



Ginecología y Obstetricia

© Sociedad Peruana de Obstetricia y Ginecología

Ginecol. obstet. 1999; 45 (3) : 205 - 210

NEOPLASIAS ENDOCRINAS MÚLTIPLES EN UN RECIÉN NACIDO

JOSÉ PEREDA*

(*) Profesor Principal, Departamento Académico de Patología, Universidad Peruana Cayetano Heredia
Patólogo Jefe, Departamento de Patología y Laboratorios Clínicos, Instituto Materno Perinatal.

RESUMEN

En este trabajo se presenta el caso de un recién nacido con neoplasia endocrina múltiple, poniéndose énfasis en las diferencias entre los síndromes clásicos y el que ahora se describe. También se comenta la naturaleza de las lesiones proliferativas.

Palabras clave: Neoplasias endocrinas en recién nacido. Tumores congénitos. Neoplasia y malformación urinaria en recién nacidos.

SUMMARY

The case of a newborn with multiple endocrine neoplasia is presented. Emphasis is placed on the differences between classical types and the one presented here. The nature of the proliferative lesions is also commented.

Key words: Endocrine neoplasias in a newborn. Congenital tumors. Neoplasia and urinary malformation in newborns.

INTRODUCCIÓN

Las neoplasias endocrinas múltiples constituyen cuadros anatomoclínicos bien definidos. Se reconoce tres tipos. El tipo I, también llamado síndrome de Wermer, tiene como característica la presencia de hiperplasia o adenomas en paratiroides, hipófisis e islotes de Langerhans. Se ha planteado que el defecto genético causa, en primer lugar, alteración en los islotes de Langerhans y que las alteraciones de las otras glándulas son resultado del exceso de secreción de las hormonas insulares. Las manifestaciones clínicas dependerán del predominio funcional de cualquiera de las lesiones. Por ejemplo, en casos de hipergastrinemia, por proliferación insular, los pacientes presentan síndrome de Zöllinger-Ellison; o como resultado de la presencia de hiperplasia o los adenomas de paratiroides, se puede encontrar hipercalcemia, con las mismas complicaciones del exceso de calcio por otras causas. La presencia de neoplasias en varios órganos gastrinomas, adenomas paratiroides y prolactinoma hipofisario requerirá tratamiento quirúrgico, cuya prioridad estará en razón a la severidad de cada una de las manifestaciones⁶. Este síndrome es resultado de una mutación en el locus 11q13 y se trasmite con carácter autosómico dominante^{2,3,7}.

La otra variedad, llamada síndrome de Sipple o neoplasia endocrina múltiple tipo 211, se debe a una mutación a nivel 10q11.28 y se caracteriza por presentar feocromocitoma, carcinoma medular de tiroides y ocasionalmente adenomas paratiroides¹⁰. Este síndrome se trasmite con carácter autosómico dominante. Se prefiere la denominación de tipo 2A, para diferenciarlo de la tercera variedad, llamada tipo 2B⁵.



En la neoplasia endocrina múltiple tipo 2B hay neuromas que, en las mucosas, en la cara, deforman la boca y los ojos, también comprometen las vías respiratorias y digestivas⁴. Se ha planteado que la presencia o la ausencia de neuromas mucosos tiene significación para el diagnóstico diferencial de esta entidad. Algunos casos tienen hiperplasia de paratiroides y un aspecto parecido al síndrome de Marfan. La otra manifestación importante es la presencia de carcinoma medular de tiroides, tanto así que se ha sugerido que cuando se identifica el fenotipo de este síndrome, debe practicarse una tiroidectomía profiláctica¹².

No se considera apropiado identificarlo como neoplasia endocrina múltiple tipo 3, porque se ha demostrado que la mutación ocurre en el mismo locus del síndrome tipo 2A9. Por esta razón es preferible identificarlo como tipo 2B. También se le conoce como síndrome de Wagemann-Froboese.

Si bien se ha visto marcada uniformidad de las manifestaciones dentro de las familias, hay casos descritos en los que se observa superposición de caracteres correspondientes a los diversos tipos^{1,5,10}.

En el caso que se describe a continuación, hay evidencia morfológica de lesiones proliferativas de varias glándulas endocrinas, asociadas a malformación del aparato urinario. La distribución difiere de la de los tipos clásicos y por otra parte se trata de un recién nacido con 7 horas de vida; todo lo cual ha motivado esta presentación, con la que se intenta incentivar el estudio de las neoplasias endocrinas múltiples en la etapa perinatal.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Tercigesta de 32 años con 37 semanas de gestación por fecha de última menstruación (FUR). Parto de inicio espontáneo, eutócico. Recién nacido (RN) de sexo masculino. Peso 2 910 g, talla 46 cm, Apgar 5 al primer minuto y 7 a los 5 minutos. Mal estado general, polipneico, con labios cianóticos. Puente nasal plano. Parrilla costal pequeña. Silverman⁶.

Abdomen muy distendido, el aspecto sugiere agenesia de planos musculares anteriores. A la palpación se percibe tumoración quística infraumbilical.

EXÁMENES AUXILIARES

Grupo sanguíneo O, factor Rh (+). Leucocitos 18 000 /mL con 60% de linfocitos. Normoblastos 10%.

Fallece a las 7 horas de vida.

PROTOCOLO DE AUTOPSIA

Examen macroscópico

RN de sexo masculino. Tiene 34 cm de perímetro cefálico, 32 cm de perímetro torácico y 35 cm de perímetro abdominal.

Tórax estrecho. En la cavidad pericárdica se aprecia corazón con punta bífida y surco auriculoventricular profundo. Pulmones hipoplásicos.

Abdomen muy distendido, con planos musculares escasos y aplanados. Al abrir la cavidad abdominal se aprecia que la distensión se debe a presencia de una vejiga marcadamente dilatada, que parece incluir el tercio distal del uraco. A la presión de la vejiga no fluye orina por el meato. La cavidad está llena de orina de aspecto normal. Ambos uréteres y la pelvis renal están dilatados. El parénquima renal está alterado por la presencia de formaciones quísticas de tamaño variable, hasta de 1 cm de diámetro. Ambos testículos están en la cavidad abdominal.

Examen microscópico

Corazón: Sin alteraciones significativas

Pulmón: En los cortes se aprecia características de pulmón hipoplásico.



Hígado: Moderada dilatación venosa (venas portales, centro lobulillares y lobulares). Fibrosis portal moderada. Fibrosis de la pared venosa.

Páncreas: Los lobulillos pancreáticos están alterados, porque en muchas zonas parecen estar reemplazados por islotes de Langerhans, ya que el tejido insular rechaza y atrofia la estructura lobulillar del páncreas exocrino; desorganizando la estructura acinar (Figura 1).

No solamente hay aumento de número de islotes, sino que además se les aprecia hipertróficos. Dentro de los islotes hay focos de hiperplasia celular que toman aspecto casi sincicial (Figura 2).

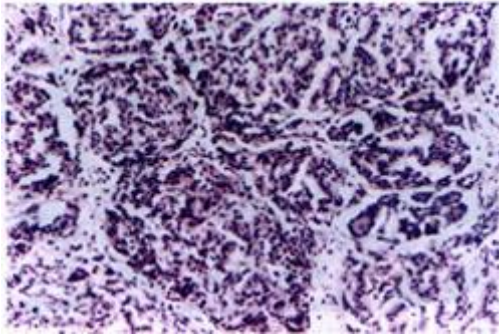


Figura 1. Páncreas. Col. Hematoxilina-eosina. Se observa aumento del número y tamaño de los islotes de Langerhans. El tejido acinar resulta desplazado y comprimido por el tejido insular (flecha).

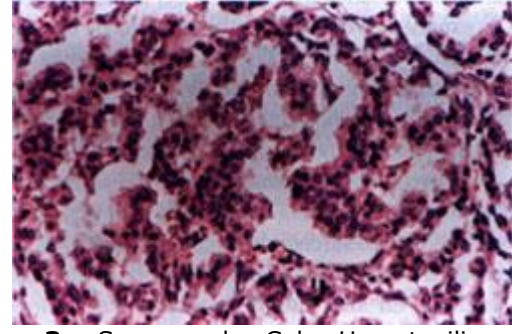


Figura 3. Suprarenal. Col. Hematoxilina-eosina. La corteza definitiva presenta hiperplasia celular que en algunos niveles tiende a formar pequeños nódulos. Hay áreas en las que las células epiteliales tienen forma columnar y núcleos prominentes.

Hipófisis: Se constata hiperplasia celular, en zonas, constituida por células eosinófilas y en otras por células cromóforas; estas últimas forman estructuras de aspecto tubular.

Suprarrenal: La corteza definitiva tiene áreas con aspecto hiperplásico. Hay esbozo de estructuras nodulares y mantos de células (Figura 3) que salen del marco de la cápsula conjuntiva de la glándula suprarrenal. Dichos mantos están formados por células que, en varios niveles, tienden a adoptar aspecto columnar. En la periferia, por debajo de la cápsula, se forman espacios de aspecto glandular, dilatados, de contorno irregular, que contienen sangre hemolisada.

Tiroides: La estructura tiroidea está también alterada. Hay algunas zonas con folículos que contienen coloide, pero en varios áreas hay hiperplasia de folículos desprovistos de coloide, que además presentan contorno irregular y tienen epitelio más bien columnar (Figura 4).

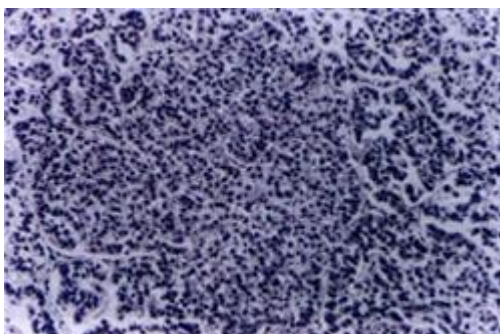


Figura 2. Páncreas. Col. Hematoxilina-eosina. En los islotes de mayor tamaño se observa mejor la hiperplasia celular. Hay focos en los que las células insulares parecen ser multinucleadas.

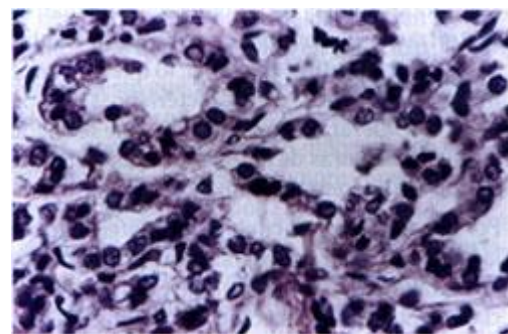


Figura 4. Tiroides. Col. Hematoxilina-eosina. La estructura folicular está alterada por la falta de coloide, el contorno irregular de los folículos y la presencia de núcleos hiper cromáticos.

Paratiroides: Se observa predominio de células claras, que se distribuyen apretadamente en lobulillos delimitados por tejido fibroconectivo.



Testículo: La estructura testicular está alterada por la presencia de varios nódulos de tamaño variable, algunos próximos al hilio y otros definitivamente intraparenquimales. Las células que forman los nódulos mencionados tienen contorno poligonal, citoplasma amplio, algo eosinófilo, granular y núcleo vesiculoso, que en algunos casos está aumentado de volumen (Figuras 5,6). Dichas células tienen aspecto muy parecido a las células de Leydig que se encuentran en el intersticio.

Riñón: Marcada alteración por la presencia de múltiples quistes, sobre todo glomerulares. En el intersticio hay fibrosis que desorganiza totalmente la medular y en algunos niveles se distribuye en bandas peritubulares concéntricas que atrofian los conductos colectores. Hay también focos de infiltración con células hematopoyéticas.

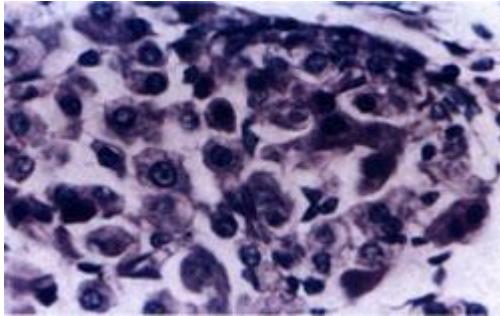


Figura 5. Testículo. Col. Hematoxilina-eosina. En el parenquima testicular se encuentran nodulos formados por células de Leydig. Los nódulos comprimen a los conductos seminíferos vecinos (flecha).

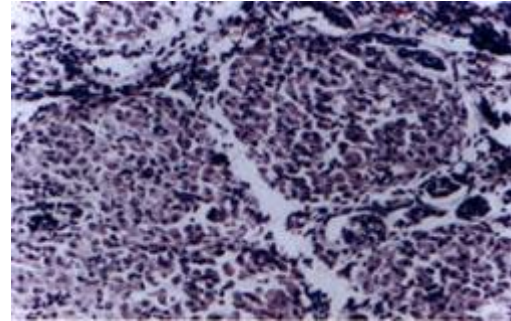


Figura 6. Testículos. Col. Hematoxilina-eosina. A mayor aumento pueden verse mejor las características de las células que proliferan; su patrón monomórfico y la carencia de cápsula.

DIAGNÓSTICOS ANATOMOPATOLÓGICOS

Hipoplasia pulmonar. Atresia de uretra. Megavejiga. Hidrouréter bilateral. Riñones poliquísticos. Tumor de células de Leydig. Hiperplasia e hipertrofia de los islotes de Langerhans. Hiperplasia suprarrenal, atípica. Hiperplasia adenomatosa de tiroides. Hiperplasia de la hipófisis. Hiperplasia de paratiroides.

COMENTARIO

Como se puede ver en el protocolo microscópico, hay evidencia morfológica concluyente de lesiones proliferativas en varias glándulas endocrinas (ver Figuras). Este caso llamó la atención, inicialmente, por la presencia de tumores testiculares en un recién nacido. Como se sabe que la asociación de tumor testicular y tumor suprarrenal es posible, se estudió la corteza suprarrenal, encontrándose zonas con proliferación celular, caracterizadas por nódulos o bandas de células, estas últimas de tipo columnar, lo que no es normal para esta edad; con características que podrían considerarse neoplásicas, ya que se encontró algunas figuras de mitosis además de los signos de dediferenciación mencionados.

Por las características citológicas se interpretó que la lesión testicular corresponde a tumor de células de Leydig. Podría plantearse el diagnóstico diferencial con otras lesiones nodulares, como es el caso de la presencia de tejido suprarrenal aberrante, lo que equivaldría a considerar la lesión testicular como simple tejido ectópico. Pero los nódulos ectópicos de la corteza suprarrenal se localizan en el hilio del testículo o en su pedículo vascular. En la experiencia de este Laboratorio, hasta 10% de los testículos de recién nacidos puede presentar dicha lesión en la localización mencionada; no se la ha encontrado dentro del parénquima. Pero lo que es más importante en este caso, es que los nódulos tumorales están formados por un solo tipo celular y si bien rechazan a los tubos seminíferos, no poseen cápsula. Los nódulos corticoadrenales tienen una cápsula de tejido conectivo fibroso y están formados por dos tipos de células, las de la corteza fetal y las de la corteza definitiva.

En un examen más detenido se encontró áreas de tiroides también con lesión proliferativa, en las que folículos tiroideos atípicos presentan epitelio columnar diferente del epitelio cúbico del folículo. Estas áreas alternan con otras que muestran tejido tiroideo normal. Se podría argüir que las zonas de aspecto anormal se deben a inmadurez del tejido tiroideo. La experiencia demuestra que las áreas de tiroides



inmaduro están formadas por folículos pequeños, que pueden o no contener coloide, pero que sobretodo tienen epitelio cúbico, regular; dichos folículos están separados por una mayor cantidad de tejido conectivo que el tejido maduro. En el presente caso, las áreas interpretadas como anormales (Figura 4) tienen folículos sin coloide, de contorno irregular, separados por muy escaso o ningún tejido intersticial; además, en su epitelio se encuentra núcleos vesiculosos, que alternan con otros hiper cromáticos, todo lo cual sugiere un estado de desdiferenciación. La falta de facilidades no nos ha permitido determinar si hay proliferación de células C.

Con los hallazgos que se ha mencionado no fue difícil reconocer que el parénquima pancreático está formado por islotes de Langerhans hiperplásicos e hipertróficos, que causan atrofia del tejido exocrino.

Finalmente se encuentra moderada hiperplasia celular en la hipófisis, tanto de células eosinófilas como cromóforas, las que en algunos niveles forman estructuras de aspecto acinar.

Tabla 1*.

Síndromes	Wermer Nem* Tipo 1	Sipple Nem Tipo 2A	Wageman Froboese Nem Tipo 2B	Presente caso
Organos				
• Pituitaria	Adenomas			Hiperplasia
• Paratiroides	Hiperplasia +++ Adenomas	Hiperplasia +		Hiperplasia
• Tiroides	Hiperplasia de células C	Carcinoma medular +++	Carcinoma medular ++	Hiperplasia nodular atípica
• Islotes de Langerhans	Hiperplasia + Adenomas +++ Carcinoma ++		Hiperplasia	
• Adrenales	Hiperplasia cortical ++	Feocromocitoma ++	Feocromocitoma +++	Hiperplasia cortical atípica
• Testículo				Tumor de células de Leydig
• Patología extraendocrina		Enfermedad de Hirshprung	Ganglioneuomas mucocutáneos Hábito marfanoide	Malformaciones del sistema urinario

1. Modificado de Robbins. Pathological basis of disease. 5th Edition. pag 1170
* Neoplasia endocrina múltiple

El caso que se presenta tiene algunas diferencias con lo que se describe en los casos clásicos de neoplasia endocrina múltiple en el adulto (Tabla 1). En primer lugar el caso corresponde a un recién nacido; 2) presenta malformación congénita del sistema urinario; 3) no se ha identificado feocromocitoma ni ganglioneuomas; 4) por el contrario en este caso se incluye un tumor testicular que no se describe en los síndromes tipo 1 ni en los tipos 2.

La evidencia que hemos presentado demuestra, en este caso, lesiones proliferativas en varias glándulas endocrinas. Parece, por tanto, procedente el hacer un comentario sobre la naturaleza de la proliferación celular. Hasta ahora nos hemos referido a ella calificándola como lesión proliferativa. Se considera suficiente que haya hiperplasia para incluir un caso dentro del grupo de neoplasia endocrina múltiple. Sin embargo es necesario poner énfasis en que en la proliferación celular de este caso hay también un componente de desdiferenciación, desde que en varias glándulas, el patrón celular y el histológico se apartan del modelo normal, lo que sustentaría el criterio de considerar a estas lesiones como neoplásicas.

En lo que se refiere al patrón normal debe tenerse en cuenta que el caso corresponde a un recién nacido que muere a las 7 horas de vida y no puede dejar de considerarse que a esta edad, como en cualquier otra, hay un patrón histológico normal con el que hay que comparar las lesiones que se han presentado y del cual se apartan los elementos que han proliferado en este caso.

Por supuesto que, considerando la edad del niño, no podemos esperar encontrar lesiones desarrolladas, como se observa en niños mayores y en adultos, en los cuales los tumores pueden haber tenido años de evolución.

Un comentario adicional en relación a la asociación entre neoplasia endocrina múltiple y malformación congénita. Se ha sugerido que hay noxas que pueden tener doble efecto, por un lado actuar como teratógenos y por otro actuar como oncógenos. El presente podría ser un buen ejemplo de esta dualidad, ocurriendo en un recién nacido.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ballard HS, Frame B, Hartsock RJ. Familial multiple endocrine adenoma-peptic ulcer complex. *Medicine* 1964; 43:481-516.
2. Bystrom C, Larson C, Blomberg C, et al. Localization of the MEN I gene to a small region within chromosome 11q13 by deletion mapping in tumors. *Proc Natl Acad Sci* 1990; 87:1968-72.
3. Carling T, Correa P, Hessman O, et al. Parathyroid MEN 1 gene mutations in relation to clinical characteristics of nonfamilial primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocr Metab* 1998; 83:2960-3.
4. Carney JA, Go VIW, Sizemore GW, et al. Alimentary tract ganglioneuromatosis. A major component of the syndrome of multiple endocrine neoplasia, type 2B. *N Engl J Med* 1976; 295:1287-91.
5. De Lellis RA. Multiple endocrine neoplasia syndromes revisited. Clinical, morphological, and molecular features. *Lab Invest* 1995; 72:494-505.
6. Decoud JA, Covián E, Hevia J, Tantorno G. Adenomatosis endocrina múltiple tipo I: síndrome de Wermer. *Rev Argent Cir* 1985; 48:6-13.
7. Farnebo F, Teh BT, Kytola S, et al. Alterations of the MEN 1 gene in sporadic parathyroid tumors. *J Clin Endocr Metab* 1998; 83: 2627-30.
8. Gardner E, Papi L, Easton DF, et al. Genetic linkage studies map the multiple endocrine neoplasia type 2 loci to a small interval on chromosome 10q11.2. *Hum Molec Genet* 1993; 2:241-6.
9. Jackson CE, Norum RA, O Neal LW, et al. Linkage between MEN 2B and chromosome 10 markers linked to MEN 2A. (abstract) *Am J Hum Genet* 1988; 43: A147.
10. Shimke RN. Multiple endocrine adenomatosis syndromes. *Adv Int Med* 1976; 21:249-65.
11. Steiner AL, Goodman AD, Powers SR, et al. Study of a kindred with pheochromocytoma, hyperparathyroidism and Cushing disease. Multiple endocrine neoplasia type 2. *Medicine* 1968; 47:371-409.
12. Wolfe HJ, Melvin KEW, Cervi-Skeener SJ, et al. C-cell hyperplasia preceding medullary thyroid carcinoma. *New Eng J Med* 1973; 289:437-41.