

Síndromes hereditarios en TNE-GEP

Patricia Fainstein Day

Servicio de Endocrinología. Hospital Italiano. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.

Esta presentación versa sobre tumores enteropancreáticos neuroendócrinos hereditarios. La gran mayoría de éstos pertenecen al síndrome de tumores endócrinos múltiples Tipo 1 (MEN 1), que es la asociación de dos o más enfermedades, las cuales son el hiperparatiroidismo, los tumores enteropancreáticos y/o los tumores hipofisarios. La presencia de dos o más de estas enfermedades tumorales en un paciente hace al diagnóstico clínico de neoplasia endócrina múltiple Tipo 1.

Hace sólo once años se llegó a la identificación y a la secuenciación del gen cuya mutación es responsable de esta enfermedad hereditaria. Esto se fue haciendo a lo largo de los años, estrechando más y más el segmento del cromosoma 11, sospechoso de portar al gen responsable. Una vez detectado e identificado el gen, se lo

llamó "gen men 1" y se pudo conocer la proteína cuya síntesis codifica, la cual a su vez se llamó "menina".

La menina es una proteína muy conservada a lo largo de la evolución de las especies, aun en las especies inferiores. Tiene un poco más de seiscientos aminoácidos, sin embargo, hace diez años no sabíamos nada absolutamente de sus funciones y hasta hoy seguimos investigando para qué sirve la menina.

Lo primero que se supo sobre esta proteína es que su localización es nuclear y que la delección de ciertos sitios distales del gen inhibe la translocación de la menina al núcleo.

Otra de las cosas que se supo casi inmediatamente después es que JunD tiene una relación física con la menina, mientras que JunD se conocía ya como uno de los factores de transcripción inhibidores de la proliferación celular.

Poco después surgió un trabajo muy controvertido que mostraba que la menina inhibe la transcripción del JunD. Si la menina es presumiblemente una proteína que inhibiría la proliferación celular, y a su vez, la transcripción de un factor que también inhibe la proliferación celular, resultaba paradójico para los conocimientos en ese momento.

Hay un experimento muy sofisticado que demostró que en realidad es la menina la que confiere a JunD esta capacidad de regular negativamente la proliferación y la transformación celulares. Esta función controladora de la proliferación celular requiere que tanto JunD como la menina o su gen estén sanos y presentes.

Después se supo de cierta interacción de la menina con el TGF- β , que como ustedes saben es una citoquina que también inhibe la proliferación celular. El punto de contacto serían los inhibidores de las ciclinas, sobre todo p21 y p18, mientras que la interacción física estaría a nivel del factor de transcripción *Smad*.

Posteriormente fue demostrado que la acción inhibidora de la proliferación de células, en este caso hipofisarias, inducida por el TGF-beta se revierte cuando se inhibe la transcripción de menina con una molécula *anti-sense*.

Otra cosa muy interesante, y cuyo conocimiento es más reciente, es que la menina inhibe la expresión del gen que codifica la insulina y también la secreción de la insulina durante una sobrecarga de glucosa.

La menina tiene también ciertas acciones llamadas epigenéticas. Es un estabilizador cromosomal a través de la metilación de las histonas y de la promoción de la transcripción de p18 y p21.

p18 y p21 también son genes inhibidores de la proliferación celular y protectores contra el cáncer. En el fenotipo de ratones *knock-out* para estos genes se observan tumores neuroendócrinos que son característicos de las neoplasias endócrinas Tipo 1 y también de Tipo 2.

También hay información sobre un modelo de *knock-out* para el gen men 1. El modelo homocigota no es compatible con la vida. Los ratones presentan serias malformaciones como atrofia del tubo neural y malformaciones cardíacas. El modelo heterocigota es viable y el fenotipo del mismo también desarrolla tumores pituitarios, pancreáticos y adrenales.

Hace muchas décadas el Dr Knudson, solamente observando a los pacientes portadores de retinoblastoma, esbozó la teoría de los dos golpes. Él hallaba diferencias en los pacientes que tenían un retinoblastoma único o múltiple.

El primer golpe es, como sabemos ahora, la mutación germinal, que se produce en todas las células del organismo y también en las gametas, por lo tanto, se hereda. Sin embargo, este primer golpe puede producirse durante la vida en las formas esporádicas de los tumores.

El segundo golpe es el que en los tumores hereditarios se produce durante la vida del individuo. Cuando el tumor es hereditario los individuos nacen con el primer golpe. Esto les da una ventaja proliferativa, ya que con solo un defecto genético más, el segundo golpe, se produce el tumor. Este segundo golpe consiste generalmente en grandes deleciones cromosomales del alelo inicialmente sano. A veces, el segundo golpe consiste en la desaparición de todo el cromosoma, que en el caso de esta enfermedad es el cromosoma 11.

Aplicando esta lógica de la inactivación en dos pasos, aquellos pacientes que nacen con el primer golpe y tienen así la enfermedad hereditaria presentan el tumor a edad más temprana, y además, los tumores son múltiples. No olvidemos que este primer golpe está en todas las células del organismo, ya que los tumores son hereditarios.

En MEN 1 los tumores enteropancreáticos, los pituitarios, y el hiperparatiroidismo se dan entre una a tres décadas antes que sus correspondientes a formas esporádicas, es decir, entre los 20 y los 30 años de edad. Y esta es una característica clínica importantísima para sospechar la enfermedad.

En los últimos años hay dos teorías con respecto a la oncogénesis de los tumores pancreáticos en MEN 1. Para los patólogos interesados en estos tumores, el páncreas de un paciente afectado con MEN 1 es ideal para el estudio de la génesis de los mismos porque presenta todo el gradiente de las lesiones tumorales, desde la hiperplasia hasta el adenocarcinoma. Hay una hipótesis de Vortmeyer y col, que dice que el inicio de estos tumores estaría en las células del páncreas exócrino. Esta teoría es de mucho interés para el posible tratamiento genético de la diabetes.

Según una segunda hipótesis, que es más familiar para nuestra formación, de Perren y col, estos tumores se originarían en las células endócrinas, en pequeños agregados celulares llamados *clusters*, la mayoría de los cuales tienen inmunohistoquímica positiva para glucagon. Y es en estos *clusters* donde se empezaría a ver, presentar y observar la pérdida de la heterocigocidad (LOH) del gen men 1, que es nada más y nada menos que el segundo golpe al que nos referimos anteriormente. Hay también distintas teorías sobre la hiperplasia, las cuales se preguntan si para iniciarse necesitaría la LOH o bastaría con el primer golpe.

Ahora nos referiremos a los tumores enteropancreáticos en la neoplasia endócrina múltiple. De los tumores funcionantes el más frecuente es el gastrinoma. Los tumores enteropancreáticos se producen, según demuestran las grandes series, en el 55% de los pacientes con esta enfermedad. El más comúnmente detectado es el gastrinoma, que se presenta con más frecuencia (40%) siguiendo el insulinoma, (10%). La prevalencia de los tumores no funcionantes en las series clínicas es de un 20%, pero hay estudios en autopsias que muestran que casi el 100% de estos pacientes tiene tumores no funcionantes pancreáticos de distintos tamaños.

Los endocrinólogos llamamos no funcionantes a los tumores que no tienen manifestación clínica ni bioquímica de hipersecreción, pero pueden tener inmunohistoquímica positiva para distintas hormonas.

¿Qué diferencia hay entre las formas esporádicas y las formas hereditarias de esta enfermedad? Los gastrinomas suelen ser intraduodenales, pequeños, múltiples, metastatizantes, muy agresivos. El 25% de los pacientes con Zollinger-Ellison pueden ser portadores del MEN 1. Dadas la agresividad y la multifocalidad de estos tumores, hay autores que opinan que el tratamiento sería inicialmente médico porque las posibilidades de curación son bajas.

Con respecto a la asociación entre insulinoma y MEN 1, el 10% de todos los insulinomas pueden tener MEN 1. Son tumores grandes, benignos y la indicación es quirúrgica.

Con respecto al glucagonoma es muy grande, maligno, tiene tratamiento quirúrgico, según el estadio y tratamiento médico, con análogos de somatostatina.

Otros síndromes con tumores enteropancreáticos hereditarios son el Von Hippel-Lindau y la neurofibromatosis.

Estamos llevando a cabo un estudio multicéntrico con 20 sujetos índices. El 77% de los pacientes presenta un tumor neuroendocrinopancreático. La frecuencia de insulinomas es algo mayor que en las series internacionales.

Las mutaciones se localizan a lo largo de todo el gen. Hay más de 1.000 mutaciones descritas y, por lo tanto, el análisis genético consiste en la codificación de todo el gen, por lo menos de la parte codificante. Tiene hasta un 80% de sensibilidad y un 100% de especificidad.

Las indicaciones del estudio genético son: pacientes que tienen clínicamente el síndrome MEN 1 y sus descendientes. Esto se debe a que hay 50% de posibilidades de que la enfermedad sea transmitida a los descendientes (forma autosómica dominante).

Si nos preguntamos qué beneficios tiene el diagnóstico genético, podemos responder que confirma la enfermedad en los pacientes sintomáticos e individualiza la mutación, permitiendo identificar a los descendientes que tienen la enfermedad aún sin síntomas. Esto es muy importante porque libera a la mitad de los descendientes de un seguimiento clínico y bioquímico exhaustivo anual y hasta los 40 ó 50 años de edad para detectar el gastrinoma, el hiperparatiroidismo, la acromegalia, el prolactinoma y el insulinoma, conjuntamente con análisis por imágenes cada tres años. De modo que el diagnóstico genético es necesario para poder concentrar estos esfuerzos solamente en los portadores y dar el alta a los no portadores.

Por último, destacamos una paciente donde se detectó una mutación. Esta paciente tenía un hiperparatiroidismo que había recidivado y en una tomografía de abdomen se detectaron dos tumores: uno pancreático y uno adrenal, ambos no funcionante que se resecaron en el mismo acto quirúrgico. Al estudiar a los dos hijos de la paciente se pudo confirmar que ninguno era portador de la enfermedad.

Este estudio genético lo estamos haciendo en el *Hospital Italiano* en forma gratuita por los próximos dos años para poder estudiar y caracterizar genéticamente por primera vez a la población de pacientes con MEN 1 en nuestro país.

Se realiza a partir del ADN que se extrae de los leucocitos de muestra de sangre con anticoagulante EDTA al 5% y se necesita un consentimiento informado.

Referencias

1. Agarwal, et al. Germline mutations of the Men 1 gene in familial multiple endocrine neoplasia type 1 and related states. *Hum Mol Genet* 1997;6:1169-1175.
2. Chandrasekharappa, et al. Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia type 1. *Science* 1997;276: 404-407.
3. Agarwal, et al. Menin interacts with the AP1 T. Smads binds directly to the Jun family of AP-1 transcription factors. *PNAS* 1999;96:4844-4849.
4. Kaji H, et al. Inactivation of menin, a Smad3-interacting protein blocks transforming growth factor type beta signaling. *PNAS* 2001;98:3837-3842.
5. Knudson AG. Mutation and Cancer Statistical study of retinoblastoma. *Proc Nat Acad Sci* 1971;68:820-882.
6. Lemos MC, Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia (MEN 1): analysis of 1336 mutations reported in the first decade following identification of the gene. *Human Mutation* 2008;29:22-32.
7. Brandi ML, et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:5658-5671.
8. Perren A, et al. Multiple endocrine neoplasia 1 (MEN1): Loss of one Men 1 allele in tumors and monohormonal endocrine cell clusters but not in islet hyperplasia of the pancreas. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1118-1128.
9. Vortemeyer A, et al. Non islet origin of islet cell tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1934-1938.