

¿NEM tipo 1 o una simple asociación entre dos adenomas hiperfuncionantes?

Virginia Quevedo, María J. Soutelo, Gabriel Faraj, Rubén J. Lutfi
Servicio de Endocrinología, Hospital Churruca, Buenos Aires

Glánd Tir Paratir 2009; (18): 28-32

Resumen

La Neoplasia Endócrina Múltiple de tipo 1 se caracteriza por la afección tumoral de las glándulas paratiroideas, enteropancreáticas e hipófisis. Hasta un 40%, se asocia a tumores adrenocorticales, pero solo el 2% es funcional.

Se presenta el caso de una paciente que consulta a nuestro servicio en el año 1986, a los 40 años, por síntomas de Hipotiroidismo haciéndose el diagnóstico de Tiroiditis de Hashimoto; en 1989, presenta signos y síntomas de hipercortisolismo, hallándose luego de realizar estudios un adenoma suprarrenal productor de cortisol que se extrajo quirúrgicamente, con remisión clínica. Años más tarde, durante un estudio por lumbalgia, se realiza un laboratorio del metabolismo fosfocálcico donde se encuentra un patrón compatible con Hiperparatiroidismo primario con centellograma sestamibi con Tecnecio⁹⁹ que muestra un adenoma paratiroideo que requirió extirpación quirúrgica. La prevalencia de patología tiroidea en la población general es alta, por lo que la asociación del desorden tiroideo en la Neoplasia Endócrina Múltiple tipo 1 sería accidental.

Presentamos entonces, un caso de Tiroiditis autoinmune y una asociación atípica entre Síndrome de Cushing por adenoma suprarrenal e Hiperparatiroidismo por adenoma paratiroideo que podría corresponder a una forma muy infrecuente de Neoplasia Endócrina Múltiple tipo 1.

Palabras clave: Neoplasia Endócrina Múltiple

Summary

NEM TYPE 1 OR A SIMPLE ASSOCIATION BETWEEN TWO HIPERFUNCTIONING ADENOMAS?

Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 is characterized by appearance of tumours in parathyroid, enteropancreatic glands and hypophysis. As much as 40% of cases may be associated with adrenocortical tumours; only 2% being functional, though.

We present the case of a female patient who came to our service in 1986, being 40 by then, and presented hypothyroidism symptoms. Hashimoto's thyroiditis was diagnosed.

By 1989 she presented signs and symptoms of hypercortisolism. After studies were performed, a left-suprarenal-cortisol-producing adenoma was found, which was surgically removed; remission of symptoms was observed.

Some years afterwards, in occasion of a clinical study due to lumbago, a laboratory analysis of phosphocalcic metabolism was performed, finding a pattern compatible with that of primary hyperparathyroidism. Tc99m-sestamibi scan showed a parathyroid adenoma which was surgically excised. Due to high prevalence of thyroid pathology in general population, the association with Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 might be fortuitous.

We present the case of a patient with autoimmune thyroiditis and an atypical association between Cushing syndrome due to suprarenal adenoma, and hiperparatiroidismo due to parathyroid adenoma, which might correspond to an infrequent form of Multiple Endocrine Neoplasia Type 1.

Keywords: Multiple Endocrine Neoplasia

Recibido para publicación: 22/05/09

Aceptado: 07/07/09

Correspondencia: Virginia Quevedo Martin.

Uspallata 3400, C.P. C1437JCP, Capital Federal (Argentina)

011-49094140

viquiq@hotmail.com

Introducción

Existen síndromes con afección poliglandular que, a su vez, pueden ser hiperfuncionantes o hipofuncionantes.

Entre el grupo de síndromes poliglandulares hipofuncionantes podemos encontrar los síndromes poliglandulares autoinmunes tipo 1 y tipo 2; mientras que entre los hiperfuncionantes se encuentran las neoplasias endócrinas múltiples (NEM1 y NEM2) que presentan hiperplasia o adenomas de las glándulas afectadas. El NEM1 se caracteriza por presentar afección de paratiroides, tumores hipofisarios y enteropancreáticos. También se ha descrito la asociación con otros tumores tanto de origen *endócrino* como *no-endócrinos* como el tumor carcinoide, de la corteza suprarrenal, feocromocitomas, tumores tiroideos y angiofibroma facial, lipomas, colagenomas, leiomomas y ependimomas respectivamente.

En este caso queremos presentar una asociación atípica, que no se encuentra en la bibliografía, entre tiroiditis autoinmune, Síndrome

de Cushing por adenoma suprarrenal e hiperparatiroidismo por adenoma paratiroideo.

Caso clínico

Paciente femenina de 40 años de edad que consulta a nuestro servicio en el año 1986 por bocio difuso de 40 gramos y manifestaciones clínicas compatibles con hipotiroidismo; los dosajes hormonales realizados mostraron: TSH: 15,4 mU/ml (VR: 0,5-5) T₄L: 0,90 µg/dl (VR: 0,86-2) Anticuerpos anti fracción microsomal (hemaglutinación) positivos 1/1600 (VR: hasta 1/50) por lo que se interpreta como Hipotiroidismo por Tiroiditis de Hashimoto iniciando tratamiento sustitutivo con levotiroxina.

En el año 1989 presenta hipertensión arterial, obesidad central, giba dorsal y estrías rojas mayores a un centímetro en la región de abdomen. Se realiza evaluación por probable hipercortisolismo hallando 17 cetoesteroides y 17 hidrocorticoides urinarios elevados al igual que el cortisol plasmático basal con ACTH inhibida (Tabla 1).

Tabla 1. Estudios bioquímicos que confirman hipercortisolismo primario

	Prequirúrgico			Postquirúrgico	
	basal	Dexa 1 mg	Dexa 8 mg	basal	Dexa 1 mg
17 cetoesteroides neutros urinarios					
Vr: 2,5-7,5 mg/24 hs	15,50	16,10	17	6,60	-
17 hidroxiesteroideos urinarios					
Vr: 3-8 mg/24 hs	14,90	15,20	16,40	4,23	-
Cortisol basal					
Vr: 5-25 µg/l	30	31	35	12	2
ACTH (Vr: hasta 60 pg/ml)	<7	-	-	-	-

Dexa 1mg: Prueba de supresión con 1 mg de dexametasona

Dexa 8 mg: Prueba de supresión con 8 mg

Vr: valor de referencia

Se realizaron pruebas con 1 mg de dexametasona, que confirmó hipercortisolismo, y 8 mg de dexametasona sin lograr inhibición del eje, confirmando hipercortisolismo independiente de ACTH. Luego del diagnóstico bioquímico se realizó una ecografía abdominal que mostró una imagen hipoeecóica sólida de 31 x 30 mm en la glándula suprarrenal izquierda y la tomografía mostró una imagen sólida de 30 x 30 mm de diámetro sospechosa de adenoma.

Se realizó suprarrenalectomía izquierda (Foto 1). La anatomía patológica informó un adenoma suprarrenal con zonas fasciculadas y reticulares con áreas oncocíticas. La paciente presentó remisión clínica, requirió tratamiento sustitutivo con hidrocortisona por un año hasta recuperar una adecuada regulación del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal.

En el año 1995, a los 49 años, en una radiografía de columna lumbar, realizada por lumbalgia se observó osteopenia grado II-III, a pesar de continuar con ciclos menstruales regulares. Se realizó densitometría ósea que confirmó osteopenia en columna lumbar (L2-L4 0,932 gr/cm² 76% para igual edad y sexo Z-score: -2,22) en los estudios del metabolismo fosfocálcico se encontró un laboratorio compatible con hiperparatiroidismo primario (Tabla 2); se realiza-

ron, entonces, centellogramas con sustracción talio/tecnecio y sestamibi con tecnecio⁹⁹ a tiempos largos, ambos mostraron un tumor único hiperfuncionante en paratiroides superior derecha. Se realizó la excéresis de la glándula con diagnóstico anatomopatológico de adenoma paratiroideo oxifílico único. Con posterior normalización del metabolismo fosfocálcico.

Actualmente la paciente se encuentra eutiroides en tratamiento con levotiroxina y continúa con sus controles periódicos. Anualmente realiza laboratorio con calcemia, PTH, glucemia en ayunas, prolactina e IGF-1.

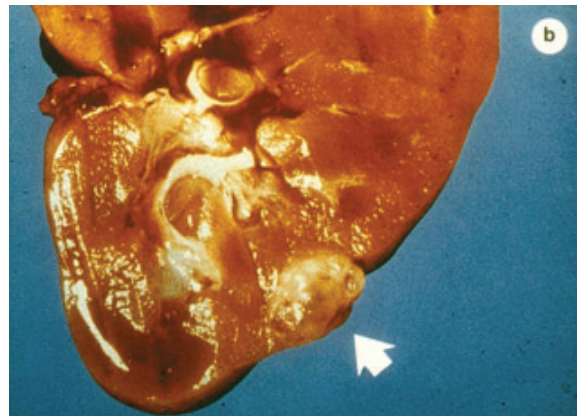


Foto 1. Pieza quirúrgica de adrenal izquierda, donde se observa adenoma de corteza adrenal.

Tabla 2. Estudios de laboratorio que confirman hiperparatiroidismo primario.

Fecha	Noviembre /95	Enero /96	Mayo /96
Calcemia (Vr: 8-10,5 mg/dl)	11,62	11,4	11,3
Calciuria (Vr:50-250 mg/24 hs)	296	301	400
Fofatemia (Vr: 2-5 mg/dl)	2	2,3	2,1
Fosfaturia (Vr: 340-1000 mg/24 hs)	528	950	856
Calcio iónico (Vr: 4,1-4,85 mg/dl)	-	5,41	5,38
PTH intacta (Vr: 12-72 pg/ml)	-	260	150
Fosfatasa alcalina (Vr: 65-306 UI/l)	219	301	316
Hidroxiprolina (Vr: 25-77 mg/24 hs)	50	65	67

Vr: valores de referencia.

Discusión

El NEM 1 es un síndrome familiar que se transmite de forma autosómica dominante, con una penetrancia mayor al 95% y sin diferencia de sexo. Se caracteriza por neoplasias de paratiroides (90-95%) enteropancreáticas (30-80%) e hipófisis anterior (15-50%). Los pacientes pueden presentar solo una o diversas asociaciones, e incluso, hasta en un 40%, se asocian a tumores adrenocorticales que generalmente son no funcionantes hallándose asociado a hipercortisolismo de manera infrecuente (<2%)¹⁻³, lipomas, o carcinoides en un 14%^{1,3}. Sin embargo, algunos pacientes no llegan a desarrollar los tres tumores durante su vida, por lo que la definición de NEM 1 es la aparición de al menos dos de los tres tumores característicos³, para lo cual nuestro caso no cumple dichos criterios representando así, una asociación extremadamente atípica de un probable NEM 1 que aún no llegó a manifestarse por completo, o simplemente una asociación atípica multiglandular.

La fracción de NEM 1 en pacientes con hiperparatiroidismo primario es entre 1-5% y tomando como base la incidencia de hiperparatiroidismo, la prevalencia de NEM 1 es de 0,15 a 0,3 por 1000 en la población general³.

El gen causante del NEM 1 está ubicado en el cromosoma 11q13. Este gen es un gen supresor y codifica para una proteína llamada Menina. Se encuentra en el núcleo y se une al ADN actuando en la regulación de la transcripción o replicación del ADN, aunque su función exacta aún no se conoce. El 80% de las mutaciones son inactivantes del gen supresor causando ausencia o disminución de la proteína, pero no se ha hallado hasta el momento, correlación entre las manifestaciones clínicas y el tipo de mutación^{3,4}.

El desarrollo de los tumores en el NEM 1 se describe con la teoría de los dos golpes. En un portador que presenta un alelo mutado no funcional, solo desarrollaría el tumor después de la inactivación del otro alelo, lo cual permitiría la proliferación clonal³.

La mutación de Menina también se ha involucrado en la aparición de tumores esporádicos⁴ Bhuiyan y col⁵ hallaron mutaciones de Menina tanto en adenomas como en hiperpla-

sias paratiroides esporádicas. Un 30-40% de los pacientes con NEM 1 tienen adenomas o hiperplasia suprarrenal bilateral, en tanto que el cáncer suprarrenal se halló en muy pocos pacientes⁵.

En una serie de 6 pacientes con clínica de NEM 1 y lesiones suprarrenales, solamente un paciente con cáncer presentó pérdida del carácter heterocigota en el cromosoma 11q13^{6,7}.

La enfermedad tiroidea se ha descrito en un 25% de los pacientes con NEM tipo1 sin embargo la prevalencia de patología tiroidea en la población general es alta, lo que sugiere que la asociación del desorden tiroideo en el NEM tipo1 es accidental y no significativa.

Se concluye que por las características clínicas la paciente descrita podría tener una variante muy poco frecuente de NEM tipo 1, y el estudio genético ayudaría a confirmar el diagnóstico, lamentablemente no contamos con ese recurso en nuestro país, y como ya lo mencionamos previamente, también es posible hallar mutaciones de Menina en tumores esporádicos por lo que quizás tampoco sería definitivo, y aunque no presenta antecedentes familiares de la patología que aumenten las sospechas, no podemos descartar que presente en el futuro alguna otra hiperfunción glandular por lo que permanece en control clínico, ya que solo esto definirá su diagnóstico.

Bibliografía

1. Teh BT, Kytola S, Farnebo F, Bergman L, Wong F, Weber G, Hayward N and Larsson C. Mutation analysis of the MEN 1 gene in multiple endocrine neoplasia type 1, familial acromegaly and familial isolated hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2621-2626.
2. Shinnya M, Shigehiko O, Toshihisa S, Montonobu Y, Fumito K, Hironobu S. A case of aldosterone-producing adrenocortical adenoma associated with preclinical Cushing syndrome and hypersecretion of parathyroid hormone. *Endocr Journal* 2001; 48: 103-111.
3. Grzegorz P, Jerzy C, Andrzej W. Multiple endocrine neoplasia type 1. *European Journal of Internal Medicine* 2008; 19: 99-103.
4. Thakker RV. Editorial: Multiple endocrine neoplasia- Syndromes of the twentieth century. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2617-2620.
5. Bhuiyan MMR, Sato M, Murao K, Imachi H, Namihira H, and Takahara J. Expression of Menin in the

- parathyroid tumors. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 2615-2619.
6. Schulte KM, Menguel M, Heinze M, Simon D, Scheuring S, Kohrer K, and Roher H. Complete sequencing and messenger ribonucleic acid expression analysis of the MEN 1 gene in adrenal cancer. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 441-448.
 7. Gortz B, Roth J, Speel EJ et al. MEN 1 gene mutation analysis of sporadic adrenocortical lesions. Int. J Cancer 1999; 80: 373-379.