



Trastornos que afectan a múltiples órganos endocrinos

ORIENTACIÓN MIR

Es importante recordar las enfermedades asociadas a la neoplasia endocrina múltiple tipo 1 y tipo 2 y al síndrome poliglandular autoinmunitario tipo 1 y tipo 2.

9.1. Neoplasias endocrinas múltiples

Neoplasia endocrina múltiple tipo 1

Los síndromes de neoplasia endocrina múltiple (MEN) se caracterizan por la aparición de tumores que involucran a dos o más glándulas endocrinas dentro de un mismo paciente.

El **MEN-1 o síndrome de Wermer (Tabla 1)** tiene como manifestaciones clínicas típicas el hiperparatiroidismo primario, los tumores neuroendocrinos enteropancreáticos y los adenomas hipofisarios (tumor de las 3 “p”: paratiroides, páncreas y pituitaria). Se debe a la presencia de una **mutación inactivadora que afecta al gen MEN1 situado en el cromosoma 11q13**, que es un gen supresor de tumores. La enfermedad se hereda con carácter **autosómico dominante** ya que, aunque precisa una segunda mutación a nivel somático para que aparezca el tumor, tiene una alta penetrancia.

El hiperparatiroidismo primario es la manifestación clínica más frecuente, con una penetrancia prácticamente del 100% antes de la cuarta-quinta décadas de la vida. Sus características bioquímicas son las mismas que en el hiperparatiroidismo primario esporádico, pero este caso **se debe habitualmente a la presencia de hiperplasia de paratiroides o adenomas múltiples**.

La segunda manifestación más frecuente (70%) son los tumores neuroendocrinos enteropancreáticos, siendo **los no funcionantes los más frecuentes**. En el caso de hipersecreción, el gastrinoma es el más común (véase el **Capítulo 10**) (**MIR 16-17, 91**).

El 40% de los pacientes presentará tumores hipofisarios, habitualmente multicéntricos, lo que dificulta su tratamiento quirúrgico. **El tumor hipofisario más frecuentemente asociado es el prolactinoma, seguido del productor de GH**.

Otras manifestaciones asociadas a la enfermedad son los tumores carcinoides (timo), los tumores cutáneos (angiofibromas y collagenomas) y los adenomas suprarrenales no funcionantes.

El estudio genético de MEN-1 está indicado en las siguientes situaciones:

- **Paciente con criterios clínicos de MEN-1: al menos dos de los tres tumores más frecuentes** (paratiroides, neuroendocrino enteropancreáticos o hipofisarios).
- **Pacientes con sospecha de MEN-1:**
 - **Adenoma paratiroideo antes de los 30 años de edad.**
 - **Enfermedad paratiroidea multiglandular.**

- **Hiperparatiroidismo primario recurrente.**
- **Gastrinoma o tumores neuroendocrinos enteropancreáticos múltiples a cualquier edad.**
- **Presencia de 2 tumores no clásicos asociados al MEN-1.**
- **Familiares de primer grado de un paciente con mutación MEN-1 conocida.**
- **Se recomienda cribado bioquímico y radiológico para todos los portadores genéticos de mutación MEN1 a partir de los 5 años.**

Recuerda

El hiperparatiroidismo primario asociado a MEN-1 se debe habitualmente a la presencia de hiperplasia o adenomas múltiples. El hiperparatiroidismo primario esporádico se debe habitualmente a la presencia de un adenoma aislado.

Manifestaciones endocrinas	Manifestaciones no endocrinas
<ol style="list-style-type: none"> 1. Hiperplasia/adenoma paratiroideo (90%) 2. Tumor neuroendocrino enteropancreático (70%): <ul style="list-style-type: none"> - Gastrinomas (40%) - Polipéptido pancreático (20%) - Insulinoma (10%) - Otros más raros (vipoma, glucagonoma, etc.) 3. Tumores hipofisarios (40%): <ul style="list-style-type: none"> - Prolactina (20%) - Acromegalia (5%) - Combinado de prolactina y GH (5%) - No secretor (5%) - Otros (TSH, etc.) 4. Adenomas suprarrenales no funcionantes 5. Tumores carcinoides (timo) 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Angiofibromas faciales (85%) 2. Collagenomas (70%) 3. Lipomas (30%) 4. Cáncer de mama

Tabla 1. Asociaciones en el MEN-1 (MIR 13-14, 95; MIR 10-11, 73)

Casi todos los sujetos que heredan la mutación asociada a MEN-1 presentarán afectación en, al menos, uno de los órganos citados y la mayoría precisará cirugía sobre dos o más glándulas endocrinas a lo largo de su vida. En el hiperparatiroidismo primario del MEN (tipo 1 y tipo 2) nunca está indicada la cirugía mínimamente invasiva, siendo las técnicas quirúrgicas de elección la paratiroidectomía subtotal + timectomía (evitar el riesgo de carcinoma tímico asociado a MEN-1) o la paratiroidectomía total con implante en el antebrazo de una glándula paratiroides. El tratamiento de los tumores de los islotes del páncreas y de los tumores hipofisarios no difiere del habitual (véanse los **Capítulos 02 y 10**).

Recientemente se ha descrito que un pequeño número de pacientes que presentan tumores que forman parte del MEN-1 con estudio genético negativo y en los que coexisten otras manifestaciones clínicas (angiomiolipoma

renal) pueden asociar mutaciones en el gen *CDKN1B* (inhibidor de ciclina dependiente de cinasa) y se ha denominado **MEN-4**.

Neoplasia endocrina múltiple tipo 2

El **MEN-2** se caracteriza clínicamente por la presencia de carcinoma medular de tiroides (CMT) y feocromocitoma. Se puede subdividir en:

- **MEN-2A.** Existen cuatro variantes:
 - **MEN2A clásico:** 100% desarrollarán CMT, 50% presentarán feocromocitomas y un 30 % HPP.
 - **MEN2A asociado a liquen cutáneo amiloideótico.**
 - **MEN2A asociado a enfermedad de Hirschprung,** produciendo megacolon.
 - **CMT familiar,** siendo el carcinoma medular su única manifestación.
- **MEN-2B** (también conocido como **MEN-3**). CMT, feocromocitoma, neuromas mucosos, ganglioneuromatosis intestinal (> 95%) y rasgos marfanoides (Tabla 2).

El *locus* de las cuatro variantes del MEN-2 se ha localizado en el cromosoma 10 (*protooncogen RET*). El estudio genético está indicado en todos los familiares de primer grado de un paciente con una mutación conocida en el *protooncogen RET*, ya que un resultado positivo implicará la realización de una tiroidectomía profiláctica (MIR 12-13, 63; MIR 10-11, 160).

Síndrome	Características
MEN-2A	
MEN2A clásico	<ul style="list-style-type: none"> • CMT 100% • FEO 50% • HPP 30%
MEN 2A asociado a liquen cutáneo amiloideótico	Aparición erupción interescapular papulosa
MEN 2A asociado a enf. Hirschprung	Aparición de megacolon
CMT familiar	Más de 10 portadores genéticos en la familia, descartado FEO e HPP
MEN2B	
	<ul style="list-style-type: none"> • CMT agresivo • FEO • Nunca HPP • Fenotipo característico: neuromas mucosos, hábito marfanoides

Tabla 2. Asociaciones en MEN-2

Existen diferentes mutaciones del gen *RET* que conllevan distinto comportamiento clínico del CMT, lo que se traduce en diferentes recomendaciones a la hora de hacer tiroidectomía total profiláctica. Así, con la mutación **M918T**, de riesgo muy elevado, la tiroidectomía se debería realizar antes de los 6 meses de vida, pudiendo esperar a los 5 años de edad en el resto de los casos.

A. MEN tipo 2A (síndrome de Sipple)

El CMT es la manifestación más frecuente (100%), suele aparecer en la infancia y comienza como hiperplasia de células C.

El feocromocitoma se presenta aproximadamente en el 50% de los pacientes con MEN-2A. Tiene dos características diferenciales del feocromocitoma esporádico: con frecuencia es bilateral (un tercio de los casos) y produce mayor cantidad de adrenalina que de noradrenalina. La malignidad (< 10%) y la localización extraadrenal son poco frecuentes.

El hiperparatiroidismo primario (habitualmente por hiperplasia de paratiroides, al igual que en el MEN-1) aparece en el 10% de los pacientes con MEN-2A.

B. MEN tipo 2B (o MEN-3)

El CMT del MEN-2B tiene un comportamiento más agresivo que en el MEN-2A y puede haber producido metástasis antes del año de edad. Los neuromas de las mucosas constituyen el rasgo más característico (punta de la lengua, párpados y tubo digestivo) y deben diferenciarse de los neurofibromas de la neurofibromatosis (Figura 1).



Figura 1. Neurofibroma cutáneo en neurofibromatosis tipo 1

Recuerda

Cuando coexisten CMT y feocromocitoma, primero se realiza la intervención quirúrgica del feocromocitoma.

9.2. Otros trastornos neoplásicos con afectación endocrina

Aparte de las neoplasias endocrinas múltiples, existen otros trastornos neoplásicos que pueden mostrar afectación endocrina múltiple (Tabla 3).

9.3. Síndromes poliglandulares autoinmunitarios

Los síndromes poliglandulares autoinmunitarios (SPA) se definen por la coexistencia de, al menos, dos enfermedades autoinmunitarias que afectan a glándulas endocrinas. Son poco frecuentes y para su diagnóstico requieren la presencia de dos de las tres manifestaciones clínicas típicas, aunque en el estudio de los familiares afectados sólo se requiere una de ellas.

El **SPA tipo 1** es una enfermedad muy infrecuente que se hereda con carácter autosómico recesivo (gen *AIRE*, cromosoma 21). Se diagnostica generalmente durante la primera década de la vida por una tríada clínica típica de: candidiasis mucocutánea de repetición (70-80%), hipoparatiroidismo (80-85%) e insuficiencia suprarrenal (60-70%). Aunque más raramente que en el SPA tipo 2 puede aparecer DM (< 20%) y enfermedad tiroidea autoinmunitaria (10%). El 60% de las mujeres desarrolla un hipogonadismo autoinmunitario, mientras que sólo lo hace el 15% de los varones. Para su diagnóstico deben existir al menos dos condiciones patológicas.

El **SPA tipo 2** o síndrome de Schmidt se asocia con los haplotipos HLA DR3/DR4, pero también se han comunicado patrones de herencia autosómica dominante, autosómica recesiva y poligénica asociada a otros genes. Es más frecuente en mujeres (relación 3:1). La insuficiencia suprarrenal primaria es la manifestación clínica definitoria. La DM tipo 1 (50%) y la enfermedad tiroidea autoinmunitaria (70%) aparecen frecuentemente. El hipoparatiroidismo

	Síndrome de McCune-Albright	Von Hippel-Lindau	Complejo de Carney	Enfermedad de Cowden
Herencia	Mutación somática no hereditaria con activación constitutiva de proteína G de membrana	<ul style="list-style-type: none">Gen VHLAutosómica dominante	Autosómica dominante	Autosómica dominante
Características clínicas	<ul style="list-style-type: none">Manchas café con lecheDisplasia fibrosa polioestóticaPubertad precozHipertiroidismoAcromegaliaSíndrome de Cushing adrenalPérdida renal de fósforo	<div>SNC:<ul style="list-style-type: none">Hemangioblastomas retinianos (60%)Tumores del saco endolinfático (10%)Hemangioblastomas cerebrospinales (70%)<div>Visceral:<ul style="list-style-type: none">Carcinoma de células renales o quistes (60%)Feocromocitoma (20%)Quistes pancreáticos o tumores neuroendocrinos pancreáticos (70%)Cistoadenoma de epidídimo (60% varones)</div></div>	<ul style="list-style-type: none">Lesiones cutáneas pigmentadas (75%)Mixoma cardíaco (50%)Hiperplasia adrenal micronodular bilateral pigmentada (25%)Tumor de células de Sertoli (25% de los varones)Acromegalia (10%)Nódulos y cáncer diferenciado de tiroides (5%)	<div>Lesiones mucocutáneas:<ul style="list-style-type: none">TricolemomasQueratosis acralLesiones papulomatosas<div>Neoplasias asociadas y otras características:<ul style="list-style-type: none">Cáncer de mamaCáncer diferenciado de tiroides (especialmente folicular)MacrocefaliaGangliocitoma displásico de cerebeloCarcinoma de endometrio</div></div>

Tabla 3. Otros trastornos neoplásicos con afectación endocrina

dismo es menos habitual que en el SPA tipo 1 y aparece en la edad adulta. Otras asociaciones son la enfermedad celíaca (3%), la anemia perniciosa (13%) y la *miastenia gravis* (Tabla 4).

SPA 1	<ul style="list-style-type: none">Candidiasis mucocutánea de repeticiónHipoparatiroidismoAdrenalitis autoinmunitariaOtros: hipogonadismo, alopecia areata, hipotiroidismo, malabsorción, hepatitis crónica activa, vitíligo, anemia perniciosa...
SPA 2 o síndrome de Schmidt	<ul style="list-style-type: none">Insuficiencia suprarrenal primaria autoinmunitariaEnfermedad tiroidea autoinmunitariaDM tipo 1Otros: hipogonadismo, <i>miastenia gravis</i>, vitíligo, alopecia areata, anemia perniciosa, enfermedad celíaca...

Tabla 4. Asociación de enfermedades en los síndromes poliglandulares autoinmunitarios

El **síndrome IPEX** se produce en varones con enteropatía autoinmune, eccema y enfermedades autoinmunes como DM1 en más del 50% de los casos. Estos pacientes son portadores de mutaciones en el gen FOXP3, ligadas al cromosoma X.

Ideas
Clave

- ✓ El MEN tipo 1 se hereda de forma autosómica dominante, aunque precisa una segunda mutación a nivel somático, debido a su alta penetrancia. De las distintas manifestaciones clínicas, la más frecuente es el hiperparatiroidismo primario causado, generalmente, por hiperplasia paratiroidea o a adenomas múltiples. Le siguen en frecuencia los tumores neuroendocrinos enteropancreáticos y los tumores hipofisarios.
- ✓ El MEN tipo 2 se hereda de forma autosómica dominante debido a la existencia de una mutación en el protooncogén RET. La manifestación clínica más frecuente del MEN-2A es el carcinoma medular de tiroides, pudiendo asociarse tanto a feocromocitoma como a hiperparatiroidismo primario. El MEN-2B (o MEN-3) se caracteriza por la existencia de

Algunos autores utilizan el término **SPA tipo 3** para hablar de un cuadro clínico similar al SPA tipo 2 pero sin insuficiencia suprarrenal.

Recuerda

El SPA tipo 1 se diagnostica en la infancia y son típicas la candidiasis mucocutánea de repetición y el hipoparatiroidismo. El SPA tipo 2 se diagnostica en adultos y el hipoparatiroidismo es poco frecuente.

Preguntas
MIR

MIR 16-17, 91
MIR 13-14, 95
MIR 12-13, 63
MIR 10-11, 73, 160

- carcinoma medular de tiroides, feocromocitoma, neuromas mucosos y hábito marfanoide.
- ✓ El síndrome poliglandular autoinmunitario tipo 1 presenta una herencia autosómica recesiva y se distingue por la asociación de candidiasis mucocutánea de repetición, hipoparatiroidismo e insuficiencia suprarrenal primaria y autoinmunitaria.
 - ✓ El síndrome poliglandular autoinmunitario tipo 2 se caracteriza por la existencia de insuficiencia suprarrenal primaria autoinmunitaria, enfermedad tiroidea autoinmunitaria y DM tipo 1; es de naturaleza familiar, pero no presenta una herencia mendeliana (probablemente influyan ciertos alelos del HLA y varios tipos de genes).

Casos Clínicos

Paciente de 45 años derivado a Endocrinología desde consulta de Dermatología por presentar episodios sin desencadenante claro de 6 meses de evolución consistente en la aparición brusca de palidez cutánea, sudoración profusa, palpitaciones, dolor precordial opresivo y nerviosismo, autolimitados de aproximadamente 15 minutos de duración. Ante los estigmas cutáneos que presenta (imagen), ¿qué enfermedad endocrina se debe descartar?

- 1) Hipertiroidismo 1.º
- 2) Tumor carcinoide.
- 3) Feocromocitoma.
- 4) Hiperaldosteronismo 1.º

RC: 3

