
2. 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(9): 2990-3011.
3. Lee M, Pellegata NS. Multiple Endocrine Neoplasia Type 4. *Front Horm Res.* 2013; 41: 63-78.
4. Hirschowitz BI, Worthington J, Mohnen J, Haber M. Chromogranin A in patients with acid hypersecretion and/or hypergastrinaemia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007; 26(6): 869-78.

5. Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1. In: De Groot L, Jameson JL, eds. *Endocrinology*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2010. p. 2719-41.
6. Lemos MC, Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): analysis of 1336 mutations reported in the first decade following identification of the gene. *Hum Mutat*. 2008;29:22-32.
7. Newey PJ, Thakker RV. Role of multiple endocrine neoplasia type 1 mutational analysis in clinical practice. *Endocr Pract*. 2011;17(suppl 3):8-17.
8. Turner JJ, Christie PT, Pearce SH, Turnpenny PD, Thakker RV. Diagnostic challenges due to phenocopies: lessons from multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *Hum Mutat*. 2010;31:E1089-E1110.
9. Fajardo-Montañana C, Daly AF, Riesgo Suárez P, Gómez Vela J, Tichomirowa MA, Cámara-Gómez R, et al. Mutaciones de AIP en adenomas hipofisarios familiares y esporádicos. *Endocrinol Nutr*. 2009;56(7):369-77.
10. Carpten JD, Robbins CM, Villablanca A, Forsberg L, Presciuttini S, Bailey-Wilson J, et al. HRPT2, encoding parafibromin, is mutated in hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome. *Nat Genet*. 2002;32(4):676-80.
11. Simonds WF, James-Newton LA, Agarwal SK, Yang B, Skarulis MC, Hendy GN, et al. Familial isolated hyperparathyroidism: clinical and genetic characteristics of 36 kindreds. *Medicine*. 2002;81(1):1-26.
12. Warner JV, Nyholt DR, Busfield F, Epstein M, Burgess J, Stranks S, et al. Familial isolated hyperparathyroidism is linked to a 1.7 Mb region on chromosome 2p13.3-14. *J Med Genet*. 2006;43(3):e12.

Recibido: 11 de diciembre de 2015.

Aprobado: 1º de marzo de 2016.

María Merino Viveros. Hospital Universitario de Getafe. Carretera de Toledo km 12 500 (28905). Madrid, España. Correo electrónico: maria.merino84@gmail.com