



# UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE, TRATAMIENTO Y  
ACTUALIZACIÓN EN PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

NARVAEZ ABAD JORGE LUIS  
MÉDICO

MACHALA  
2024



# UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE, TRATAMIENTO Y  
ACTUALIZACIÓN EN PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

NARVAEZ ABAD JORGE LUIS  
MÉDICO

MACHALA  
2024



# UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

EXAMEN COMPLEXIVO

NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE, TRATAMIENTO Y ACTUALIZACIÓN EN  
PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

NARVAEZ ABAD JORGE LUIS  
MÉDICO

ESPINOZA GUAMAN PEDRO SEBASTIAN

MACHALA, 03 DE JULIO DE 2024

MACHALA  
03 de julio de 2024

# Neoplasia endocrina múltiple, tratamiento y actualización en pruebas complementarias

*por* Jorge Luis Narvaez Abad

---

**Fecha de entrega:** 21-jun-2024 05:28p.m. (UTC-0500)

**Identificador de la entrega:** 2406467375

**Nombre del archivo:** izaci\_n\_en\_pruebas\_complementarias.\_Jorge\_Luis\_Narvaez\_Abad.docx (325.07K)

**Total de palabras:** 4404

**Total de caracteres:** 26357

## CLÁUSULA DE CESIÓN DE DERECHO DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO DIGITAL INSTITUCIONAL

El que suscribe, NARVAEZ ABAD JORGE LUIS, en calidad de autor del siguiente trabajo escrito titulado Neoplasia endocrina múltiple, tratamiento y actualización en pruebas complementarias, otorga a la Universidad Técnica de Machala, de forma gratuita y no exclusiva, los derechos de reproducción, distribución y comunicación pública de la obra, que constituye un trabajo de autoría propia, sobre la cual tiene potestad para otorgar los derechos contenidos en esta licencia.

El autor declara que el contenido que se publicará es de carácter académico y se enmarca en las disposiciones definidas por la Universidad Técnica de Machala.

Se autoriza a transformar la obra, únicamente cuando sea necesario, y a realizar las adaptaciones pertinentes para permitir su preservación, distribución y publicación en el Repositorio Digital Institucional de la Universidad Técnica de Machala.

El autor como garante de la autoría de la obra y en relación a la misma, declara que la universidad se encuentra libre de todo tipo de responsabilidad sobre el contenido de la obra y que asume la responsabilidad frente a cualquier reclamo o demanda por parte de terceros de manera exclusiva.

Aceptando esta licencia, se cede a la Universidad Técnica de Machala el derecho exclusivo de archivar, reproducir, convertir, comunicar y/o distribuir la obra mundialmente en formato electrónico y digital a través de su Repositorio Digital Institucional, siempre y cuando no se lo haga para obtener beneficio económico.

Machala, 03 de julio de 2024



NARVAEZ ABAD JORGE LUIS  
1106014580

## INDICE

RESUMEN .....	4
ABSTRACT.....	5
INTRODUCCIÓN.....	6
DESARROLLO .....	7
Neoplasia Múltiple Endocrina .....	7
Neoplasia Endocrina Múltiple Tipo 1 .....	7
Criterios Diagnósticos.....	8
Pruebas de ADN .....	8
Tumores de Paratiroides .....	9
Tumores Neuroendocrinos Enteropancreáticos.....	10
Tumores de la hipófisis.....	12
Neoplasia Endocrina Múltiple Tipo 2 .....	13
Pruebas genéticas .....	14
Carcinoma medular de tiroides .....	14
Feocromocitoma .....	15
Hiperparatiroidismo primario .....	16
Neoplasia endocrina múltiple tipo 4 .....	17
CONCLUSIÓN.....	18
BIBLIOGRAFÍA.....	19

## RESUMEN

**Introducción:** Es un grupo de trastornos heterogéneos que afectan a dos o más glándulas endocrinas cuya presentación clínica está relacionada con una sobreproducción de hormonas. El estudio de los pacientes debe realizarse sistemáticamente con el fin de obtener opciones de tratamiento adecuado que mejoren el pronóstico del paciente.

**Objetivo:** Describir los métodos de diagnóstico y tratamiento de las neoplasias endocrinas múltiples más comunes mediante la revisión bibliográfica actualizada para brindar una mejor atención en salud. **Metodología:** Se realizó un estudio descriptivo a través de la revisión bibliográfica de revistas indexadas LILACS y PubMed. Se seleccionó artículos publicados en un periodo comprendido entre 2019 y 2024 que aborden específicamente el diagnóstico y tratamiento de la neoplasia endocrina múltiple. **Conclusiones:** Se concluye que el cribado temprano, la detección y el tratamiento precoz es esencial para un mejor pronóstico del paciente, en el caso de la neoplasia endocrina múltiple tipo 1 y 2 existen pautas establecidas en lo que corresponde al diagnóstico, tratamiento y seguimiento. La neoplasia endocrina múltiple tipo 4 debido a los limitados datos del número de casos no han permitido el desarrollo de pautas para la evaluación y su tratamiento.

**Palabras clave:** Neoplasia endocrina múltiple, neoplasia neuroendocrina, diagnóstico, tratamiento

## ABSTRACT

**Introduction:** It is a group of heterogeneous disorders that affect two or more endocrine glands whose clinical presentation is related to an overproduction of hormones. The study of patients must be carried out systematically in order to obtain appropriate treatment options that improve the patient's prognoses. **Objective:** Describe the methods of diagnosis and treatment of the most common multiple endocrine neoplasias through an updated bibliographic review to provide better health care. **Methodology:** A descriptive study was carried out through a bibliographic review of indexed journals LILACS and PubMed. Articles published in a period between 2019 and 2024 that specifically address the diagnosis and treatment of multiple endocrine neoplasia were selected. **Conclusions:** It is concluded that early screening, detection and early treatment is essential for a better patient prognosis. In the case of multiple endocrine neoplasia type 1 and 2 there are established guidelines regarding diagnosis, treatment and follow-up. Multiple endocrine neoplasia type 4 due to limited data on the number of cases have not allowed the development of guidelines for evaluation and treatment.

**Keywords:** Multiple endocrine neoplasia, neuroendocrine neoplasia, diagnosis, treatment

## INTRODUCCIÓN

La neoplasia endocrina múltiple describe un grupo de trastornos heterogéneos que afectan a dos o más glándulas endocrinas cuya presentación clínica está relacionada con una sobreproducción de hormonas. El tratamiento depende de la ubicación de la neoplasia, riesgo de recurrencia o malignidad, hormona producida y morbilidad quirúrgica(1,2).

Comprenden un grupo de cuatro trastornos reconocidos, MEN1 cuya prevalencia estimada es de 1:30.000 en la población en general, MEN2A tiene una prevalencia de 1 en 25.000 personas está comprendido por carcinoma medular de tiroides, feocromocitoma e hiperparatiroidismo. MEN2B su prevalencia aproximada es de 0,2 por cada 100.000 habitantes(1). MEN4 su incidencia y prevalencia son inciertas debido a la existencia de pocos casos(3).

A pesar de los avances que se han producido respecto al diagnóstico y tratamiento de los tumores MEN1, la esperanza de vida de estos pacientes sigue siendo reducida debido al desarrollo de tumores neuroendocrinos metastásicos, con una edad de muerte de 55-60 años. Las últimas revisiones recomiendan un enfoque basado en la vigilancia intensiva de pacientes asintomáticos a partir de los 5 años en caso de MEN1 y a partir de 3 años en el caso del paciente MEN2(4).

Para el diagnóstico y tratamiento de neoplasia múltiple tipo 4 no existen recomendaciones formales por lo cual los autores recomiendan seguir un régimen similar al MEN1(1). La vigilancia de los pacientes se realiza a partir de los 25 años de edad, hay informes en donde indican una penetrancia más baja en este tipo de neoplasias con una edad media de aparición de un primer tumor endocrino a la edad de 43 años(5).

## DESARROLLO

### **Neoplasia Múltiple Endocrina**

Neoplasia endocrina múltiple se caracteriza por la aparición de 2 o más neoplasias de glándulas endocrinas, suelen presentarse como trastornos autosómicos dominantes, pero pueden existir casos esporádicos. Las manifestaciones clínicas dependen del tipo de tumor y hormona producida. Las pruebas genéticas permiten un diagnóstico temprano y de pacientes portadores asintomáticos(6). Existen 4 tipos de neoplasias endocrinas múltiples; MEN1, MEN2A, MEN2B, MEN4(1).

### **Neoplasia Endocrina Múltiple Tipo 1**

Es un síndrome tumoral endocrino poco frecuente de alta penetrancia producido por la alteración de una proteína supresora de tumores denominada menina, su prevalencia estimada es de 1 en 20.000 y entre 1 en 40.000(7). Aproximadamente un 90% de los casos es heredado en forma autosómica dominante mientras que un 10% como resultado de una mutación de novo(8). La penetrancia relacionada con la edad a los 20 años supera el 50%, mientras que a los 40 años el 95%(9).

Se caracteriza por la presencia de hiperplasia glandular y neoplasias benignas o malignas en dos o más glándulas principalmente en la paratiroides, hipófisis anterior y páncreas endocrino. El hiperparatiroidismo se encuentra en un 90% de los casos, tumor neuroendocrino del páncreas en un 60% y adenomas hipofisarios en un 40% de los casos(8). Otros tumores menos comunes endocrinos incluyen tumor carcinoide del timo, bronquial, tumores gástricos tipo enterocromafin y tumores adrenocorticales. Las manifestaciones no endocrinas incluyen neoplasias del sistema nervioso central, lipomas, angiofibromas, colagenomas y leiomiomas(4).

### ***Criterios Diagnósticos***

El diagnóstico se puede realizar mediante criterios clínicos, genéticos y/o familiares. Según las guías de práctica clínica más recientes se puede diagnosticar a un paciente de neoplasia múltiple endocrina si cumplen una de 3 condiciones: Clínico, en donde existe la presencia de dos tumores endocrinos asociados a MEN1 es decir adenoma de paratiroides, tumor enteropancreático y adenoma hipofisiario. Familiar, cuando un paciente presenta un tumor asociado a MEN1 y tiene un familiar de primer grado con MEN1. Genético, la identificación de una mutación de la línea germinal MEN1 en un paciente asintomático sin anomalías bioquímicas o de imagen que indiquen la formación de tumor(10).

Se recomienda realizar estudios clínicos y bioquímicos anualmente a partir de los 5 años de edad en niños que tengan riesgo de neoplasia endocrina múltiple tipo 1 y estudios de imagen periódicas del páncreas y la hipófisis a partir de los 10 años(11).

### ***Pruebas de ADN***

Las pautas clínicas actuales indican que se deben realizar pruebas de ADN para MEN1: a todos los pacientes que cumplen con criterios de diagnóstico clínico o familiar para MEN1. Así mismo a todos los pacientes con hiperparatiroidismo primario menores de 30 años, pacientes menores de 40 años con múltiples adenomas paratiroides sincrónicos o adenomas paratiroides recurrentes. Pacientes con neoplasias neuroendocrinas productoras de gastrina, con múltiples tumores neuroendocrinos pancreáticos. Aquellos que tengan dos criterios menores de diagnóstico es decir la existencia de adenomas suprarrenales, tumores neuroendocrinos broncopulmonares, tímicos y gástricos. Paciente con presencia de un tumor relacionado con Neoplasia múltiple endocrina tipo 1 con antecedentes familiares de tumores relacionados con MEN1(4,7).

Las pruebas deben realizarse en la primera década de vida, antes de los 5 años de edad de manera que se pueda prevenir una morbilidad significativa y mortalidad(10). Cabe

destacar que las mutaciones de neoplasia múltiple endocrina tipo 1 no se detectan en un 5-25% de los casos, sin embargo, cumplen con los criterios clínicos. Dichos casos pueden representar fenocopias, deleciones parciales de los genes o mutaciones en regiones no traducidas(1).

### ***Tumores de Paratiroides***

Las manifestaciones clínicas en adenomas e hiperplasia de paratiroides pueden un cuadro clínico clásico que incluyen poliuria, polidipsia, urolitiasis, disminución de la densidad ósea que puede producir fracturas patológicas, molestias gastrointestinales como náuseas, dolor abdominal, estreñimiento. Los síntomas inespecíficos incluyen fatiga, molestias musculoesqueléticas, síntomas neuropsiquiátricos como ansiedad, depresión, alteraciones del sueño(7).

En el hiperparatiroidismo primario implica la medición de calcio sérico y hormona paratiroidea, los niveles de calcio serio están elevados en el contexto de una vitamina D normal mientras que la hormona paratiroidea esta elevada o dentro de los limites normales superiores. También puede haber un hiperparatiroidismo normocalcémico en el cual los niveles de calcio sérico se encuentran normales y paratohormona elevada o dentro de los limites normales superiores. Se recomienda realizar nivel de calcio en orina de 24 horas para descartar hipercalcemia hipocalciuria familiar benigna. El cribado se recomienda realizar a los 8 años de edad(12).

Los pacientes con MEN1 diagnosticados con hiperparatiroidismo primario se realiza absorciometria de rayos X de energía dual con el objetivo de evaluar la densidad mineral ósea, ecografía renal junto con una orina de 24 horas para evaluar el riesgo de urolitiasis(7).

El tratamiento definitivo que se aplica es la resección quirúrgica, la elección de una paratiroidectomía subtotal o total sigue siendo un tema de debate. La paratiroidectomía total

con trasplante de antebrazo está asociado con una menor probabilidad de hiperparatiroidismo persistente, sin embargo, existe riesgo de hipoparatiroidismo de un 22-36% mientras que con paratiroidectomía subtotal el riesgo es de un 10%. Después de la paratiroidectomía la densidad mineral ósea mejora, pero es recomendable medicamentos antirresortivos óseos para tratar casos de osteoporosis resistente(8). Cuando la cirugía esta contraindicada o hay un fracaso se pueden utilizar calcimiméticos como el cinacalcet para controlar la hipercalcemia, cuando requiera aumentar la densidad mineral ósea puede utilizar bifosfonados o denosumab(13).

### ***Tumores Neuroendocrinos Enteropancreáticos***

Gastrinoma produce síndrome de Zollinger-Ellison, ulcera péptica, epigastralgia, diarrea. Glucagonoma: Hiperglucemia, eritema migratorio necrolítico, caquexia(14). Los vipomas se presentan con la triada clásica diarrea de tipo acuosa, hipopotasemia y aclorhidria o hipoclorhidria(15). El somatostatina causa diabetes mellitus, diarrea esteatorrea y colelitiasis. Los insulinomas provocan signos y síntomas relacionados con la hipoglicemia tanto síntomas adrenérgicos como taquicardia, temblores, palidez y síntomas neuroglucopénicos como cambios de estado mental e irritabilidad(7).

El diagnóstico se establece si la gastrina sérica en ayunas es más de 10 veces de lo normal con un Ph inferior o igual a 2, cuando la gastrina es menor a 10 veces de lo normal con un Ph bajo se requiere pruebas adicionales como la prueba de provocación de la secretina o una medición de la producción de ácido basal(16).

Un insulinoma se diagnostica con un ayuno de 72 en el cual se miden los niveles glicemia, insulina, proinsulina y péptido C. Los niveles de insulina sérica se encuentran superior a 5mUI/L, la proinsulina es superior a 20 nmol/l, el nivel de péptido C es mayor a 0.6ng/ml, la proporción de insulina a péptido c será inferior a 1.0(12).

El diagnóstico de vipoma se realiza mediante la medición del péptido intestinal vasoactivo en ayunas el cual se encuentra aumentado junto con un exceso de volumen de heces > 800ml/día(10). En el glucagonoma los niveles de glucagón se encuentran elevados >500pg/ml, los niveles de somatostatina se encuentran elevados en el somatostinoma(8,17).

Para la localización de las neoplasias y una posible metástasis se utilizan diversas modalidades como ecografía transabdominal, tomografía computarizada, angiografía por resonancia magnética, PET con 68<sup>a</sup>-DOTATOC y exploración con octreotida. Para la detección de tumores pancreoduodenales se utiliza la ecografía endoscópica, múltiples estudios han informado la superioridad en comparación con la gammagrafía de receptores de somatostatina y tomografía computarizada(8).

El paciente con gastrinoma debido a la producción excesiva de ácido clorhídrico es obligatorio el uso de los inhibidores de la bomba de protones a dosis altas. Los análogos de la somatostatina como octreotide y lanreotida inhiben la secreción del péptido intestinal vasoactivo en el vipoma, el octeotride se usa en dosis de 50 a 100 mcg via subcutánea cada 8 horas se ajusta según sea necesario para controlar los síntomas. Pacientes refractarios a los análogos de la somatostatina se utilizan glucocorticoides(7,18).

Las guías para neoplasia endocrina múltiple recomiendan la realización de cirugía cuando el tamaño de la neoplasia sea superior a 1cm así mismo hay estudios que recomiendan la cirugía cuando este tenga un tamaño de 20mm o más. Cuando exista un crecimiento rápido del tumor se puede considerar la cirugía. El manejo quirúrgico puede causar algunas complicaciones como diabetes mellitus, síndrome de dumping temprano, esteatorrea(8).

### ***Tumores de la hipófisis***

El adenoma pituitario las manifestaciones clínicas son cefalea, defectos en el campo visual e hipopituitarismo, hipogonadismo, en las mujeres manifestaciones como amenorrea y galactorrea, en los hombres pérdida de libido y disfunción eréctil, acromegalia, síndrome de Cushing relacionado con tumor de ACTH, hipertiroidismo cuando hay presencia de un tumor secretor de TSH(14).

La evaluación bioquímica dependerá de las manifestaciones clínicas presentes, se realizará el estudio bioquímico de la prolactina en caso de sospecha de un prolactinoma. IGF-1 y hormona de crecimiento durante la prueba de tolerancia oral a la glucosa cuando se sospeche un somatotropinoma. Manifestaciones clínicas de un paciente sugestivas de un síndrome de Cushing es necesario medir los niveles de cortisol salival nocturno, prueba de dexametasona de 1mg durante la noche, cortisol libre en orina de 24 hora y ACTH(12). TSH y T4 libre en caso de sospecha de un tumor secretor de TSH(14).

La evaluación bioquímica conduce al diagnóstico de síndromes producidos por el exceso de hormonas mientras que la resonancia magnética nuclear es el estudio de imagen de elección utilizado para el diagnosticar un tumor de la hipófisis(4).

El tratamiento médico puede ser adecuado en algunos casos como, por ejemplo, la primera línea de tratamiento cuando se trata de un prolactinoma es el uso de agonistas de la dopamina como cabergolina o bromocriptina, tumores productores de GH se utiliza octreotide y lanreotida. Varios estudios han demostrado que los tumores de la adenohipófisis en MEN1 son más agresivos y es probable que no respondan de manera adecuada al tratamiento médico por lo que se requerirá con mayor frecuencia un manejo quirúrgico(4,8).

El manejo quirúrgico mediante adenomectomía transfenoidal selectiva es el tratamiento de primera línea de la mayoría de las neoplasias, se realizará en tumores grandes que compriman el nervio óptico, tumores mayores a 1cm y tumores que no respondan al tratamiento médico. Otra modalidad de tratamiento es la radioterapia que se reserva para aquellas neoplasias residuales irresecables(1,8).

### **Neoplasia Endocrina Múltiple Tipo 2**

Es un síndrome raro de tumor neuroendocrino hereditario autosómico dominante, caracterizado por la formación de tumores benignos y malignos en múltiples órganos endocrinos. Este tipo de neoplasia es producido por mutaciones de la línea germinal del protooncogén RET en el cromosoma 10. Esta caracterizado por carcinoma, hiperparatiroidismo alteraciones extraendocrinas. El MEN2 se divide en dos fenotipos MEN2A y MEN2B(19).

MEN2A tiene una prevalencia de 1 en 25.000 personas está comprendido por carcinoma medular de tiroides, feocromocitoma e hiperparatiroidismo. MEN2B su prevalencia aproximada es de 0,2 por cada 100.000 habitantes(1). MEN2A es el más común y comprende un 80% de los casos de neoplasia endocrina múltiple tipo 2 mientras que MEN2B es un subtipo más agresivo(20).

Los dos subtipos de MEN2 tienen en común de compartir el mismo defecto genético y cuadro clínico común, sin embargo, presentan manifestaciones clínicas específicas y un curso de la enfermedad específico. En ambos subtipos se presenta la formación de tumores multicéntricos en tiroides y glándulas suprarrenales. Existen variedades clínicas de MEN2A entre ellas amiloidosis por liquen cutáneo, enfermedad de hirshsprung y carcinoma medular de tiroides. En los pacientes con MEN2B se observa un fenotipo clínico caracterizado por rasgos faciales típicos, neuromas mucosos de la lengua, labios, párpados, deformidades

musculoesqueléticas como en habito marfanoide, laxitud de las articulaciones y extremidades arqueadas(1).

### ***Pruebas genéticas***

Se emplean para la detección y diagnóstico de un tipo específico de mutación, las cuales se las puede clasificar según el tipo de riesgo. Las indicaciones para realizar pruebas genéticas de mutación RET son; presencia de criterios clínicos para diagnóstico de MEN2A o carcinoma medular de tiroides familiar, se confirma o sospecha de un diagnóstico de MEN2B, cualquier carcinoma medular de tiroides, paraganglioma o feocromocitoma, antecedentes familiares con una mutación conocida(1,21).

Según la guía de la Asociación Estadounidense de Tiroides clasifica a los pacientes en tres grupos según su fenotipo. Mayor riesgo, portadores clásicos de neoplasia endocrina múltiple tipo 2B – M918T. Alto riesgo pacientes con mutaciones del codón RET C634 y la mutación del codón RET A883F. Riesgo moderado en la que se incluye a pacientes con carcinoma medular de tiroides hereditario y mutaciones a nivel del codón RET distintas de M918T, C634 y A883F. Estas categorías de riesgo están basadas en la agresividad del carcinoma medular de tiroides y se usa para determinar la edad o momento adecuado para realizar la cirugía de tiroides profiláctica(19).

### ***Carcinoma medular de tiroides***

Es una de las manifestaciones más comunes de MEN2 con una penetrancia de un 100% y comúnmente es la primera manifestación que presentan los pacientes con neoplasia endocrina múltiple tipo 2. Este tipo de neoplasia es causado por una hiperplasia de células C parafoliculares las cuales producen calcitonina. Casi el 100% de los pacientes MEN2 desarrollaran carcinoma medular de tiroides principalmente en las primeras etapas de vida con una incidencia mayor en la tercera década de vida. En mayor frecuencia esta neoplasia se presenta como un nódulo tiroideo solitario y/o linfadenopatía cervical(21).

Pacientes pediátricos con resultados positivos para mutación de alto riesgo se debe realizar un seguimiento a los 3 años de edad mientras que para los pacientes pediátricos conmutaciones de riesgo moderado el seguimiento comenzara a los 5 años de edad. Las pruebas incluirán un examen físico anual, ultrasonido de cuello, concentración de calcitonina sérica(21). La concentración de calcitonina sérica superior a 500pg/ml puede sugerir metástasis fuera del cuello principalmente en pulmones o hígado(20,21).

La tiroidectomía es la única cura para el carcinoma medular de tiroides, se puede planificar como una tiroidectomía profiláctica el cual se realiza en edades tempranas. Debido a que existe un crecimiento multifocal y bilateral del carcinoma medular de Tiroides familiar se debe realizar una tiroidectomía total(22).

Según la directriz de la Asociación Estadounidense de Tiroides los pacientes que se ubiquen en la categoría de mayor riesgo se deberá realizar una tiroidectomía total dentro del primer año de vida, pacientes pediátricos con alto riesgo se realizara la tiroidectomía total antes de los 5 años a antes si los valores de la calcitonina se encuentran elevados. Pacientes con riesgo moderado a partir de los 5 años deberán ser examinados cada 6-12 meses y se realizara una tiroidectomía total cuando los niveles de calcitonina se eleven o una cirugía profiláctica antes de los 5 años de edad(19).

### ***Feocromocitoma***

Es una neoplasia que secreta catecolaminas y están presentes en el 50% de los pacientes con MEN2, casi siempre son benignos y tienden a tener una mayor incidencia de enfermedad bilateral, multifocal y extraadrenal. Se presentan en la segunda y 4 década de vida. Las variantes patogénicas de codones de protooncogén RET que han sido identificadas en mayor frecuencia son los codones 634 y 928, en estos a menudo se presenta la enfermedad bilateral. El cuadro clínico común es hipertensión, palpitaciones, cefalea y diaforesis(20).

Para el diagnóstico de feocromocitoma la prueba más sensible es la medición de las concentraciones de metanefrinas plasmáticas y urinarias. Cuando los estudios de laboratorio indicativos de una feocromocitoma, es necesario la realización de exámenes de imagen como tomografía computarizada o resonancia magnética están indicadas. La tomografía computarizada tiene una alta sensibilidad de 93-100% para detectar neoplasia intraadrenales mayores a 5mm(19,23).

La adrenalectomía bilateral se recomienda en aquellos pacientes que tienen enfermedad bilateral o si hay feocromocitoma unilateral pero que tenga antecedentes familiares de un tumor agresivo bilateral. Pacientes con feocromocitoma unilateral se recomienda adrenalectomía unilateral(21).

### ***Hiperparatiroidismo primario***

El hiperparatiroidismo primario está presente de un 10-25% en los pacientes con neoplasia endocrina múltiple tipo 2A, esta entidad no va a estar asociada a MEN2B. La mayoría de los pacientes son asintomáticos 56-88% en el momento del diagnóstico. El cuadro clínico hipotiroidismo primario suele ser inespecífico como estreñimiento, depresión, náuseas, anorexia y poliuria(19,21).

Los estudios de laboratorio incluyen detección de niveles de calcio serio corregido por los niveles de albumina, si estos están elevados se determinan los niveles de hormona paratiroidea. El examen bioquímico anual debe comenzar a la edad de 11 años en pacientes en la categoría de alto riesgo y a los 16 años en pacientes ubicados en la categoría de riesgo moderado. La paratiroidectomia profiláctica en pacientes que son asintomáticos no se recomienda ya que esta enfermedad MEN2A suele ser leve. La paratiroidectomia se utiliza cuando la enfermedad es clínicamente evidente y progresiva(21).

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

Este tipo de neoplasia se informó por primera vez en el año del 2006 por lo cual se tiene datos limitados debido al pequeño número de informe de casos(1). Las manifestaciones clínicas incluyen hiperparatiroidismo primario, adenomas hipofisarios y neoplasias gastroenteropancreaticas(24).

El diagnostico se establece identificando mutaciones de la línea germinal en CDK1B mediante pruebas genéticas moleculares. El hiperparatiroidismo se desarrolla hasta en un 80-90% en paciente con neoplasia endocrina múltiple tipo 4, seguido de adenomas de la hipófisis que afectan a 1/3 de los pacientes notificados hasta la fecha. Los tumores neuroendocrinos pancreáticos tienen una penetrancia disminuida en comparación con neoplasia endocrina múltiple tipo 1, actualmente no existen recomendaciones formales para la detección y tratamiento de MEN4, los autores seguir un régimen similar a la neoplasia endocrina múltiple tipo 1(1).

Las recomendaciones para el MEN4 incluyen referencia al endocrinólogo con experiencia en MEN, evaluación de manifestaciones clínicas para una aproximación diagnóstica. Exámenes de laboratorio como calcio sérico, PTH, vitamina D, calcio en orina de 24horas en caso de un hiperparatiroidismo primario. En el caso de un adenoma hipofisario pruebas guiadas por sospecha clínica como ACTH, cortisol, IGF, prolactina, resonancia magnética de la hipófisis. Tumores neuroendocrinos, exámenes de imagen abdominales como tomografía o resonancia magnética(5).

## CONCLUSIÓN

Se concluye que las pruebas bioquímicas permiten el diagnóstico del síndrome producido por exceso de hormonas, en la neoplasia endocrina múltiple tipo 1 las pruebas genéticas permiten diferenciarla del tipo 4, el tratamiento definitivo es la resección quirúrgica en tumores mayores a 1cm.

El cribado temprano, la detección y el tratamiento precoz es esencial para un mejor pronóstico del paciente, en el caso de la neoplasia endocrina múltiple tipo 1 y 2 existen pautas establecidas en lo que corresponde al diagnóstico, tratamiento y seguimiento. La neoplasia endocrina múltiple tipo 4 debido a los limitados datos del número de casos no han permitido el desarrollo de pautas para la evaluación y su tratamiento por lo cual se sigue un régimen de diagnóstico y tratamiento similar a la neoplasia endocrina múltiple tipo 1.

Las pruebas bioquímicas y de imagen son importantes para el diagnóstico de MEN, así mismo las pruebas genéticas de acuerdo a los criterios establecidos, han permitido clasificar el riesgo de las neoplasias endocrinas múltiples tipo 2 y con ello determinar la edad o el momento adecuado para la realización de la tiroidectomía y con ello mejorar la morbimortalidad del paciente.

## BIBLIOGRAFÍA

1. McDonnell Jane, Gild Matti, Clifton Roderick, Robinson Bruce. Multiple endocrine neoplasia: an update. *Intern Med J.* 2019;49(8):954–61. DOI: 10.1111/imj.14394
2. Pascual E, Araujo M, Ortiz AE, Escobar H. Tumores neuroendocrinos. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado.* 2020;13(18):1019–28. DOI: 10.1016/j.med.2020.10.004
3. Ahmed Fahad, Majeed Muhammad, Kirresh Omar. Multiple Endocrine Neoplasias Type 4 [Internet]. *StatPearls* 2023 [cited 2024 Jun 18]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33760487/>
4. Kamilaris Crystal, Stratakis Constantine. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1): An Update and the Significance of Early Genetic and Clinical Diagnosis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10. DOI: 10.3389/fendo.2019.00339
5. Brock Pamela, Kirschner Lawrence. Multiple Endocrine Neoplasia Type 4. *GeneReviews* [Internet]. 2023 [cited 2024 Jun 17]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37733893/>
6. Hu Xuefang, Guan Jian, Wang Yangdi, Shi Siya, Song Chenyu, Li Z-Ping, et al. A narrative review of multiple endocrine neoplasia syndromes: genetics, clinical features, imaging findings, and diagnosis. *Ann Transl Med.* 2021;9(11):944–944. DOI: 10.21037/atm-21-1165
7. Pieterman Carolina, Van Leeuwaarde Rachel, Van den Broek Medard, Van Nesselrooij Bernadette, Valk Gerlof. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. *Endotext* [Internet]. Dartmouth del Sur; 2021 [cited 2024 Jun 18]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29465925/>
8. Singh G, Mulji Neelam, Jialal Ishwarlal. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. *StatPearls* [Internet]. 2023 [cited 2024 Jun 18]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30725665/>
9. Brandi Maria, Agarwal Sunita, Perrier Nancy, Lines Kate, Valk Gerlof, Thakker Rajesh. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1: Latest Insights. *Endocr Rev.* 2021;42(2):133–70. DOI: 10.1210/edrev/bnaa031
10. Niederle Bruno, Selberherr Andreas, Bartsch DK, Brandi ML, Doherty GM, Falconi M, et al. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 and the Pancreas: Diagnosis and Treatment of Functioning and Non-Functioning Pancreatic and Duodenal Neuroendocrine Neoplasia within the MEN1 Syndrome – An International Consensus Statement. *Neuroendocrinology.* 2021;111(7):609–30. DOI: 10.1159/000511791
11. Newey Paul, Newell John. MEN1 Surveillance Guidelines: Time to (Re)Think? *J Endocr Soc.* 2022;6(2). DOI: 10.1210/jendso/bvac001
12. Thompson R, Landry CS. Multiple endocrine neoplasia 1: a broad overview. *Ther Adv Chronic Dis.* 2021;12. DOI: 10.1177/20406223211035288

13. Bilezikian JP, Khan AA, Silverberg SJ, Fuleihan GE-H, Marcocci C, Minisola S, et al. Evaluation and Management of Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement and Guidelines from the Fifth International Workshop. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2020;37(11):2293–314. DOI: 10.1002/jbmr.4677
14. Al-Salameh A, Cadiot G, Calender A, Goudet P, Chanson P. Clinical aspects of multiple endocrine neoplasia type 1. *Nat Rev Endocrinol. Nature Research*; 2021;17(4):207–24. DOI: 10.1038/s41574-021-00468-3
15. Ramamoorthy B, Nilubol N. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 Syndrome Pancreatic Neuroendocrine Tumor Genotype/Phenotype. *Surg Oncol Clin N Am*. 2023;32(2):315–25. DOI: 10.1016/j.soc.2022.10.008
16. Cingam SR, Botejue M, Hoilat GJ, Karanchi H. Gastrinoma [Internet]. *StatPearls StatPearls*; 2024 [cited 2024 Jun 13]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28722872/>
17. Elangovan A, Mathias PM, Zulfiqar H. Somatostatinoma. *StatPearls [Internet]. StatPearls*; 2023 [cited 2024 Jun 13]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31869077/>
18. Sandhu S, Jialal I. ViPoma. *StatPearls [Internet]. StatPearls* ; 2023 [cited 2024 Jun 16]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29939520/>
19. Van Treijen Mark, de Vries Lisa, Hertog D, Vriens Menno, Verrijn Stuart Annemarie, Van Nesselrooij Bernadette, et al. Multiple Endocrine Neoplasia Type 2. *Endotext [Internet]*. 2022 [cited 2024 Jun 16]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29465928/>
20. Saravana-Bawan B, Pasternak J. Multiple endocrine neoplasia 2: an overview. *Ther Adv Chronic Dis*. 2022;13. DOI: 10.1177/20406223221079246
21. Yasir M, Mulji Neelam, Kasi A. Multiple Endocrine Neoplasias Type 2. *StatPearls [Internet]*. 2023 [cited 2024 Jun 16]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30085596/>
22. Mathiesen JS, Effraimidis G, Rossing M, Rasmussen ÅK, Hojbjerg L, Bastholt L, et al. Multiple endocrine neoplasia type 2: A review. *Semin Cancer Biol*. 2022;79:163–79. DOI: 10.1016/j.semcancer.2021.03.035
23. Ungureanu S, Şipitco N, Alexa Z, Gonța V, Bujac M, Parnov M, et al. MEN 2A syndrome – Multiple endocrine neoplasia with autosomal dominant transmission. *Int J Surg Case Rep*. 2020;73:141–5. DOI: 10.1016/j.ijscr.2020.07.015
24. de Herder WW, Hofland J. Multiple Endocrine Neoplasia Type 4. *Endotext [Internet]*. 2022 [cited 2024 Jun 17]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK578575/>