

11213



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
"DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ"
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

NEOPLASIA ENDOCRINA MULTIPLE TIPO 1 EN
PACIENTES OPERADOS DE
HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGIA

P R E S E N T A :

DRA. MARIA ALEXANDRA VALVERDE FLORES



IMSS

MEXICO, D.F.

2005

m. 346156



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas

Tesis Digitales

Restricciones de uso

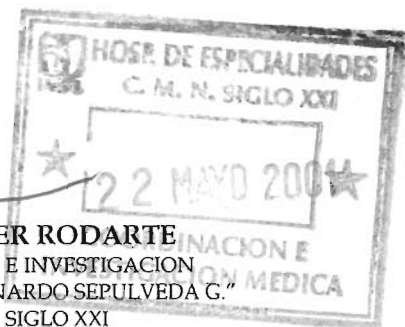
DERECHOS RESERVADOS ©

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.


DR. NIELS HANSEN WACHER RODARTE
JEFE DE LA DIVISION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPULVEDA G."
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI




DR. MOISES MERCADO ATRI
JEFE DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA
TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIDAD EN ENDOCRINOLOGIA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPULVEDA G."
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI


DRA. VICTORIA MENDOZA ZUBIETA
MEDICO DE BASE DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA
ASESORA DE TESIS
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPULVEDA G."
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI


DRA. ANA LAURA ESPINOSA DE LOS MONTEROS SANCHEZ
MEDICO DE BASE DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA
CO-ASESORA DE TESIS
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPULVEDA G."
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

DEDICATORIA

A mis padres, dedico este triunfo con amor, ustedes me enseñaron los verdaderos valores de la vida, gracias por lo que son y por todo lo que generosamente dieron de si para mi formación.

A mi hija Andrea Alexandra, mi tesoro más preciado, tú eres mi razón de ser y mi motivación para alcanzar las metas que más anhelo.

A mi esposo Guillermo Enrique, compañero y apoyo constante en este arduo camino, con ilusión forjamos este sueño que hoy junto a ti se hace realidad.

A mi familia y en especial a mi hermana Sonnia María, tu apoyo incondicional fue una base fundamental para culminar esta meta.

A las amistades que encontré durante mi residencia, en especial a la Dra. Ruth González y Dr. Arturo Saldaña, con quienes compartimos los momentos de preocupación, cansancio pero sobretodo de alegría haciendo más llevadera la dura jornada.

AGRADECIMIENTO

A Dios, mi fortaleza, protección y guía.

A mis maestros, profesionales nobles que generosamente compartieron sus conocimientos y contribuyeron a mi formación profesional.

Un reconocimiento especial al Dr. Moisés Mercado Atri y al Dr. José Halabe Ch., verdaderos ejemplos de responsabilidad, entrega y excelencia como médicos y profesores.

A mis asesoras de tesis Dra. Victoria Mendoza Zubieta y Dra. Ana Laura Espinosa de los Monteros Sánchez, por su apoyo y guía para la realización de este trabajo, por ser un ejemplo como mujeres profesionales.

A los pacientes, fuente inagotable de conocimientos y experiencia.

A México y a su gente por acogerme y permitirme escribir este capítulo de mi vida en este hermoso país

INDICE

	Pág.
I. ANTECEDENTES	6
A. GENERALIDADES	6
1. Hiperparatiroidismo Primario	6
2. Neoplasia endocrina múltiple	9
3. Neoplasia endocrina múltiple tipo I	10
a) Antecedentes Históricos	11
b) Epidemiología	11
c) Manifestaciones clínicas	11
d) Genética	17
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.	19
A. Justificación	19
B. Objetivos	20
III. MATERIALES Y METODOS	21
A. Descripción del estudio	21
B. Tipo de estudio	21
C. Universo de trabajo	21
D. Selección de pacientes	22
E. Consideraciones éticas	22
IV. RESULTADOS	23
V. DISCUSION	25
VI. CONCLUSIONES	27
VII. TABLAS Y GRAFICAS DE RESULTADOS	28
VIII. BIBLIOGRAFÍA	31

I. ANTECEDENTES

A. GENERALIDADES

1.- HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

La causa más común de hipercalcemia en pacientes no hospitalizados es el hiperparatiroidismo primario (HPTP). (1)

El HPTP es causado por una secreción excesiva de hormona paratiroidea (PTH) la cual al actuar sobre sus dos principales órganos blanco, riñón y huesos, origina hipercalcemia como una de las principales manifestaciones de esta enfermedad.(2)

Aunque algunos la consideran una enfermedad rara, se describe una incidencia de 25 a 28 casos / 100.000 habitantes / anual y en mujeres mayores de 60 años 190 casos / 100.000 habitantes / anual.(3) El hiperparatiroidismo ocurre a cualquier edad pero es más frecuente entre la quinta y sexta década de la vida (2), siendo las mujeres más afectadas que los hombres con un índice de relación de 3:1. (2,4)

La enfermedad es causada en un 80% de los casos por un adenoma solitario, 12 – 15% por hiperplasia difusa de las glándulas paratiroides, 2% por un doble o triple adenoma y en menos del 1% de los casos por carcinoma de paratiroides. (5)

Las manifestaciones clínicas del HPTP son secundarias al exceso de PTH que origina hipercalcemia así como complicaciones renales y esqueléticas. El exceso de PTH origina en el hueso un proceso denominado osteítis fibrosa quística. Se observa resorción subperióstica distal en las falanges, resorción distal de las clavículas, imagen en “sal y pimienta” en cráneo, quistes óseos y tumores pardos en huesos largos. En algunos pacientes se puede observar osteopenia y osteoporosis. En la actualidad debido a la detección más temprana de la enfermedad estas manifestaciones óseas se presentan en menos del 5% de los pacientes.

La nefrolitiasis es la complicación más común de los pacientes con HPTP , ocurre en 20% de los casos (6). Otras alteraciones a nivel renal incluyen nefrocalcinosis e hipercalcemia (excreción de calcio urinario en 24 horas mayor de 250 mg en mujeres y mayor de 300 mg en hombres), esta última se encuentra presente en un 30% de los pacientes.

Muchos de los síntomas del HPTP son secundarios a la hipercalcemia . A nivel neurológico origina una “ disfunción metabólica del sistema nervioso central” la cual se caracteriza por apatía, mareo , depresión, obnubilación y en casos extremos hasta coma. En algunos casos hay cansancio mental y las facultades cognitivas son menos precisas.(2,4) A nivel neuromuscular origina fatiga fácil y debilidad. Su efecto a nivel de músculo liso origina hipomotilidad y constipación. La hipercalcemia ocasiona también trastornos en la conducción eléctrica del corazón la cual se manifiesta en un acortamiento del Q-T. La hipercalcemia produce un estado de diabetes insípida nefrogénica ya que interfiere con el efecto de la vasopresina a nivel renal, por lo que en algunos pacientes podemos encontrar grados variables de deshidratación. Las manifestaciones gastrointestinales clásicas del HPTP incluyen náuseas, vómito , anorexia y el desarrollo de úlcera péptica y pancreatitis.

Otras manifestaciones son : Hipertensión arterial, gota , pseudogota, anemia normocítica normocrómica , queratopatía en banda y pérdidas dentales.

La característica bioquímica de el HPTP es la hipercalcemia en presencia de niveles elevados de PTH. La PTH se encuentra francamente elevada en un 90% de los pacientes , pero en 10% de lo pacientes se encuentra dentro de los rangos de normalidad , de todos modos en presencia de hipercalcemia esto se considera francamente patológico. El fósforo se encuentra por lo general bajo en un tercio de los pacientes o en límites normales bajos.

Los marcadores de la formación ósea (fosfatasa alcalina ósea específica, péptido procolágeno tipo I y osteocalcina) y los de resorción ósea (fosfatasa ácida tartrato resistente, piridinolina urinaria, deoxipiridinolina, N- y C- telopéptido de colágeno tipo I) se encuentran en rangos por encima de los normales. El calcio urinario se encuentra

elevado y las concentraciones de 1,25 dihidroxivitamina D están aumentadas. En algunos casos es posible observar acidosis metabólica hiperclorémica. (2,4,5)

La paratiroidectomía es el tratamiento definitivo del hiperparatiroidismo y en manos expertas se reporta una tasa de curación del 90%. (5,6,7,8) La decisión de operar a todos los pacientes con hiperparatiroidismo primario es controversial. En primer lugar debido a que en la actualidad el diagnóstico de la enfermedad se realiza por lo general en etapas más tempranas, muchos pacientes tienen criterios diagnósticos pero se encuentran asintomáticos o con sintomatología muy leve. Segundo, la cirugía no siempre es exitosa aún en manos expertas y existen complicaciones potenciales como son la lesión del nervio laríngeo recurrente, sangrado local e hipoparatiroidismo postquirúrgico. Por este motivo en 1990 los NIH (National Institutes of Health) convinieron en un consenso en el que se determinaron los criterios para el tratamiento quirúrgico:

1. Calcio sérico mayor de 12 mg/dl.
2. Excreción de calcio urinario mayor de 400 mg/día.
3. Disminución en la depuración de creatinina en ausencia de otras causas.
4. Pacientes menores de 50 años
5. Disminución de la densidad mineral ósea de la porción distal del antebrazo (hueso cortical) mayor a dos desviaciones estándar de los controles marcados por edad y sexo ($Z = \text{score} < -2.0$).
6. Un episodio agudo de HPTP o crisis paratiroidea. (6)

Los pacientes que no son candidatos a tratamiento quirúrgico se recomienda el siguiente tratamiento médico:

- Hidratación
- Deambulación o movilización
- Suspender el uso de diuréticos tiazídicos
- Disminuir la ingesta de calcio de forma moderada, ya que una restricción excesiva podría actuar como estímulo para una mayor secreción de PTH.
- Algunos autores recomiendan el uso de fosfato oral aunque esta medida es controversial.
- En mujeres post-menopáusicas se recomienda iniciar la terapia de reemplazo hormonal

- Los bifosfonatos han demostrado tener un efecto benéfico en los pacientes con HPTP
- La calcitonina se reserva para el tratamiento agudo de la hipercalcemia.
- Los calcimiméticos son sustancias que incrementan la sensibilidad del sensor del calcio en la célula paratiroidea y parecen ofrecer una solución prometedora en este tipo de pacientes.(9)

El hiperparatiroidismo se puede presentar de forma esporádica o familiar. El hiperparatiroidismo primario familiar corresponde al 10% de todos los casos de HPTP, y puede ser aislado o asociado a otras anormalidades genéticas. Los síndromes de hiperparatiroidismo primario familiar incluyen:

- Neoplasia endocrina múltiple tipo 1
- Neoplasia endocrina múltiple tipo 2
- Síndrome de hiperparatiroidismo primario y tumor mandibular
- Hiperparatiroidismo primario familiar sin otras endocrinopatías
- Hipercalcemia hipocalciúrica familiar benigna
- Hiperparatiroidismo neonatal (5)

2.- NEOPLASIA ENDOCRINA MULTIPLE

Los síndromes de neoplasia endocrina múltiple fueron descritos por primera vez a comienzos de 1900 y durante el siglo pasado las características clínicas, bioquímicas, su forma de herencia y genética han sido investigadas a fondo .

Los síndromes de neoplasia endocrina múltiple (NEM) se caracterizan por la presencia de tumores que involucran dos o más glándulas endocrinas en un mismo paciente. Este desorden era referido anteriormente como “adenopatía endocrina múltiple” (multiple endocrine adenopathy, MEA) o síndrome poliglandular. Ya que la hiperplasia glandular y la malignidad pueden ocurrir en un mismo paciente , el término neoplasia endocrina múltiple es el que se prefiere en la actualidad. (5,10).

Existen dos formas de presentación de la neoplasia endocrina múltiple que se refieren como tipo 1 y tipo 2. Cada forma se distingue por el desarrollo de tumores en glándulas endocrinas específicas.

La NEM tipo 1 conocida también como síndrome de Wermer, se caracteriza por la presencia de tumores en paratiroides, células de los islotes pancreáticos y pituitaria anterior. Además de estos, se describen tumores adrenocorticales, tumores carcinoides, angiofibromas faciales, collagenomas y tumores lipomatosos.

La NEM tipo 2 se denomina también síndrome de Sipple, se caracteriza por cáncer medular de tiroides (CMT) en asociación con tumores adrenomedulares (feocromocitomas). Existen tres variantes clínicas que son: NEM 2A, NEM 2B, y CMT-solo.

La NEM 2A es la variedad más común y se caracteriza por la presencia de CMT, feocromocitoma e hiperparatiroidismo. En la NEM 2B el compromiso de paratiroides es poco frecuente y se presenta CMT más feocromocitoma en asociación a un fenotipo inusual caracterizado por presencia de neuromas mucosos ganglioneuromatosis, hábito marfanoide, anormalidades esqueléticas y nervios corneales prominentes y disfunción autonómica ganglionar intestinal que conduce al desarrollo de megacolon. En la variante de CMT-solo el cáncer medular de tiroides parece ser la única manifestación del síndrome. (5,11)

3.- NEOPLASIA ENDOCRINA MULTIPLE TIPO 1

La neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (NEM 1), es un síndrome hereditario raro, complejo y potencialmente letal. Se define como una predisposición para desarrollar tumores de paratiroides, pituitaria y células de los islotes pancreáticos de allí el término memotécnico de síndrome de las 3 "P". Sin embargo, el espectro clínico de la enfermedad se ha expandido, así en la actualidad se considera el duodeno un sitio común de tumores (gastrinomas) en este tipo de pacientes, también los tumores carcinoides, de tiroides, adenomas adrenales y lipomas son neoplasias que se presentan en estos pacientes con

mayor frecuencia que en la población general. Se debe considerar el diagnóstico de NEM 1 en un paciente que presenta dos de los tres principales tumores característicos de este síndrome.(5,11,12)

a) ANTECEDENTES HISTORICOS

La asociación de las tres características clínicas de la NEM 1 fue reportada por primera vez por Erdheim a inicios del siglo pasado (1903), quien reportó un paciente con cuatro glándulas paratiroides aumentadas de tamaño y un adenoma pituitario eosinofílico.(11) En 1954 Wermer describió una familia en la que el padre y cuatro de los nueve hijos presentaban tumores en al menos dos de los órganos involucrados en la NEM 1, él fue el primero en describir la naturaleza genética de este síndrome y detectó el patrón de herencia autosómico dominante con alta penetrancia. Las investigaciones en las últimas décadas han permitido dilucidar mucho acerca de la genética, patogénesis, técnicas de diagnóstico y manejo de este síndrome.

b) EPIDEMIOLOGIA

La incidencia de la NEM 1 en estudios aleatorios post-mortem a población general es de 0.25%. Su prevalencia se estima entre 0.02 a 0.2 por mil habitantes. La enfermedad afecta a todos los grupos de edad con un rango que va de los 5 a los 81 años, las manifestaciones clínicas se presentan en el 80% de los casos antes de la quinta década de la vida. Se hereda de forma autosómica dominante con una penetrancia mayor a 95% y su distribución es similar para ambos sexos.

c) MANIFESTACIONES CLINICAS DE NEM 1

HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

El HPTP es la manifestación más frecuente de la NEM 1, considerándose que está presente en el 87 a 97% de los casos. En 1 al 2% de todos los pacientes con HPTP éste es secundario a NEM 1. Los pacientes pueden presentarse con hipercalcemia asintomática,

nefrolitiasis, osteítis fibrosa quística o síntomas vagos asociados a la hipercalcemia como poliuria, polidipsia, estreñimiento, fatiga y ocasionalmente úlceras pépticas.

El diagnóstico de la enfermedad en paratiroides se establece ante el hallazgo de concentraciones elevadas de calcio y PTH. La hipercalcemia por lo general es moderada. El HPTP en el contexto de NEM 1 difiere en algunos aspectos de su presentación de el HPTP esporádico , estas diferencias son principalmente las siguientes:

- En el HPTP esporádico hay una mayor incidencia en el sexo femenino, no así en el HPTP de la NEM 1 en que la frecuencia en ambos sexos es similar.
- La presentación del HPTP en NEM 1 es en etapas más tempranas de la vida, entre la segunda y cuarta década de la vida, la edad de presentación fluctúa entre los 12 y 26 años, mientras que en el HPTP esporádico por lo general es entre la cuarta y quinta década de la vida.
- En el HPTP de la NEM 1 existe compromiso de múltiples glándulas paratiroides y la lesión característica es la hiperplasia a diferencia de su presentación en la forma esporádica en la que por lo general solo se afecta un glándula y la lesión más común es el adenoma.
- En el HPTP por NEM 1 existe una alta tasa de recurrencia posterior al tratamiento quirúrgico que algunos autores la mencionan de hasta el 50% en doce años . (5,13,14)

La afección es generalmente multiglandular con una evolución asincrónica de las lesiones. En ocasiones los pacientes pueden presentar un número variable de tumores microscópicos o macroscópicos. Existe un acuerdo universal de que la característica histológica es la hiperplasia de las glándulas paratiroides, difusa o asimétrica, aunque algunos pacientes pueden tener cambios adenomatosos superpuestos.

En algunos pacientes un tumor de paratiroides único puede ser detectado como lesión inicial y el hallazgo se cataloga erróneamente como un adenoma, más aún si se desconocen los antecedentes familiares al momento de la primera cirugía, esto condiciona un riesgo muy alto de recurrencia.

Los factores responsables de la patogénesis de la enfermedad paratiroidea aún no se han definido claramente, los tejidos afectados en NEM 1 tienen origen embriológico diferente y el defecto de la región del gen que codifica para NEM 1 en el cromosoma 11 está ausente en el 50% de los pacientes a los que se les ha resecado glándulas paratiroides hiperplásicas. Esto sugiere que el compromiso difuso de las glándulas paratiroides es resultado de un factor de crecimiento circulante, lo cual se basa en la identificación de un mitógeno, que se presume sea un factor de crecimiento fibroblástico básico, encontrado en las muestras de suero de pacientes con NEM 1 e hiperplasia de paratiroides.(13,16)

Se ha observado que incluso pequeños restos de tejido paratiroideo son capaces de una proliferación hiperplásica. Se describe una serie en la que restos tan pequeños como de 25 mg de tejido paratiroideo son capaces de crecer y formar nódulos de hasta 1400 mg en un seguimiento a doce años.(13) Se ha descrito que la tendencia a la recurrencia de el HPTP en NEM 1 aún con normocalcemia post-operatoria depende mas bien del tamaño y tiempo de evolución de la lesión. Según algunos autores, es mayor el riesgo de recurrencia en los pacientes en los que no se presentan hipocalcemia post-operatoria.

Los estudios de localización usualmente se reservan para los casos de HPTP recurrente o persistente ya que estos disminuyen la tasa de complicaciones hasta en un 40%, así como también acorta el tiempo de duración de la cirugía. En general, los estudios de localización que se recomiendan son la combinación de ultrasonido, resonancia magnética nuclear y rastreo SESTAMIBI con una sensibilidad del 87%. Si los estudios de localización son negativos se sugiere cateterización venosa selectiva para muestreo de PTH que incrementa la sensibilidad hasta en un 95%. (5)

El tratamiento es la exploración quirúrgica de las cuatro glándulas paratiroides pero el tiempo óptimo y el tipo de cirugía que deben realizarse aún son motivo de controversias. Algunos autores consideran efectiva la paratiroidectomía subtotal (resección de 3 a 3½ glándulas paratiroides). Se sugiere dejar un residuo de glándula paratiroides lo más pequeño posible (entre 25 a 60 mg), para evitar la hipercalcemia persistente o el hipoparatiroidismo post-quirúrgico, aunque de acuerdo a los estudios de seguimientos, estos procedimientos podrían servir mas bien para la remisión mas no la curación

permanente de la HPTP. Se ha reportado una recurrencia de hasta 50% en seguimientos a doce años.

ENFERMEDAD PITUITARIA

La incidencia de tumores pituitarios en NEM 1 se encuentra en un rango que va desde el 15 al 90%. Menos del 3% de los pacientes con tumores pituitarios tienen NEM 1. Aproximadamente el 60% de estos tumores son prolactinomas, menos del 25% son productores de GH, 5% son productores de ACTH y los restantes son tumores no funcionantes.

Las manifestaciones clínicas de estos tumores son similares en los pacientes con o sin NEM 1, dependiendo de la hormona que secreta y del tamaño del tumor. El efecto de la masa tumoral puede ocasionar cefalea, alteraciones en los campos visuales por compresión del quiasma óptico e hipopituitarismo. El exceso de secreción hormonal produce manifestaciones clínicas que identifican la naturaleza del tumor.

Los prolactinomas se manifiestan por amenorrea, infertilidad y galactorrea en mujeres e impotencia en los hombres. El exceso de GH produce el cuadro clínico característico de acromegalia. El exceso de ACTH origina enfermedad de Cushing.

El diagnóstico se hace corroborando la hipersecreción hormonal mediante la medición de los niveles séricos de las mismas y con estudios de imagen, TAC o RMN de cráneo, en los que se confirma la presencia de una masa tumoral.

El tratamiento es igual que en los tumores esporádicos, la hipofisectomía transesfenoidal o craneotomía dependiendo del tamaño del tumor, en el caso de la hiperprolactinemia el tratamiento es con bromocriptina. La radioterapia se reserva para residuos tumorales irresecables.

TUMORES PANCREÁTICOS

La incidencia de tumores de las células de los islotes pancreáticos en pacientes con NEM 1 está en el rango del 30 al 80%. La edad de aparición va desde los 6 hasta los 81 años, pero en promedio es entre la cuarta y quinta década de la vida. (17)

GASTRINOMAS

Los gastrinomas son los tumores más frecuentes, representan más del 50% de los tumores de células de los tumores pancreáticos en NEM 1, aproximadamente el 20% de los pacientes con gastrinoma tienen NEM 1.

Estos tumores originan el síndrome de Zollinger-Ellison que se caracteriza por úlceras pépticas recurrentes, exceso en la producción de ácidos gástricos y tumor de células no beta de los islotes pancreáticos. El diagnóstico se hace al detectar niveles elevados de gastrina sérica en ayunas, estos tumores también se pueden localizar en la mucosa duodenal. La perforación de la úlcera péptica y la caquexia son los factores que más contribuyen a la elevada mortalidad. (18)

Para su tratamiento se prescribe omeprazol, obteniéndose muy buenos resultados, en algunos casos se puede agregar antagonistas de los receptores H₂, cimetidina o ranitidina.(19) El papel de la cirugía es controversial ya que se reportan porcentajes bajos de curación post-quirúrgica. En el caso de tumores diseminados se sugiere el manejo con quimioterapia. (20)

INSULINOMAS

Los insulinomas corresponden al 10 - 30% de tumores pancreáticos en NEM 1. Se asocian a gastrinomas en 10% de los casos. 4% de los insulinomas se asocian a NEM 1. Los insulinomas en NEM 1 aparecen en edades más tempranas que los insulinomas esporádicos, entre la segunda y cuarta década de la vida. Se caracterizan por provocar hipoglicemia sintomática y bioquímica que se corrige con la administración de glucosa. El

diagnóstico se hace con la prueba de ayuno de 72 horas, midiendo niveles séricos de glucosa, insulina, y péptido-C. El tratamiento es quirúrgico y en casos de metástasis se asocia quimioterapia. (21)

OTROS TUMORES PANCREATICOS

- Glucagonomas, que ocurren en menos del 3% de los pacientes con NEM 1.
- VIPomas, son tumores productores de péptido intestinal vasoactivo.
- PPomas, son tumores productores de polipéptido pancreático.
- Somatostatinomas.
- GHRHomas, tumores productores de hormona liberadora de la hormona de crecimiento, estos se localizan en un 50% en pulmón, 30% en páncreas y 10% en intestino delgado.

OTROS TUMORES ASOCIADOS

- TUMORES CARCINOIDES: Ocurren en más del 3% de pacientes con NEM 1. Los carcinoides bronquiales afectan principalmente a mujeres con una relación hombre:mujer de 1:4. Los carcinoides tímicos se presentan con mayor frecuencia en pacientes masculinos y fumadores.
- TUMORES ADRENOCORTICALES: La incidencia de estos tumores es de hasta el 40% en pacientes con NEM 1, la gran mayoría son no funcionantes, aunque se han documentado tumores que originan síndrome de Cushing e hiperaldosteronismo primario.
- LIPOMAS: Ocurren en más del 33% de los pacientes con NEM 1.
- ANGIOFIBROMAS FACIALES Y COLAGENOMAS
- TUMORES DE TIROIDES: Se ha asociado la presencia de adenomas, bocio coloide y cáncer en más del 25% de los pacientes con NEM 1.

d) GENETICA

La NEM 1 sigue un patrón hereditario autosómico dominante . En 1988 se estableció que el gen involucrado en la patogénesis de la NEM se localiza en el brazo largo del cromosoma 11 (11q13).(22) Pero no fue sino hasta 1997 en que por medio de estudios de mapeo genético que buscaban la pérdida de heterocigocidad (LOH) en tumores de NEM 1 y por estudios de segregación en familiares con NEM1 se detectó el gen candidato relacionado a NEM 1, el cual consiste en 10 exones con una región codificadora de 1830 pares de bases que codifican una proteína de 610 aminoácidos que se denominó “Menina”(23).

En total, hasta el momento se han detectado 262 mutaciones germinales del gen de NEM 1.(10, 24, 25, 26, 27) Más del 10% de las mutaciones surgen de novo y se transmiten a las generaciones siguientes con patrón autosómico dominante. Cerca del 5 al 10% de los pacientes no presentan mutaciones en la región codificadora del gen de NEM 1.

La mayoría de las mutaciones (75%) son inactivadores lo cual concuerda con el tipo de mutación esperada en los genes supresores de tumores.(25) Este gen de la NEM 1, parece contener secuencias de ADN que lo hacen susceptible a mutaciones de inserción o pérdida. En la actualidad parece no existir correlación entre las mutaciones del gen de NEM 1 y las manifestaciones clínicas de la enfermedad lo cual contrasta con la correlación genotipo-fenotipo que se observa en NEM 2.

Las investigaciones realizadas revelan que la menina se localiza primordialmente en el núcleo, lo cual sugiere que ésta pueda actuar en la regulación de la transcripción, replicación del ADN o el ciclo celular. Sin embargo, el papel exacto de la menina en el crecimiento celular endocrino aún no se ha dilucidado.

La NEM 1 es una enfermedad de patrón hereditario autosómico dominante con una penetrancia del 95%. Ocasionalmente el gen de NEM 1 puede surgir de forma esporádica lo cual sería difícil de diferenciar de la forma heredada si se desconocen los antecedentes

familiares (pacientes fallecidos antes del diagnóstico) o si se trata de mutaciones de novo. Los familiares en primer grado tienen un riesgo de desarrollo de la enfermedad en un 50%. El realizar estudios de escrutinio con análisis genéticos moleculares en individuos portadores de las mutaciones y con alto riesgo de desarrollar estos tumores permitiría una detección más temprana de la enfermedad. Algunos autores sugerían la medición de niveles de hormonas gastrointestinales principalmente, ya que los tumores productores de éstas son los que condicionan una mayor morbi-mortalidad.

En la actualidad, se sugiere la realización de estudios bioquímicos, principalmente calcio y de imagen como método de detección temprana. Algunos autores sugieren que a los pacientes con alto riesgo de NEM 1 se les realicen estudios bioquímicos por lo menos una vez al año y estudios iniciales de imagen de hipófisis y abdomen con controles cada 5 a 10 años. Estos estudios deberían iniciarse en la infancia ya que se reportan casos de la enfermedad desde los 5 años y los estudios debieran continuar de por vida ya que algunos pacientes no desarrollan la enfermedad hasta la octava década de la vida.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

- ¿Cuál es la frecuencia en que se asocia NEM 1 a pacientes operados de hiperparatiroidismo primario?
- ¿Cuáles son las características histopatológicas de las neoplasias en glándulas paratiroides en los pacientes operados de HPTP y NEM 1?

A. JUSTIFICACIÓN

El Hiperparatiroidismo Primario en el contexto de NEM 1 posee características en su presentación y comportamiento clínico que difieren del HPT esporádico, una de estas es el mayor riesgo de recidiva, por lo que el seguimiento de estos pacientes debe ser más estricto y a largo plazo.

Por otro lado debido al carácter autosómico dominante en que se hereda la enfermedad algunos autores sugieren que deben realizarse estudios de escrutinio a los familiares directos, aunque otros no lo consideran necesario si los familiares se encuentran asintomáticos, pero en ambos casos los autores coinciden en que los familiares deben ser advertidos de los riesgos y características de la enfermedad.

Dada la baja frecuencia con que se presenta la NEM asociada a HPTP , consideramos importante describir las características clínicas e histopatológicas de los casos que se han presentado en nuestro servicio.

B) OBJETIVOS

1.- Determinar la frecuencia de NEM 1 en pacientes operados de hiperparatiroidismo primario.

2.- Establecer las características histopatológicas de las neoplasias en glándulas paratiroides así como las características clínicas, bioquímicas y evolución de los pacientes operados de HPTP que cursan con NEM 1.

III. MATERIAL Y METODOS

A) DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO:

Se revisarán los expedientes de todos los pacientes operados de hiperparatiroidismo primario en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS en el periodo de Agosto de 1993 a Noviembre del 2000.

Se describirá la frecuencia, características clínicas , bioquímicas, histopatológicas y evolución de aquellos pacientes operados de hiperparatiroidismo primario asociado a NEM 1.

Se definirá a los pacientes con NEM 1 como aquellos pacientes con hiperparatiroidismo primario que tengan asociados tumores en hipófisis y/o páncreas.

B) TIPO DE ESTUDIO:

El estudio es de tipo observacional, transversal, retrospectivo y descriptivo.

C) UNIVERSO DE TRABAJO:

Lugar: Hospital de Especialidades CMN S XXI. Departamento clínico de Endocrinología.

Tiempo: Un año

Población: Pacientes operados de hiperparatiroidismo primario.

D) SELECCIÓN DE PACIENTES

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Pacientes operados por hiperparatiroidismo primario que conserven su expediente clínico en el archivo de este hospital.

CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN.

Pacientes cuyo expediente ha sido depurado por el Servicio de Archivo de este hospital.

E) CONSIDERACIONES ÉTICAS:

Este estudio es retrospectivo y no pone en riesgo alguno a los pacientes. No requiere carta de consentimiento.

IV. RESULTADOS

Se revisaron desde febrero del 2000 a febrero del 2001 los expedientes de todos los pacientes operados de HPTP entre agosto de 1993 y noviembre del 2000, los nombres de los pacientes se obtuvieron de la libreta de recepción de piezas quirúrgicas del servicio de Patología. En total, se captaron 66 pacientes, pero en archivo sólo se encontraron los expedientes de 34 pacientes.

De los 34 pacientes post-operados de HPTP, 3 tenían criterios para el diagnóstico de NEM 1, determinándose que la frecuencia de pacientes con NEM 1 operados de HPTP fue del 8.82%. (Figura 1)

La primera manifestación clínica de NEM 1 en pacientes con HPTP se presentó entre los 35 y 69 años de edad, siendo la edad más frecuente entre la quinta y sexta década de la vida. (Tabla 1)

En la distribución por sexos en pacientes con NEM 1 y HPTP dos de los pacientes eran del sexo femenino y 3 del masculino. (Tabla 2)

De los 3 pacientes con NEM 1, todos presentaron tumores de paratiroides e hipófisis, y ninguno presentó tumores de páncreas o algún otro tipo de tumor de los descritos en NEM 1. De los tumores pituitarios el más frecuente fue el tumor productor de GH en dos de los tres pacientes, el otro paciente presentó un tumor productor de PRL. Todos los tumores fueron macroadenomas. (Tabla 1)

Las manifestaciones clínicas más frecuentes en los pacientes con HPTP y NEM 1 fueron: litiasis renal, gastritis y osteoporosis. En los estudios de gabinete los 3 pacientes con HPTP y NEM 1 presentaron osteoporosis y uno de los pacientes presentó litiasis en el ultrasonido renal y osteopenia en la DMO.

Todos los pacientes con HPTP y NEM 1 presentaron niveles elevados de PTH e hipercalcemia, pero los niveles de fósforo sérico y urinario fueron normales en dos de los pacientes.

Los estudios de localización, tanto el ultrasonido del cuello como el SESTAMIBI detectaron lesiones de paratiroides en dos de los pacientes, y en ninguno se realizó TAC de cuello.

La lesión paratiroidea más frecuente en los pacientes con HPTP y NEM 1 fue el adenoma en dos de los pacientes y se reportó hiperplasia en un paciente.

En el periodo post-quirúrgico un paciente presentó hipocalcemia transitoria y otro presentó hipocalcemia definitiva, ninguno presentó el síndrome “de hueso hambriento” o alguna otra complicación.

La hipercalciuria remitió en dos de los pacientes con HPTP y NEM 1. El fósforo urinario se normalizó en un paciente, en otro permaneció elevado. A un paciente no se le realizaron controles de laboratorio post-quirúrgicos.

Todos los pacientes operados de HPTP y NEM 1 se encuentran curados de su compromiso tanto en pituitaria como en paratiroides.

V. DISCUSION

En nuestro grupo de estudio la frecuencia de NEM 1 en pacientes operados de HPTP fue del 8.82%. La frecuencia reportada en la mayoría de los estudios previos es del 1 al 2%.⁽⁵⁾ Este incremento en el porcentaje probablemente se debió a que en nuestro grupo de estudio no se incluyeron todos los pacientes con HPTP, sólo los que habían sido sometidos a tratamiento quirúrgico. Treinta y dos pacientes operados de HPTP fueron excluidos por no contar con sus expedientes en archivo, pero muy probablemente no tenían NEM (la depuración del expediente clínico hace suponer que no contaban con este diagnóstico y que por lo tanto fueron dados de alta de la institución posterior a la remisión del HPTP).

La edad de diagnóstico de NEM 1 en nuestros pacientes, entre la quinta y sexta década de la vida fue mayor que en la mayoría de reportes, lo cual consideramos se debió a un retraso en el diagnóstico debido principalmente a dos factores: Primero, el desconocimiento de los antecedentes familiares (ninguno de los tres pacientes presentó antecedentes heredofamiliares de NEM 1). Segundo, las manifestaciones clínicas iniciales del compromiso paratiroideo por lo general son leves y los pacientes buscan atención médica en etapas tardías cuando la sintomatología se hace más florida.

La distribución por sexos en nuestro grupo de estudio es mayor en mujeres, aunque se describe una distribución similar para ambos sexos, esto puede ser debido a que nuestro grupo de estudio es pequeño.

Todos nuestros pacientes tuvieron una presentación clínica y bioquímica similar a la que sabemos caracteriza al HPTP esporádico.

En los estudios de gabinete llamó la atención que el 100% de los pacientes presentó osteoporosis, esto nos habla a favor de que la enfermedad paratiroidea se diagnosticó en forma tardía pero que en realidad se establece en edades más tempranas tal como se describe en la mayoría de los estudios.

Aunque en la mayoría de los artículos sobre HPTP con o sin NEM 1, se recomienda el uso de estudios de localización, únicamente en los pacientes con HPTP recurrente o persistente, a todos nuestros pacientes se les realizaron ultrasonido de cuello y SESTAMIBI y sólo en 33.33% de los pacientes, estos estudios detectaron la lesión de paratiroides.

Por otro lado, se sabe que es mayor el riesgo de recidiva en pacientes en los que no se presenta hipocalcemia post-quirúrgica. Aunque uno de nuestros 3 pacientes operados de HPTP y NEM 1 no tuvo hiparatiroidismo post-quirúrgico, se encuentra actualmente libre de recidiva.

Los estudios post-operatorios reportaron una normalización en los niveles de calcio urinario en dos de los pacientes, y el fósforo urinario se normalizó en un paciente y permaneció elevado en otro. Pero a un paciente no se le realizaron controles post-operatorios. Esto llama la atención ya que dado el alto riesgo de recidiva de las lesiones paratiroides en los pacientes con NEM 1 se recomienda un seguimiento estricto y a largo plazo.

Todos los pacientes con NEM 1 se encontraban al momento del estudio curados tanto de la lesión en hipófisis como en paratiroides, pero esto no descarta el riesgo de recurrencia de la enfermedad paratiroidea ya que esto generalmente ocurre a largo plazo.

VI. CONCLUSIONES

En nuestro servicio, de los 34 pacientes diagnosticados y operados de hiperparatiroidismo primario, sólo 3 se asociaron a NEM 1, frecuencia de 8.82%. Esta frecuencia sin duda alguna no es comparable con lo reportado en la literatura mundial (1-2%), probablemente por tratarse de un estudio retrospectivo con un número pequeño de pacientes, puesto que muchos pacientes con HPTP (n=32) fueron excluidos debido a que sus expedientes habían sido depurados del archivo. La neoplasia endocrina múltiple tipo 1 tiene una frecuencia baja en los pacientes con HPTP pero dada las características de herencia y evolución de la enfermedad es importante que al momento en que se diagnostica un caso, éste sea estudiado para descartar manifestaciones clínicas o bioquímicas iniciales de cualquiera de los tumores que pueden presentarse en el contexto de esta enfermedad, y el seguimiento de estos pacientes debe ser estricto y a largo plazo.

Las características de los pacientes de nuestro estudio, tanto en edad, sexo y tipo de tumor asociado a NEM 1, difirieron de las descritas en artículos publicados sobre esta patología, seguramente por las grandes limitantes que presentan los estudios retrospectivos, por lo que valdría la pena realizar un estudio prospectivo para establecer las diferencias entre HPTP esporádico y HPTP asociado a NEM 1.

En ninguno de nuestros pacientes con NEM 1 se mencionaron antecedentes heredo-familiares de importancia, lo que nos lleva a pensar que existen casos de NEM 1 con sintomatología leve o que se atribuye a otras causas y se escapan del diagnóstico, pero debemos considerar el realizar estudios de escrutinio en los familiares directos, aunque algunos autores consideran que el costo de estos estudios es muy elevado y que no se justifica si el paciente se encuentra asintomático, la realización de los mismos permite una detección y tratamiento temprano de la enfermedad, lo cual evita las complicaciones secundarias a la hipersecreción hormonal de cualquiera de los tumores que pueden presentarse en NEM 1 así como también, aumentan las probabilidades de curación.

VII. TABLAS Y GRAFICAS DE RESULTADOS

FIGURA No. 1

FRECUENCIA DE NEM 1 EN 34 PACIENTES OPERADOS DE HPTP

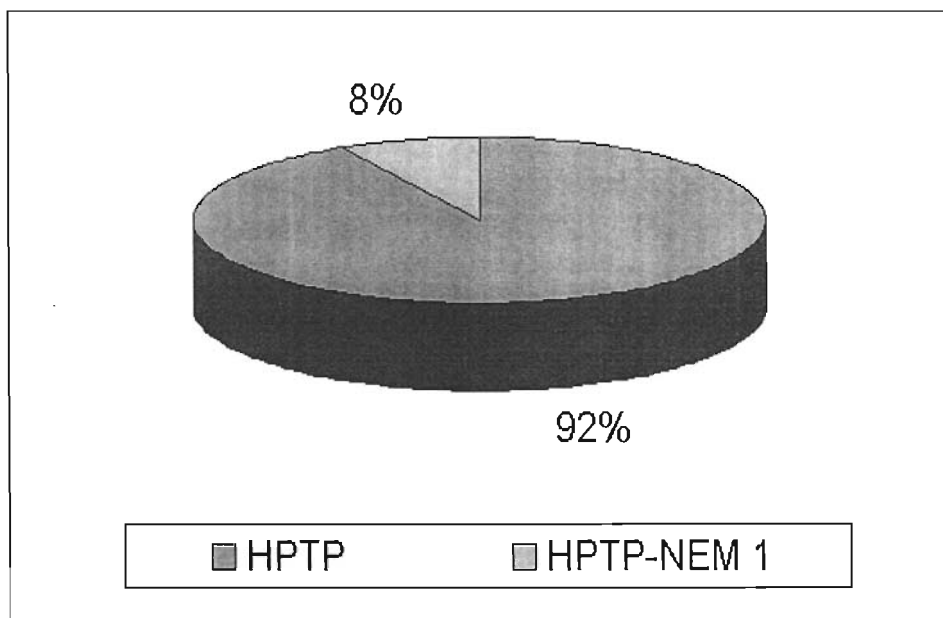


TABLA No. 1

TUMORES ENCONTRADOS EN PACIENTES
CON HPTP Y NEM I

<i>CASOS</i>	<i>TUMOR</i>	<i>EDAD al DX</i>	<i>ESTADO ACTUAL</i>
1	Macroprolactinoma	55	Curado
	Adenoma de paratiroides	61	Curada
2	Macroadenoma productor de GH	69	Curada
	Hiperplasia de paratiroides	68	Curada
3	Macroadenoma productor de GH	35	Curada
	Adenoma de paratiroides	49	Curada

TABLA No. 2

**CARACTERISTICAS CLINICAS E HISTOPATOLOGICAS
DE LOS PACIENTES CON HPTP Y NEM 1**

RESULTADOS	HPTP - NEM 1 n = 3	HPTP n = 31
EDAD (años)		
20 - 40	0	9
41 - 60	1	17
> 60	2	5
SEXO		
Femenino	2	25
Masculino	1	6
TRASTORNOS ASOCIADOS		
HTAS	1	18
Litiasis renal	2	15
Gastritis	2	8
Osteoporosis	2	7
Úlcera péptica	1	5
HISTOPATOLOGIA		
Adenoma	2	26
Hiperplasia	1	2

VIII. BIBLIOGRAFIA

1. Chan A, Duh Q, Katz M et al. Clinical manifestation of Primary Hyperparathyroidism Before and After Parathyroidectomy. *Ann Surgery* 1995;222:402-414.
2. Silverberg S, Fitzpatrick L and Bilezikian J. Primary Hyperparathyroidism. In Becker K (editor) *Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism*. Second Edition, 1995. Lippincott, Phil, USA 57:512-520.
3. Sosa J, Powe N, Levine M et al. Threshold for Surgery and Surgical Outcomes for Patients with Primary Hyperparathyroidism: A National Survey of Endocrine Surgeons. *J Clin Endocrinol* 1998;83:2658-2665.
4. Murray J. *Primer of the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. Third Edition, 1996. Lippincott-Raven. Phil, USA. 27-29:177-189.
5. Thakker R. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. *Endocrine Metab Clin North Am* 2000;29:541-567.
6. Silverberg S, Bilezikian J, Bone H et al. Therapeutic Controversies in Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2275-2285.
7. Tech B, McArdle J, Parameswaram V et al. Sporadic Primary Hyperparathyroidism in the setting of Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. *Arch Surg* 1996;131:1230.
8. Ready A, Sabharwal T and Barnes D. Parathyroidectomy in the West Midlands. *Br J Surg* 1996;83:823-827.
9. Ott S. New drugs with the potential to control hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1080-1082.

10. Thakker R. Multiple Endocrine Neoplasia Syndromes of the Twentieth Century. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2617-2620.
11. Skogseid B , Rastad J ,Oberg K. Clinical features of multiple endocrine neoplasia type 1 and screening. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994;23:1-18.
12. Skogseid B, Eriksson B, Lundqvist G et al. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1: A 10-years Prospective Screening Study in Four Kindreds. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:281-287.
13. Burgess J, David R, Parameswaram V et al. The Outcomes of Subtotal Parathyroidectomy for the treatment of Hyperparathyroidism in Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. *Arch Surg* 1998;133:126-129.
14. Hellman P, Skogseid B , Oberg K et al . Primary and reoperative parathyroid operations in hyperparathyroidism of Multiple endocrine neoplasia type 1 . *Surgery* 1998;124:993-999.
15. Burgess J, Shepherd J , Parameswaran V, et al. Prolactinomas in a large kindred with multiple endocrine neoplasia type 1. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1841.
16. Brandi ML, Marx SJ, Aurbach GD, Fitzpatrick LD . Familial multiple endocrine neoplasia type 1: A new look at pathophysiology. *Endocrine Rev* 1987;8:391-405.
17. Grana D, Skogseid B, Wilander E et al. Pancreatic tumors in multiple endocrine neoplasia Type 1: Clinical presentation and surgical treatment . *World J Surg* 1992;16:611-619.
18. Wilkinson S, The BT, Dawy KR et al . Cause of death in multiple endocrine neoplasia type 1. *Arch Surg* 1993;128:683-690.

19. McArthur KE, Collen MJ, Maton PN. Omeprazole: Effective convenient therapy for Zollinger-Ellison Syndrome. *Gastroenterology* 1985;88:939-944.
20. Norton JA, Fraker DL, Alexander R et al. Surgery to cure the Zollinger –Ellison Syndrome. *N Eng J Med* 1999;341:635-644.
21. Demeune MJ, Klonoff DC, Karam JH et al. Insulinomas associated with multiple endocrine neoplasia type 1: The need for a different surgical approach. *Surgery* 1991;110:998-1005.
22. Larsson C, Skogseid B, Oberg et al . Multiple endocrine neoplasia type 1 maps to chromosome 11 and is lost in insulinoma. *Nature* 1988;332:85-87.
23. Chandrasekharappa SC, Guru SC, Manickam P et al. Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia type 1. *Science* 1997;276:404-407.
24. Carling T, Correa P , Hessman O et al. Parathyroid NEM 1 Gene Mutations en Relation to Clinical Characteristics of Nonfamilial Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2960-2963
25. Friedman E, Sakaguchi K, Bale A et al. Clonality of Parathyroid Tumors in familial Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. *N Engl J Med* 1989;321:213-218.
26. Thakker R, Bouloux P, Woodings C et al Association of Parathyroid Tumors in Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 with loss of alleles on chromosome 11. *N Engl J Med* 1989;321:218-224.