

## ESTUDIO DE CASOS

# Tumores carcinoides pulmonares múltiples como primera manifestación de una neoplasia endocrina múltiple tipo 1

*Multiple pulmonary carcinoid tumours as the first manifestation of multiple endocrine neoplasia type 1*

**Keyla M. Dotres Fallat<sup>1</sup> , Sandra Gregorio<sup>2</sup>, Antelm Pujol Calafat<sup>1</sup> , Juan Buades Reyes<sup>2</sup>, Juan Buades Mateu<sup>2</sup>, Lluís Masmiquel Comas<sup>1,3</sup> **

1. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Son Llàtzer. Palma de Mallorca, Islas Baleares, España.

2. Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Son Llàtzer, Palma de Mallorca, Islas Baleares, España

3. Institut d'Investigació Sanitària Illes Balears (IdISBa). Palma de Mallorca. Islas Baleares, España.

## Autor correspondencia

Keyla M. Dotres Fallat

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Son Llàtzer

E-mail: keyla.dotres@hsl.es

Recibido: 21 - IX - 2021

Aceptado: 27 - IX - 2021

doi: 10.3306/AJHS.2021.36.04.185

## Resumen

En las neoplasias endocrinas múltiples (MEN) encontramos tumores que afectan al menos a dos glándulas endocrinas. En este caso clínico se presenta a una mujer caucásica de 38 años con tumores carcinoides de pulmón como primera manifestación clínica de una MEN.

**Palabras clave:** Neoplasia endocrina múltiple, tumor carcinóide, síndrome de Werner.

## Abstract

Multiple endocrine neoplasms (MEN) include tumours affecting at least two endocrine glands. This case report presents a 38-year-old Caucasian woman with carcinoid tumours of the lung as the first clinical manifestation of MEN.

**Keywords:** Multiple endocrine neoplasia, carcinoid tumor, Wermer syndrome

## Introducción

Los síndromes de neoplasias endocrinas múltiples (MEN) se caracterizan por la aparición de tumores que involucran a dos o más glándulas endocrinas en un mismo paciente<sup>1</sup>. La MEN 1 también se conoce como síndrome de Wermer, es un síndrome hereditario autosómico dominante causado por la mutación de un gen supresor situado en el cromosoma 11q13<sup>1-5</sup>.

Los tumores carcinoides en el síndrome de MEN1 se localizan fundamentalmente en el tracto gastrointestinal siendo muy poco frecuentes en el timo y el pulmón<sup>3</sup>. Se considera que la prevalencia aproximada de los tumores carcinoides bronquiales es del 5% aproximadamente<sup>2,4-6</sup>.

Se describe un caso clínico de una mujer con tumores carcinoides pulmonares múltiples como manifestación inicial de una MEN 1.

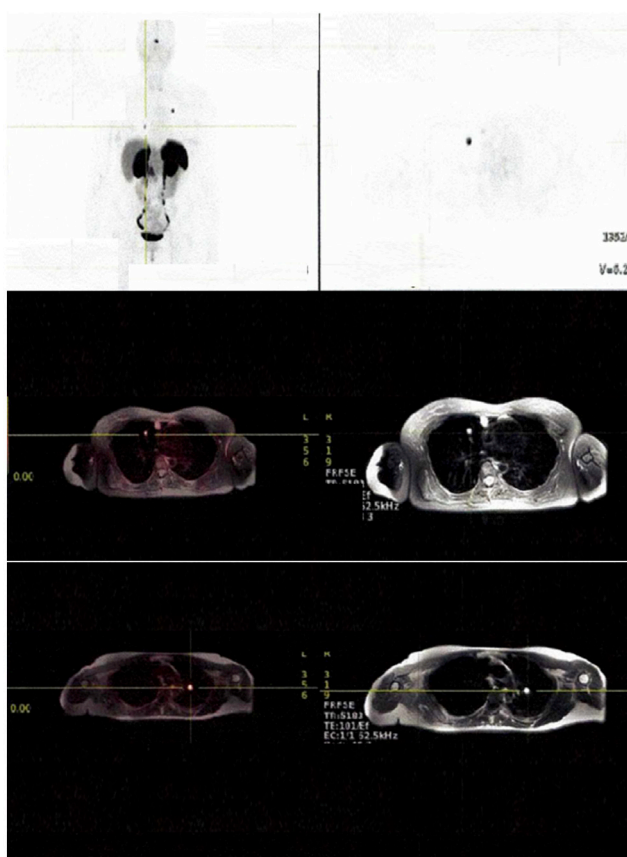
## Presentación del caso clínico

Presentamos a continuación el caso clínico de una mujer caucásica de 38 años, con antecedentes de asma extrínseco desde los 12 años. Como antecedentes familiares relevantes, su padre (74 años) presentaba hiperparatiroidismo primario intervenido, con diagnóstico dudoso entre adenoma paratiroideo e hiperplasia. Sus dos hermanas (43 y 45 años) padecían asma extrínseco y su madre (68 años) enfermedad tiroidea autoinmune. Tiene dos hijos sanos de 14 y 10 años.

En 2017 consultó por tos irritativa persistente de un año de evolución y disnea de medianos esfuerzos. Se solicitó radiografía y TC de tórax donde se constataron varios nódulos pulmonares milimétricos distribuidos bilateralmente en todos los lóbulos pulmonares. Se realizó una fibrobroncoscopia que descartó lesiones endobronquiales y una biopsia pulmonar, en la que se

apreciaban múltiples nidos sólidos de células poligonales de tamaño intermedio con núcleos redondeados con cromatina irregular y sin mitosis, compatibles con hiperplasia de células neuroendocrinas y tumor carcinoide G1, Ki67 < 5%, típico. Se realizó una TC de tórax con contraste y un estudio PET/RM tras la administración de 68Ga-DOTA (**Figura 1**) que mostró sobreexpresión de receptores de somatostatina de los nódulos pulmonares bilaterales, apoyando el diagnóstico de tumor carcinoide múltiple asociado a hiperplasia difusa idiopática de células neuroendocrinas de pulmón (DIPNECH). Se inició tratamiento con Lareotida 60mg cada 28 días por vía subcutánea obteniéndose una mejoría de los síntomas.

**Figure 1:** PET/RM tras la administración de 68Ga-DOTA que muestra hipercaptación del trazador de los nódulos a nivel de ambos pulmones.



La analítica inicial resultó anodina; en una analítica de control en 2020 se constató hipercalcemia, con calcio sérico corregido de 11,6 mg/dl (8,4-10,2), confirmándose en una nueva determinación. Además, destacaba un fosfato de 2,10 mg/dl (2,3-4,7) y una parathormona intacta de 447,50 pg/ml (15-68). El resto de parámetros bioquímicos fue normal.

Se solicitaron informes médicos del padre intervenido por hiperparatiroidismo primario (HPP) con diagnóstico dudoso entre adenoma/hiperplasia de paratiroides

(2017). Su calcio corregido era de 10,70 mg/dl (2020). En un estudio por sospecha de EPOC, se constataron en TC torácico, múltiples nódulos pulmonares sin diagnóstico histológico claro. Las citologías por BAS fueron negativas para malignidad.

Se planteó el diagnóstico de una neoplasia endocrina múltiple tipo 1 y menos probable una MEN tipo 4 por lo que se solicitó estudio genético secuencial con el siguiente orden: MEN 1, CDKN1B (MEN4).

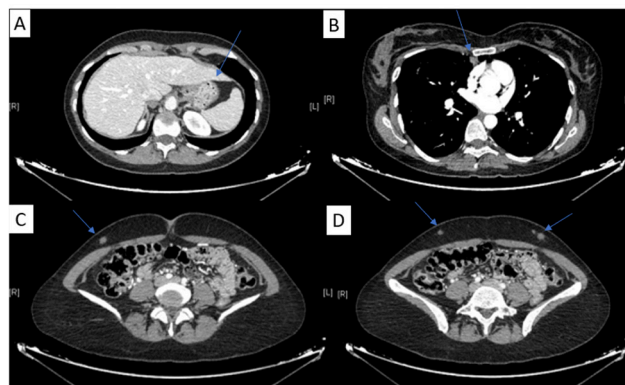
Se confirmó la presencia de la variante c.145\_146delinsTT (p.Ala49Phe) positiva, detectada en el gen MEN1, la cual predice la sustitución del aminoácido alanina por fenilalanina.

Una vez confirmado por estudio genético la mutación para MEN 1, se solicitó el estudio genético a familiares de primer grado que está pendiente de resultados.

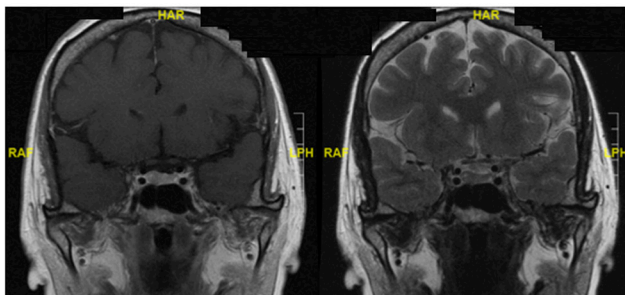
A su vez se solicitaron otras pruebas complementarias:

- A)** TC toraco-abdominal (**Figura 2**) donde se describe:
1. Nódulo infratiroideo derecho (1.7x0.5cm) posiblemente paratiroideo.
  2. Nódulos pulmonares múltiples bilaterales (<2cm) ya conocidos: tumores +/- hiperplasias neuroendocrinas pulmonares múltiples.
  3. Resto tímico (nódulo mediastínico anterior 1.3cm).
  4. Tumores focales sólidos (no grasos) en tejido conectivo graso abdominal anterior (1cm cada uno) compatibles con collagenomas.
  5. Pequeños tumores grasos (lipomas/variantes) en páncreas (<1 cm) y gástrico (1-2mm, en curvatura menor).
  6. Hiperplasia grasa predominio periférico y abdomen/cintura pélvica.
  7. Microlitiasis renales bilaterales.
- B)** RM hipofisaria (**Figura 3**) que muestra un pequeño nódulo intraselar de 7mm sugerente de microadenoma de hipófisis.

**Figure 2:** TC Abdominal. A. Nódulos subcentimétricos en páncreas B. Resto tímico. C/D. Nódulos en tejido subcutáneo.

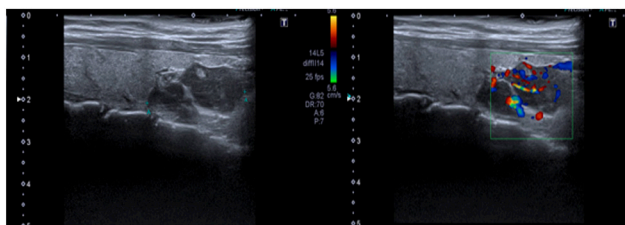


**Figure 3:** Microadenoma de hipófisis. En el margen derecho de la adenohipófisis se identifica una pequeña imagen nodular de aprox. 0.7cm ligeramente heterogénea en imágenes potenciadas en T2 y que es hipocaptante en las imágenes postcontraste con respecto al resto de la glándula.



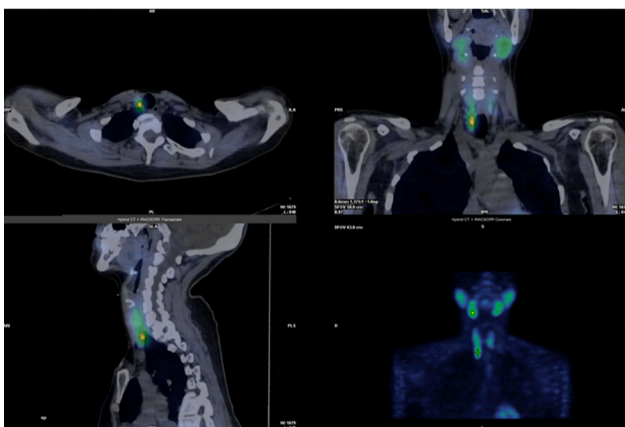
**C) Ecografía cervical (Figura 4)** que describe un nódulo posteroinferior al lóbulo tiroideo derecho que sugiere adenoma de paratiroides; sin adenopatías significativas.

**Figure 4:** Posterior al polo inferior del lóbulo tiroideo derecho se observa una lesión nodular hipocogénica de contorno lobulado, hipervascular, que mide aprox. 2.8x1.2x0.7cm compatible con adenoma de paratiroides.



**D) SPEC-CT de paratiroides (99mTc-MIBI) (Figura 5)** que mostró un posible adenoma paratiroideo inferior derecho en situación paratraqueal a nivel de D1.

**Figure 5:** SPEC-CT (99mTc-MIBI) de paratiroides compatible con adenoma paratiroideo inferior derecho. La imagen tardía muestra un lavado incompleto con retención focal anómala en la porción inferior de LTD. Las imágenes tomográficas muestran que dicha retención se localiza en una estructura de gran tamaño situada caudal al polo inferior del LTD de localización paratraqueal a nivel de D1.



Se solicitó valoración por dermatología, constatándose en la exploración física múltiples pápulas firmes malares y nasales, sugestivas de angiofibromas, confirmadas en el estudio anatomopatológico. Estas lesiones se consideran características de MEN1.

Se realizó una gastroscopia para descartar tumores neuroendocrinos (TNE) que resultó normal, se tomaron biopsias que describieron una gastritis crónica antral y corporal leve. Además, una ecoendoscopia mostró una glándula pancreática con morfología normal y una ecogenidad homogénea en toda su extensión con la presencia de tres lesiones milimétricas hipocogicas bien delimitadas de 7 mm, 4 mm y 3 mm, respectivamente. El informe anatomopatológico de la PAAF de la lesión de mayor tamaño no fue concluyente.

## Discusión

La MEN1 es un trastorno autosómico dominante que se debe a mutaciones en el gen supresor de tumores MEN1, que se encuentra en el cromosoma 11q13 y codifica una proteína de 610 aminoácidos: la menina<sup>1-6</sup>.

El hallazgo de MEN 1, tiene una gran relevancia para los miembros de una familia, ya que los familiares de primer grado tienen un riesgo del 50% de desarrollar la enfermedad y, a menudo, pueden identificarse mediante análisis mutacional de MEN1<sup>6</sup>. A su vez, el diagnóstico precoz de los pacientes con MEN1 podría mejorar la detección de tumores presintomáticos y la realización de un tratamiento específico de los mismos<sup>3,4,7</sup>.

La clínica está en relación con la localización de los tumores y en función de si son o no secretores<sup>7</sup>.

Los tumores paratiroides, que dan como resultado hiperparatiroidismo primario (HPP), son la característica más común de la MEN1 y ocurren en aproximadamente el 95% de los pacientes con MEN1. En estos pacientes, el diagnóstico de MEN1 es muy importante puesto que el manejo quirúrgico, a diferencia del hiperparatiroidismo primario esporádico, requerirá una paratiroidectomía subtotal con la exéresis de tres glándulas y media. En caso contrario, la hipercalcemia persistirá o se producirá una recidiva en la mayoría de los casos, precisándose una segunda cirugía.

Los TNE pancreáticos ocurren en el 40% de pacientes con MEN1 y los tumores de la hipófisis anterior, que consisten en prolactinomas, somatotroinomas, corticotrofinomas y adenomas no funcionantes, ocurren en aproximadamente el 30% de los pacientes<sup>6</sup>. Menos frecuentemente, presentan tumores carcinoides, feocromocitomas, lipomas viscerales o subcutáneos, angiofibromas y colagenomas dérmicos<sup>1,5,7</sup>.

Los tumores carcinoides se presentan en un 3-5% de los pacientes con síndrome de MEN 1. Pueden estar localizados en bronquios, páncreas, tracto gastrointestinal o timo<sup>2-5,8</sup>.

Los tumores neuroendocrinos broncopulmonares representan el 20% de las neoplasias de pulmón, y surgen de las células neuroendocrinas del epitelio broncopulmonar<sup>5</sup>. La Organización Mundial de la Salud los clasifica en 4 subgrupos: tumor carcinoide típico (bajo grado de malignidad), tumor carcinoide atípico (de grado intermedio de malignidad), y 2 neoplasias de alto grado: carcinoma neuroendocrino de células grandes y carcinoma neuroendocrino de células pequeñas. Los 2 primeros subtipos se engloban conjuntamente como tumores carcinoides<sup>5,9</sup>.

Los tumores carcinoides pulmonares (TCP) ocurren en el 5% aproximadamente de los pacientes con mutaciones en la línea germinal MEN1. Son más frecuentes en mujeres (4:1) y suelen presentarse a edades más tempranas que los TCP esporádicos<sup>2,5,8</sup>.

La presentación clínica del MEN 1 como TCP múltiple es muy infrecuente; existen pocos casos descritos en la literatura. Se diagnostican por las pruebas de imagen en la mayoría de los casos, sin presentar expresión clínica.

A diferencia del tumor carcinoide típico, que tiene un curso clínico agresivo y un pronóstico precario, el carcinoide broncopulmonar que se presenta en la mayoría de los pacientes con MEN 1 tiene un curso indolente, aunque con el potencial efecto de masa local, metástasis y recurrencia después de la resección lo que podría relacionarse con la morbilidad y mortalidad de los pacientes con MEN1<sup>4,5,9</sup>.

Los síntomas relacionados con la liberación de serotonina (síndrome carcinoide) son raros en estos tumores<sup>5,10</sup>. Un rasgo hormonal diferencial del carcinoide asociado a síndrome de MEN1 es que no se ha descrito secreción de serotonina por el tumor por lo que el diagnóstico en la mayoría de los casos se realiza mediante estudios de imagen: TC o RMN de tórax,

recomendándose su realización cada 1-2 años aunque con discrepancias entre autores, debido posiblemente a la escasa evidencia disponible, por la baja prevalencia de esta entidad<sup>4-7,10</sup>.

En cuanto al tratamiento del tumor carcinoide, es de elección la cirugía. Sin embargo, en nuestro caso, al ser múltiple, no se considera tributario. En estos pacientes, especialmente en aquellos que expresan receptores para la somatostatina demostrados en el PET con <sup>68</sup>Ga-DOTA, es razonable un intento de tratamiento a largo plazo con análogos de la somatostatina como lanreotido u octreotido de liberación prolongada. En este sentido, algunas observaciones sugieren que podría estabilizarse el crecimiento de los carcinoides y mejorar la sintomatología respiratoria asociada al DIPNECH<sup>11,12</sup>.

En resumen, presentamos el caso de una mujer con MEN1 cuya forma de presentación ha sido la presencia de múltiples carcinoides pulmonares. El correcto diagnóstico del MEN1 facilitará el tratamiento adecuado del hiperparatiroidismo y el seguimiento adecuado de las otras neoplasias asociadas. También, permitirá el diagnóstico genético de los familiares afectados.

## Conclusión

El tumor carcinoide pulmonar múltiple en el contexto de una hiperplasia difusa de células neuroendocrinas de pulmón puede ser la forma de presentación de una neoplasia endocrina múltiple tipo 1. El diagnóstico precoz de MEN 1 y su manejo individualizado pueden influir en la morbimortalidad de los pacientes y de los familiares portadores de la mutación.

## Conflicto de interés

Los investigadores declaran no tener conflicto de interés.

## Bibliografía

1. Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) and type 4 (MEN4). *Molecular and cellular endocrinology*, 2014;386(1-2):2-15.
2. Ospina NS, Maraka S, Montori V, Thompson GB, Young Jr WF. (2016). When and how should patients with multiple endocrine neoplasia type 1 be screened for thymic and bronchial carcinoid tumors?. *Clinical endocrinology* 2016;84(1):13-6.
3. Newey PJ, Thakker RV. Role of multiple endocrine neoplasia type 1 mutational analysis in clinical practice. *Endocrine Practice* 2011; 17:8-17.
4. Ospina NS, Thompson GB, Nichols FC, Cassivi SD, Young WF. Thymic and bronchial carcinoid tumors in multiple endocrine neoplasia type 1: the Mayo Clinic experience from 1977 to 2013. *Hormones and Cancer* 2015; 6(5):247-53.
5. Montero C, Sanjuán P, del Mar Fernández M, Vidal I, Vereá H, Córdido F. Carcinoide bronquial y síndrome de neoplasias endocrinas múltiples TIPO 1. Aportación de un caso. *Archivos de Bronconeumología* 2010; 46(10): 559-61.
6. Falchetti A, Marini F, Luzi E, Giusti F, Cavalli L, Cavalli T, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): not only inherited endocrine tumors. *Genetics in Medicine* 2009; 11(12):825-35.
7. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, Bilezikian J, Dralle H, Ebeling PR, et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:2990-3011.
8. Sachithanandan N, Harle RA, Burgess JR. Bronchopulmonary Carcinoid in Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. *Cancer* 2005;103:509-15.
9. Travis WD, Branbilla E, Muller-Hermelink HK. World Health Organization classification tumors. Pathology and Genetic of Tumour of the lung, pleura, Thymus and Heart. Lyon: IARC Press; 2004.
10. Gustafsson BI, Kidd M, Chan A, Malferteiner MV, Modlin IM. Bronchopulmonary neuroendocrine tumors. *Cancer* 2008; 113(1):5-21.
11. Byron E, Grozinsky-Glasberg S, Gross DJ, Strosberg JR. Somatostatin analogs (SSA) in patients with diffuse idiopathic neuroendocrine cell hyperplasia: a case series. (abstract #924). Data presented at the Tenth annual meeting of the European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS) Barcelona Spain, March 6-8, 2013. Available at: <https://www.enets.org/1555342867113.d.f.212.pdf>.
12. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN clinical practice guidelines in oncology. Available at: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls) (Accessed on August 19, 2021).