

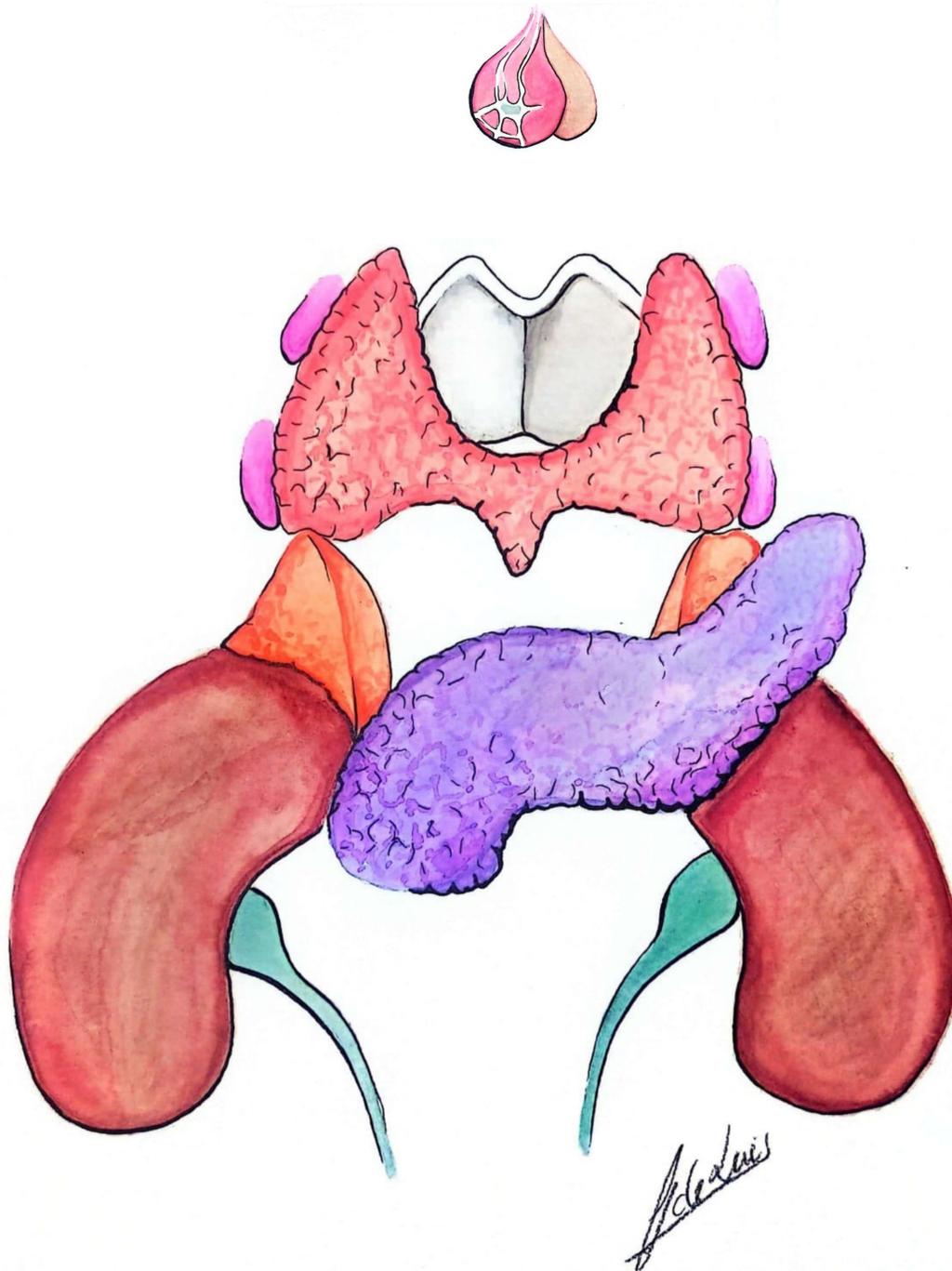
# Seguimiento de los síndromes familiares asociados a tumores neuroendocrinos (TNE)

Luis Alberto Mullor Delgado<sup>1</sup>, Ángela García Pérez<sup>1</sup>,  
Elena Díez Uriel<sup>1</sup>, Jorge de Luis Yanes<sup>1</sup>, María Sánchez  
Pérez<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital general universitario Gregorio Marañón,  
Madrid

# OBJETIVO DOCENTE

- Conocer los principales síndromes familiares asociados a tumores neuroendocrinos.
- Aprender las manifestaciones más frecuentes y características clave de estos síndromes.
- Conocer el importante papel que juegan las distintas técnicas de imagen tanto en la detección, diagnóstico y el seguimiento de los síndromes familiares.
- Repasar varias de las guías y protocolos de seguimiento propuestos desde distintas sociedades y grupos.



# REVISIÓN DEL TEMA

## Introducción

- Los tumores neuroendocrinos (TNE) representan un grupo heterogéneo de neoplasias con origen en las células neuroendocrinas localizadas tanto en glándulas endocrinas como en el sistema endocrino difuso, a lo largo de todo el cuerpo. (1)
- La mayoría de los TNE son esporádicos. No obstante, en algunos casos (20%) pueden ocurrir como parte de síndromes familiares. Existen al menos diez síndromes genéticos descritos (2).
- En esta revisión nos centraremos en los síndromes clásicos: la neoplasia endocrina múltiple 1 y 2 (MEN-1 y MEN-2), el síndrome de Von Hippel-Lindau (VHL), la esclerosis tuberosa (ET) y la neurofibromatosis tipo 1 (NF-1)
- Durante las últimas dos décadas la base genética de la oncogénesis de estos síndromes familiares ha sido identificada, proporcionando a los médicos herramientas útiles para la detección de familias afectadas y manejo de los pacientes afectos.

## Pruebas de imagen

Las pruebas de imagen juegan un importante papel en la detección, diagnóstico y seguimiento de los síndromes familiares. Algunos de los tumores que se detectan en estos síndromes tienen hallazgos de imagen característicos que permiten su diagnóstico.

- La **ecografía (US)**, la **tomografía computarizada (TC)** y la **resonancia magnética (RM)** son técnicas comúnmente utilizadas en el seguimiento y diagnóstico. (3–5)
- Las pruebas de imagen funcionales, como el **PET-FDG**, son útiles en pacientes seleccionados, para evaluar la extensión de la enfermedad y para la vigilancia después del tratamiento.
- En estos pacientes hay que tener en cuenta que muchas manifestaciones tienen lugar en la infancia. Por lo que la realización de múltiples exámenes con radiaciones ionizantes conllevaría una alta exposición acumulativa de radiación, lo que podría predisponer al desarrollo de cáncer en pacientes pediátricos (6). Por esta razón la ecografía y la RM se prefieren en la vigilancia de los síndromes familiares.
- La **ecografía** es la modalidad de elección en el cribado de anomalías tiroideas, ováricas o testiculares. La RM con contraste de anomalías en el sistema nervioso, cuello, mama, abdomen y pelvis.
- La **RM de cuerpo entero** es una técnica emergente que podría ser útil en la detección de tumores malignos en pacientes y síndromes familiares (5,7–9). El protocolo estándar incluye secuencias T1 y STIR en planos axial y coronal con un grosor de corte de 5 mm y secuencias de difusión del cuerpo entero en 3-5 segmentos.

# MEN-1

- Neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN-1), también llamada síndrome de Wermer.
- Herencia autosómico dominante con alta penetrancia, 90 % a los 40 años.
- Prevalencia: 3 por 100.000 individuos.
- Inactivación del gen MEN-1, localizado en el cromosoma 11q13 (gen supresor de tumores)
- Las tres características clínicas clásicas son
  - Hiperparatiroidismo primario (>95%) debido a hiperplasia o adenomas paratiroideos
  - Tumores neuroendocrinos pancreáticos y duodenales (30-70%)
  - Tumores hipofisarios (30-40%) (10).
- Otras endocrinopatías: alteraciones adrenales, TNE tímicos, broncopulmonares y gástricos.
- Otras posibles alteraciones: Angiofibromas faciales, lipomas y ependimomas. (11)

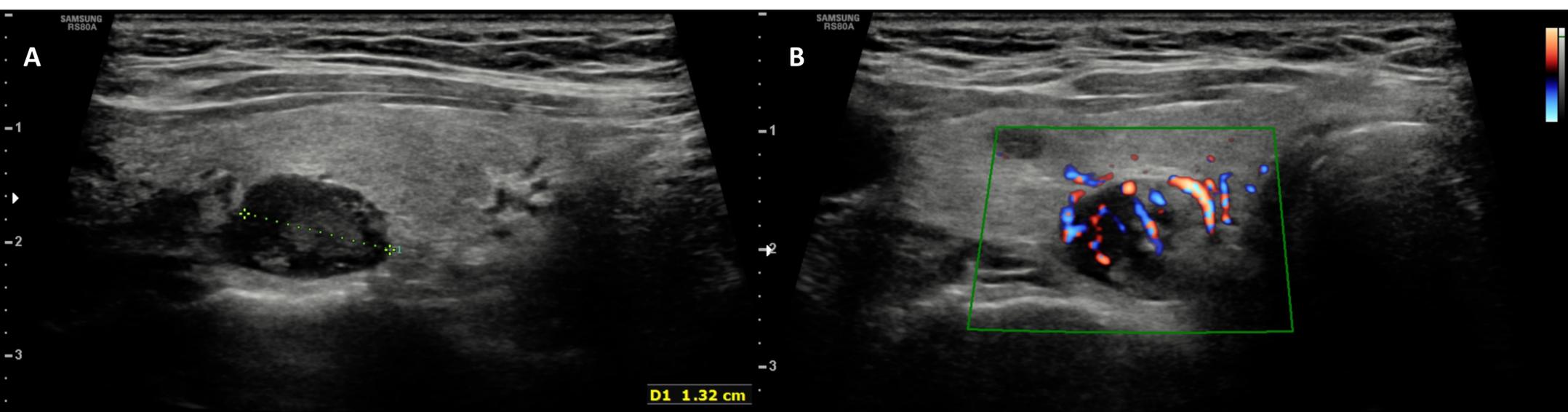
## Hallazgos clave en imagen

- Adenoma paratiroideo
- TNE pancreático
- Adenoma hipofisario
- Otros: Adenoma adrenal, carcinoma adrenal, carcinoide tímico

# Adenoma paratiroideo

- El hiperparatiroidismo primario, normalmente secundario a **adenomas paratiroides**, suele ser la manifestación inicial del MEN-1.
- En un 95% de los pacientes, normalmente en la tercera década de la vida.
- Los pacientes presentan hipercalcemia e incremento de los niveles de PTH.
- La pérdida de mineralización ósea y las nefrolitiasis son alteraciones asociadas frecuentes.

- EVALUACIÓN DEL HIPERPARATIROIDISMO → ECOGRAFIA
- Si sospecha de ectópico o pequeño tamaño → TC/RM CERVICAL
- Las técnicas de medicina nuclear con  $^{99m}\text{Tc-MIBI-SPECT-TC}$ : para planificar cirugía mínimamente invasiva (12), útil en ciertas ocasiones

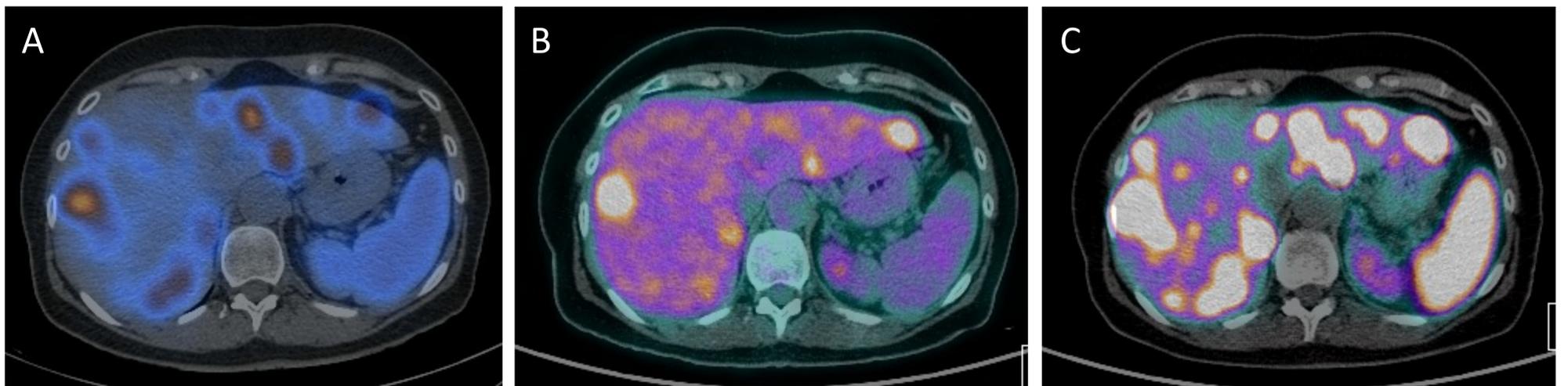


Nódulo paratiroideo derecho hipoecogénico (A- ecografía de cuello) con abundante vascularización (B- doppler-color).

# TNE pancreático

- En un 40% de los pacientes con MEN-1, habitualmente entre los 35-50 años.
- Los más frecuentes son los gastrinomas (60%) e insulinomas (30%).
- Lo más habitual es que sean indolentes pero pueden ser malignos y agresivos con progresión a enfermedad metastásica (13,14).
- El gastrinoma se asocia al síndrome de Zollinger-Ellison, con desarrollo de múltiples úlceras gastroduodenales y engrosamiento de pliegues gástricos.

- Para estudio morfológico TNE PANCREÁTICOS → TC O RM (mejor que TC si pequeño tamaño) **MULTIFÁSICOS**, con fase arterial tardía imprescindible.
- Para estudio histológico y con mayor sensibilidad: **ECOENDOSCOPIA** (técnica invasiva).
- Si enfermedad a distancia y/o planificación de tratamiento: técnicas funcionales de medicina nuclear (gammagrafía con análogos de la somatostatina marcados con  **$^{111}\text{In}$**  ó  **$^{99\text{m}}\text{Tc}$** , el PET  **$^{68}\text{Ga}$** Galio-DOTA-péptido y el PET  **$^{18}\text{F}$** -FDG). También para el seguimiento.
- El PET  **$^{68}\text{Ga}$** Galio-DOTA-péptido es más sensible para la detección de TNE que la gammagrafía y debe considerarse para la vigilancia del paciente con MEN-1. (15)

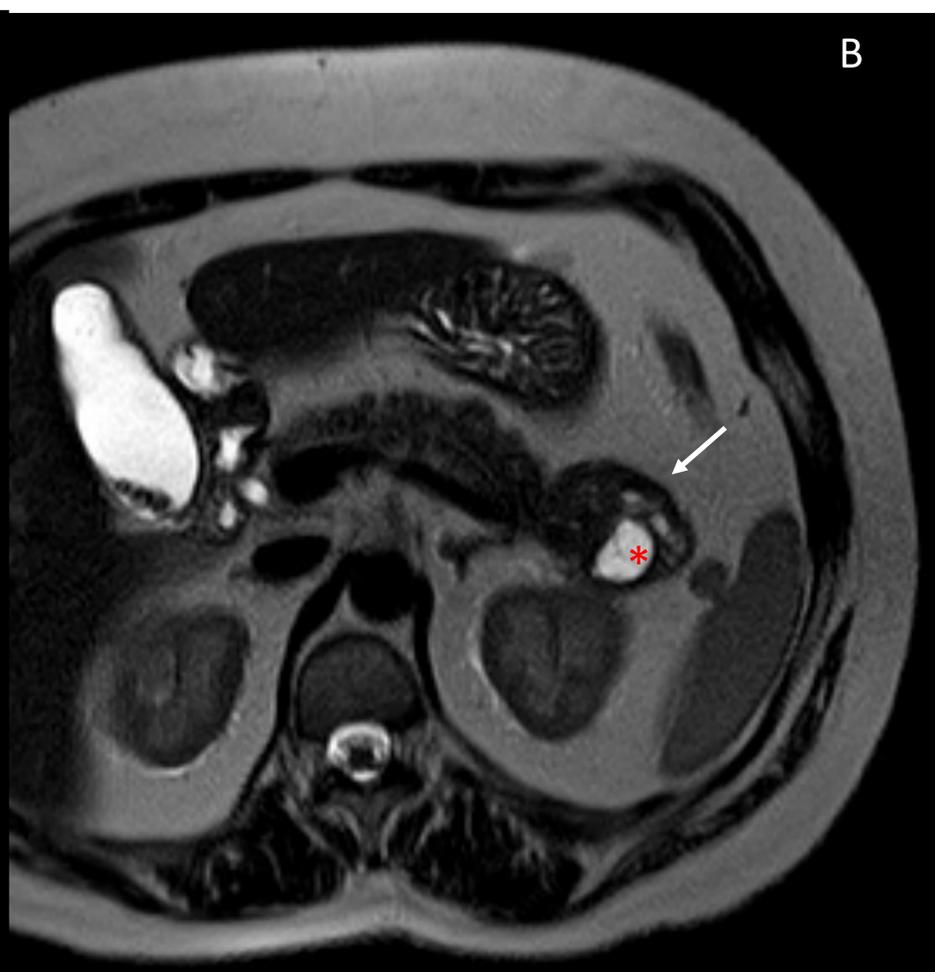


Imágenes comparativas del mismo paciente (metástasis hepáticas de un tumor neuroendocrino pancreático) con las distintas técnicas de medicina nuclear: Gammagrafía con análogos de somatostatina (A), PET  $^{18}\text{F}$ -FDG (B) y PET  $^{68}\text{Ga}$ Galio-DOTA- péptido (C), dónde se demuestra mayor sensibilidad de esta última en la detección de lesiones con receptores de somatostatina.

## TNE pancreático



Nódulo en cuerpo-cola pancreática (flecha) homogéneamente hipervascular en fase arterial de TC abdominal.



Tumoración sólida (flechas) con área quística hiperintensa en la imagen T2 (\*) (imagen B), que es hipervascular en la secuencia dinámica con contraste intravenoso (imagen A).

# Adenoma hipofisario

- En un 30% de los pacientes con MEN-1.
- Más frecuente en mujeres
- Pueden presentarse con sintomatología asociada a la secreción hormonal o a efecto de masa.
- Los prolactinomas son el tumor hipofisario más frecuente (65%) en estos pacientes, seguido de los somatotropinomas (25%) (13).

## ESTUDIO DE LOS ADENOMAS HIPOFISARIOS: RESONANCIA MAGNÉTICA DIRIGIDA

- Campo de visión reducido y con cortes finos (<3 mm) con secuencias T2 y T1 coronales y sagitales sin y con contraste
- Los adenomas mayores a 10 mm se clasifican como macroadenomas.
- Algunos microadenomas de pequeño tamaño pueden no ser visibles (16)



### Microadenoma

Nódulo hipointenso < 10 mm (flecha) en secuencias post-contraste de RM de la silla turca (A- plano sagital y B- plano coronal)



### Macroadenoma

Lesión expansiva (\*) con realce y remodelación de la silla turca en secuencias post-contraste de RM de la silla turca (A- plano sagital y B- plano coronal)

## Otros

- Los **tumores adrenales** se dan en un 40% de los pacientes con MEN-1.
  - El más frecuente es el **adenoma**.
  - Menos del 5% de los pacientes presentan **carcinoma suprarrenal**.

LESIÓN ADRENAL: TC (simple, o multifásico con fase tardía) / RM



Nódulo (flecha) hipointenso en T1 en fase (A), que pierde señal en fase opuesta (B). Imagen patognomónica de adenoma adrenal.

- Un pequeño porcentaje de pacientes con MEN-1 desarrollan **tumores neuroendocrinos tímicos, broncopulmonares** o en el **tracto gastrointestinal**.
- El carcinoide tímico, aunque raro (<8%) es la segunda causa de muerte más común dentro del MEN-1. (17)

TNE PULMONAR/TÍMICO: TC TÓRAX



Tumor carcinoide broncopulmonar. Nódulo endobronquial hipervascular (flechas) en bronquio lobar inferior derecho con atelectasia obstructiva asociada.

# Seguimiento MEN-1: ¿Cada cuánto? ¿Desde cuándo?

Las guías de la sociedad endocrina publicadas en 2012 (18) recomiendan:

Tumor	Edad de inicio (años)	Test bioquímico (anual)	Prueba de imagen (intervalo)
Adenoma paratiroideo	8	Calcio PTH	-
Gastrinoma	20	Gastrina	-
Insulinoma	5	Insulina Glucosa	-
Otros TNEp	10	CgA PPP Glucagón VIP	RM / TC abdominal (anual)
Adenoma hipofisario	5	Prolactina ING-1	RM de silla turca (3 años)
Adrenal	10	Ninguno, a menos que: - sospecha clínica de tumor funcional - tumor > 1 cm identificado en la imagen	RM / TC abdominal (anual)
Carcinoide pulmonar / Tímico	15	-	TC / RM de tórax (1-2 años)

# MEN-2

- Neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN-2)
- Herencia autosómica dominante
- Incidencia: 1 por 200.000 nacimientos.
- Mutación del proto-oncogen RET localizado en el cromosoma 10q11 (codifica un receptor tirosin-quinasa)
- Existen tres subtipos distintos
  - El **MEN-2A** es el más frecuente (60-90%). Se caracteriza por el desarrollo de carcinoma medular de tiroides (CMT), feocromocitoma e hiperparatiroidismo primario.
  - El **MEN-2B** es el menos común. Se asocia a CMT, feocromocitoma y otras anomalías como neuromas múltiples, ganglioneuromatosis difusa o el hábito marfanoide.
  - El **carcinoma medular de tiroides familiar** únicamente se asocia al CMT. (10).

## Hallazgos clave en imagen

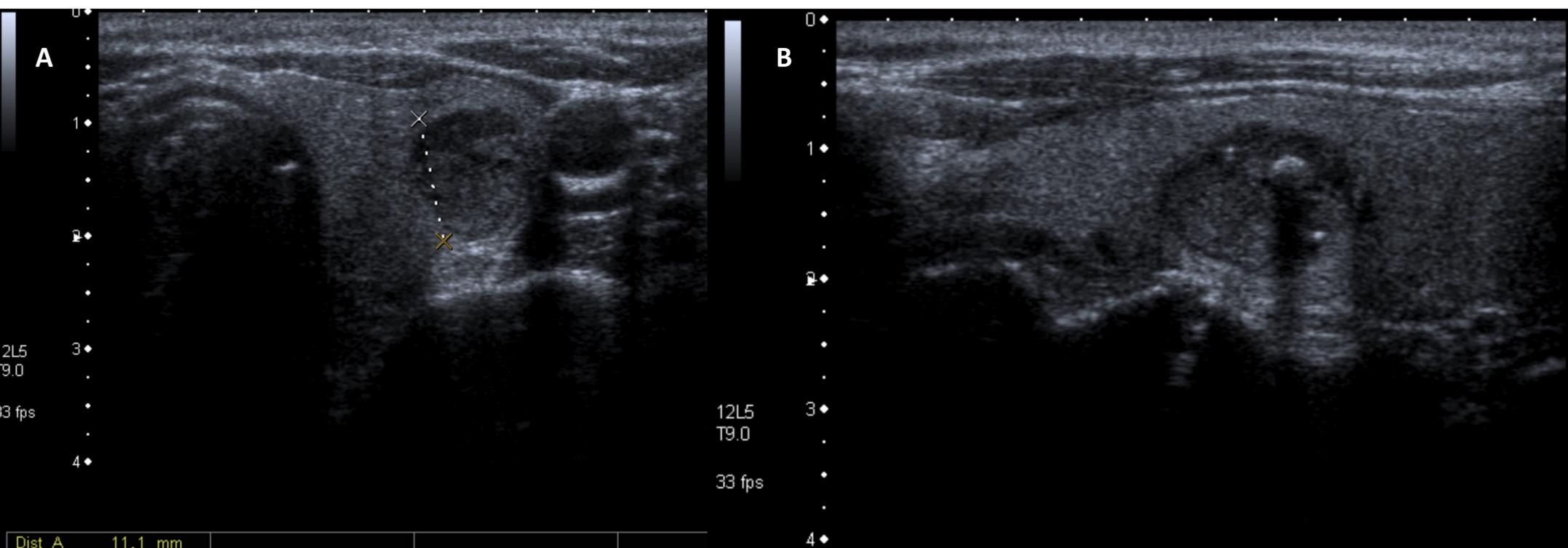
- Carcinoma medular de tiroides
- Feocromocitoma
- Adenoma paratiroideo (MEN-2A)

# Carcinoma medular de tiroides (CMT)

- Penetrancia del 100% en pacientes con MEN-2 a los 70 años.
- Suele ser la primera manifestación y típicamente se presenta entre los 20-30 años.
- Es el mayor contribuyente a la mortalidad relacionada con el MEN-2.
- A menudo es multicéntrico y bilateral en estos pacientes
- Presenta aumento de los niveles de calcitonina y del antígeno carcinoembrionario (CEA).
- La forma de presentación más agresiva y temprana se observa en el subtipo MEN-2B.

## CMT: ECO y PAAF ecoguiada

- En estas familias es muy importante el **consejo y estudio genético**, con la valoración de las posibles mutaciones asociadas y la correlación genotipo-fenotipo.
- Debido a la naturaleza agresiva y la penetrancia completa del CMT en pacientes con MEN-2 la **tiroidectomía profiláctica** está indicada. La edad más adecuada para la intervención se basa en modelos que utilizan la correlación genotipo-fenotipo, como el establecido por la ATA. (19).
- Después de la cirugía son necesarios examen físico y la medición de los niveles serológicos de calcitonina y CEA. Si los niveles séricos son normales durante 5 años, no se necesitan estudios adicionales.



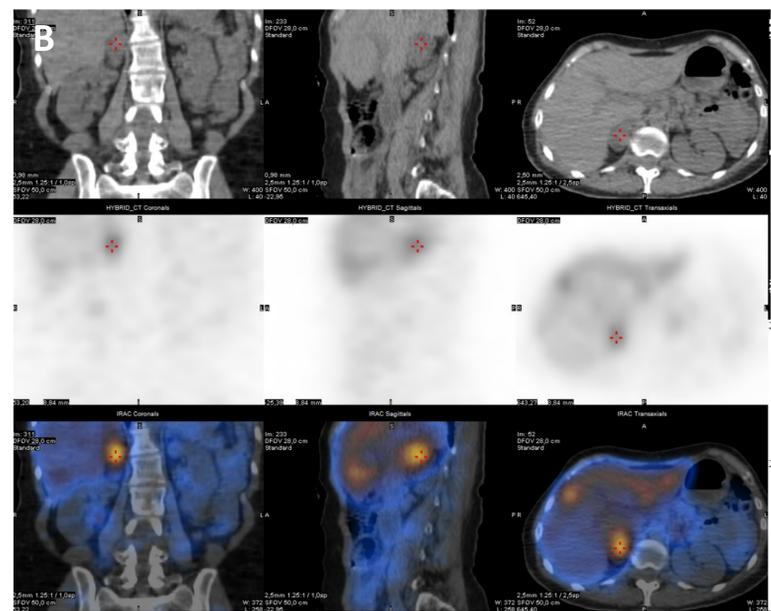
Nódulo tiroideo izquierdo hipocogénico con eje anteroposterior mayor que el eje transversal y calcificaciones asociadas en ecografía de cuello (A- Plano transverso y B- Plano sagital)

# Feocromocitoma

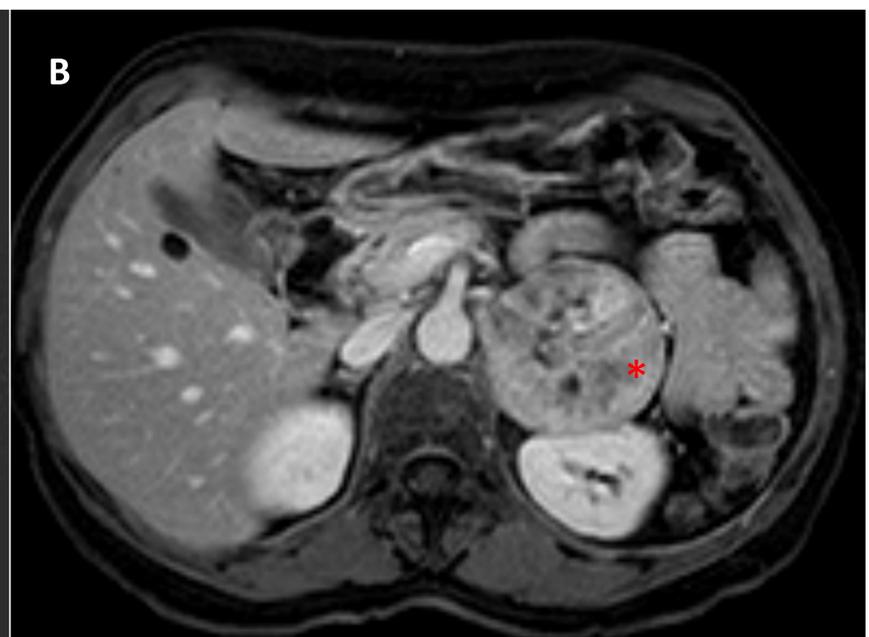
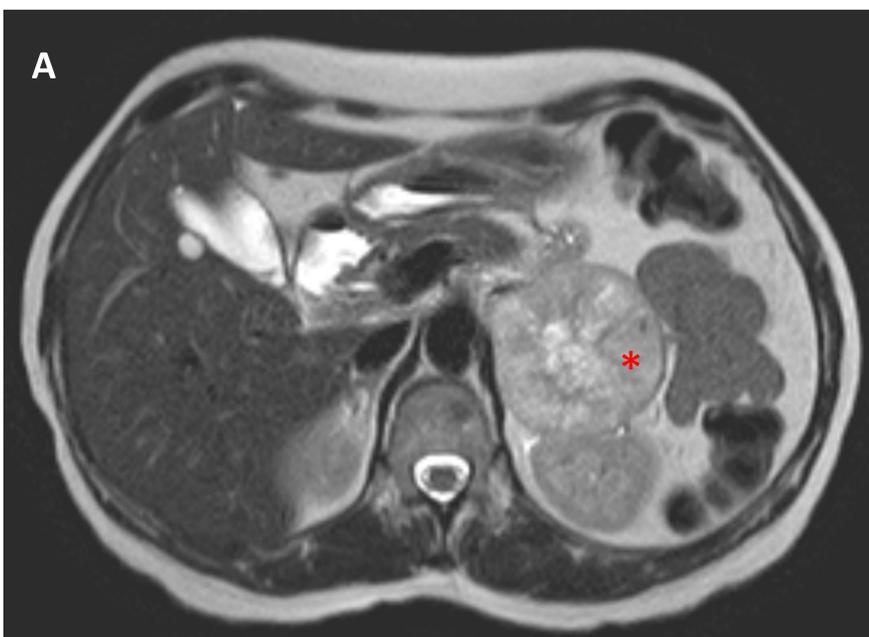
- En la mitad de los pacientes con MEN-2A y MEN-2B
- Media de edad para el diagnóstico de 36 años.

## FEOCROMOCITOMA

- RM / TC ABDOMINAL (sensibilidad similar)
- La gammagrafía  $^{123}\text{I}$ -MIBG puede usarse en la localización de feocromocitomas y valorar la extensión a distancia (14).



Masa suprarrenal derecha (\*) con intenso realce en TC con civ (A) e hipercaptación en MIBG  $^{123}\text{I}$  (B)



Masa suprarrenal izquierda (\*) hiperintensa y heterogénea en secuencia T2 de RM abdominal (A) que muestra intensa captación tras administrar gadolinio (B)

# Seguimiento MEN-2: ¿Cada cuánto? ¿Desde cuándo?

- Variabilidad en las recomendaciones en pacientes con MEN-2.
- Algunos grupos recomiendan la realización de pruebas de imagen solo en el contexto de anomalías bioquímicas (medición anual de metanefrinas libres en plasma)
- Otros grupos recomiendan RM abdominal cada 3 años con gammagrafía opcional, dirigido a la detección de posibles feocromocitomas (14).

# Von Hippel-Lindau

- Síndrome de von Hippel-Lindau (VHL)
- Herencia autosómica dominante y alta penetrancia
- Incidencia: 1 en 35.000-50.000.
- Mutación del gen VHL (gen supresor de tumores) localizado en el cromosoma 3p25, que regula la proliferación celular-hipoxia y la angiogénesis.
- Principales manifestaciones clínicas:
  - Hemangioblastomas retinianos o de sistema nervioso central (SNC)
  - Tumores del saco endolinfático
  - Quistes y carcinoma de células renales
  - Feocromocitoma.
  - Quistes y TNE pancreáticos.
- Incremento de la morbi-mortalidad. Las causas más comunes de defunción son el carcinoma de células renales y complicaciones del hemangioblastoma cerebeloso.

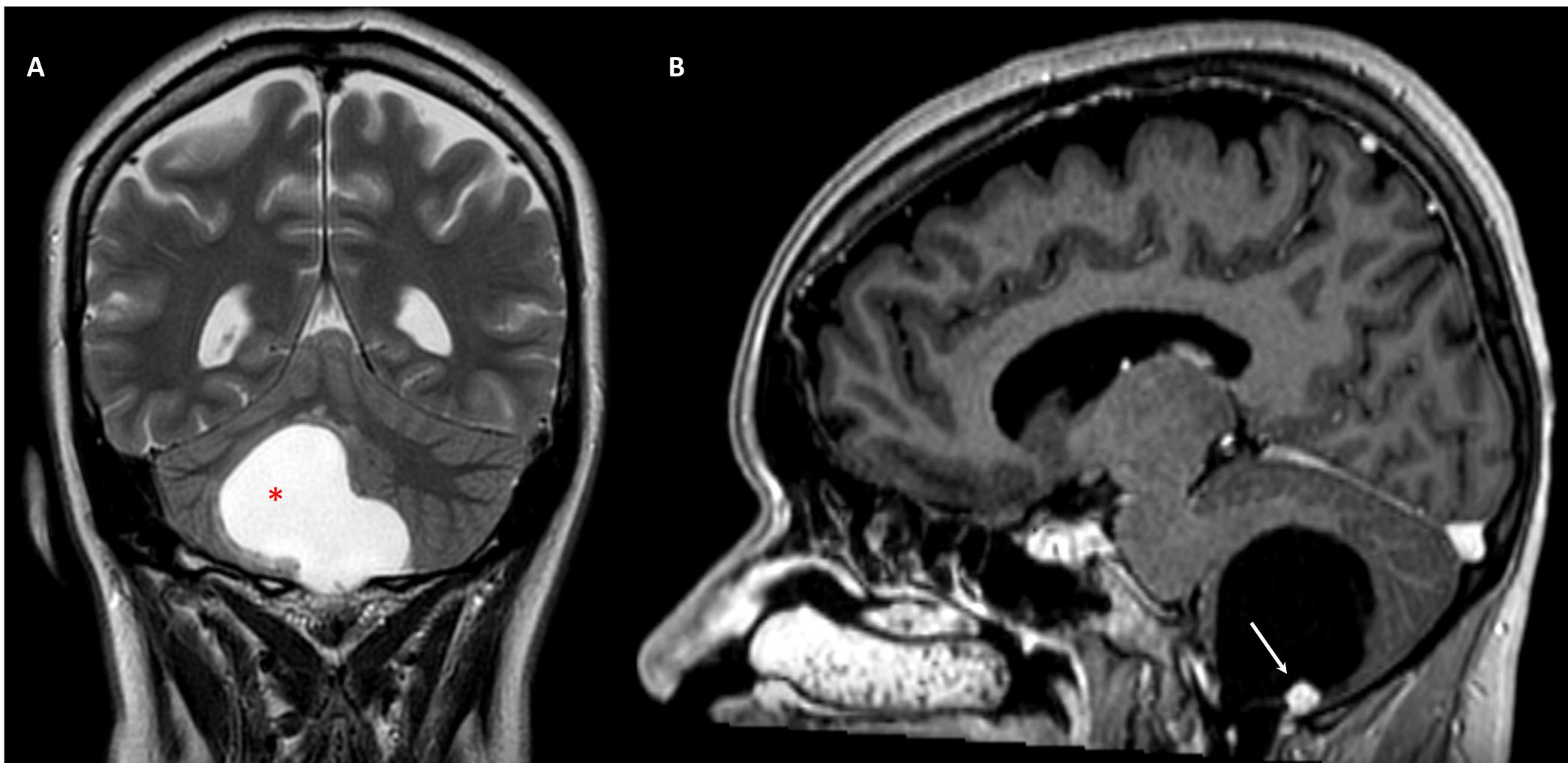
## Hallazgos clave en imagen

- Hemangioblastoma SNC
- Carcinoma de células renales
- Múltiples quistes renales y pancreáticos
- Feocromocitoma
- TNE pancreático

# Hemangioblastoma SNC

- Es el tumor más característico en el VHL.
- En un 60-80% de los pacientes.
- Puede afectar al cerebelo (42-72%), tronco del encéfalo, medula raquídea y menos frecuente en territorio supratentorial.
- La media de edad de diagnóstico es de 33 años
- Sintomatología: cefalea y ataxia.
- Puede existir afectación multifocal y si se detecta en cerebelo es recomendable el estudio de la columna (20).

## HEMANGIOBLASTOMA: RM CEREBRAL Y DE COLUMNA



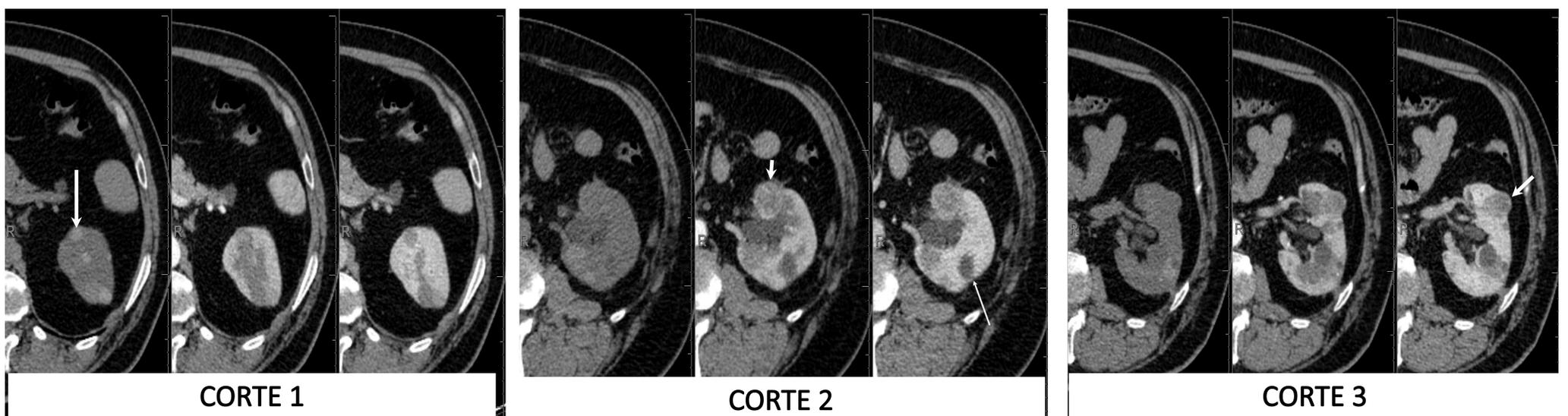
Lesión quística en fosa posterior (\*) en secuencia T2 sagital de RM craneal (A) que asocia un nódulo (flecha) que realiza tras administrar gadolinio (B)

# Lesiones renales

- El **carcinoma de células renales** es el responsable de un 50% de la mortalidad en pacientes con VHL.
- La media de edad de diagnóstico es entre los 35-40 años.
- La histología más frecuente es el subtipo células claras.
- Se asocia con más frecuencia a la multifocalidad y bilateralidad.
- Su forma de presentación varía desde nódulos sólidos hipervasculares hasta masas quísticas complejas con tabiques gruesos y nódulos parietales.
- Un 60% de los pacientes con VHL tienen **quistes renales** que pueden ser simples o complejos, normalmente múltiples y bilaterales.

## LESIONES RENALES

- La **ecografía** puede ser de utilidad para la diferenciación de lesiones quísticas y sólidas, así como en el seguimiento de estos pacientes (intercalado con TC/RM).
- **TC/RM ABDOMINAL** tienen mayor capacidad de caracterización de lesiones sospechosas (21).



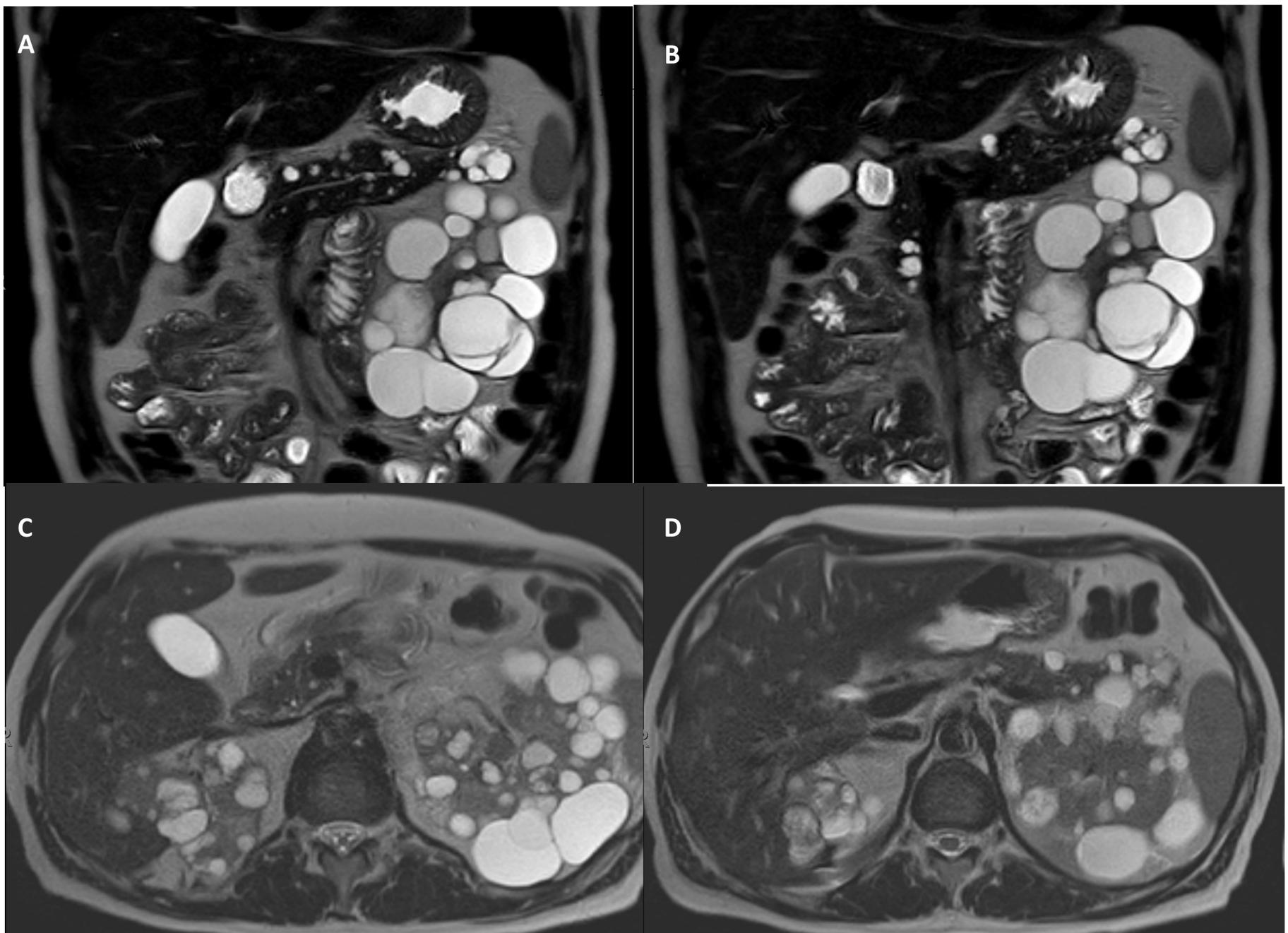
Múltiples lesiones renales en el mismo paciente (A-fase simple, B-fase corticomedular y C-fase nefrográfica) en 3 cortes en polo superior y tercio medio del riñón izquierdo.

- **Quistes simples** (flecha fina): Lesión focal de baja atenuación (<20 UH) sin realce tras administrar civ
- **Quistes hiperdensos (Bosniak II)** (flecha gruesa): Lesión focal de alta atenuación en fase sin civ (>20 UH) sin realce tras administrar civ.
- **Nódulos sólidos (CCR)** (cabeza de flecha): Lesión focal con realce medible tras administrar civ

# Otros

- El **feocromocitoma** se detecta en un 11% de los pacientes con VHL y son menos propensos a estar asociado con síntomas o alteraciones bioquímicas (22).
- Las **lesiones pancreáticas** se detectan el 20-75% de estos pacientes. La mayoría de las lesiones pancreáticas son quísticas (91%),
- Los **TNE pancreáticos** representan un 12%.

## Quistes pancreáticos



V. 38 años. VHL. Múltiples lesiones quísticas en cabeza, cuerpo y cola del páncreas en RM abdominal (secuencias T2) .  
El mismo paciente presenta múltiples lesiones quísticas renales, varias con contenido y septos.

# Seguimiento VHL: ¿Cada cuánto? ¿Desde cuándo?

- Los protocolos de imagen y detección para pacientes pediátricos y adultos con VHL han mostrado beneficios en la reducción de la mortalidad (23).
- Existen multitud de protocolos de seguimiento que coinciden en comenzar desde la primera infancia e incluyen al menos, anamnesis y exploración física, oftalmoscopia, estimación de catecolaminas en orina de 24 h, audiograma, ecografía abdominal, así como RM cerebral y de columna.
- Un ejemplo sería el protocolo propuesto por la VHLA (24) que propone:

Tumor	Edad de inicio	Examen clínico / Test Bioquímico (intervalo)	Prueba de imagen (intervalo)
Hemangioblastoma retiniano	< 1	Oftalmoscopia (cada 6-12 meses hasta los 30 años; Desde los 30 años, anual)	
Feocromocitoma / Praganglioma	2	-Presión arterial y frec. Cardíaca (anual)	RM Abdominal (cada 2 años; hasta los 65 años)
	5	-Metanefrinas (anual, hasta los 65 años)	
Hemangioblastoma SNC	11	-	RM Cerebral y columna (cada 2 años; hasta los 65 años)
Tumores renales	15	-	RM Abdominal (cada 2 años; hasta los 65 años)
Lesiones pancreáticas (Quistes / TNE)	15	-	RM Abdominal (cada 2 años; hasta los 65 años)
Tumores del saco endolinfático	11	Audiograma (anual, hasta los 65 años)	RM Peñasco (única)

# Esclerosis tuberosa

- Esclerosis tuberosa (ET), también conocida como enfermedad de Bourneville
- Pertenece al grupo de las facomatosis.
- Herencia autosómica dominante.
- Prevalencia: 1:6.000-10.000 individuos.
- Mutaciones familiares o espontáneas en los genes TSC1, localizado en el cromosoma 9q34 y TSC2, localizado en 16p13. Codifican las proteínas hamartina y tuberina, respectivamente. (importante papel en la regulación del crecimiento y la diferenciación celular)
- Sus **manifestaciones clínicas** incluyen:
  - Tumores hamartomatosos que involucran a múltiples órganos como el cerebro, riñones, pulmones o el corazón.
  - Los TNE pancreáticos son una manifestación menos frecuente.
- Normalmente se manifiesta desde la infancia con episodios de epilepsia y retraso mental debido a lesiones intracerebrales. Pueden aparecer otros síntomas dependiendo de la ubicación de los otros tumores.
- La **triada característica** se detecta en un 30-40% de los pacientes como angiofibroma facial, epilepsia y retraso mental.
- Incremento de la mortalidad con un 40% de pacientes fallecidos a los 40 años.
  - Jóvenes, secundaria a complicaciones del SNC.
  - Adultos, secundaria a complicaciones relacionadas con la enfermedad renal.
- Las **técnicas de imagen** juegan un papel importante en el diagnóstico, la evaluación de la extensión y la detección de posibles complicaciones.

## Hallazgos clave en imagen

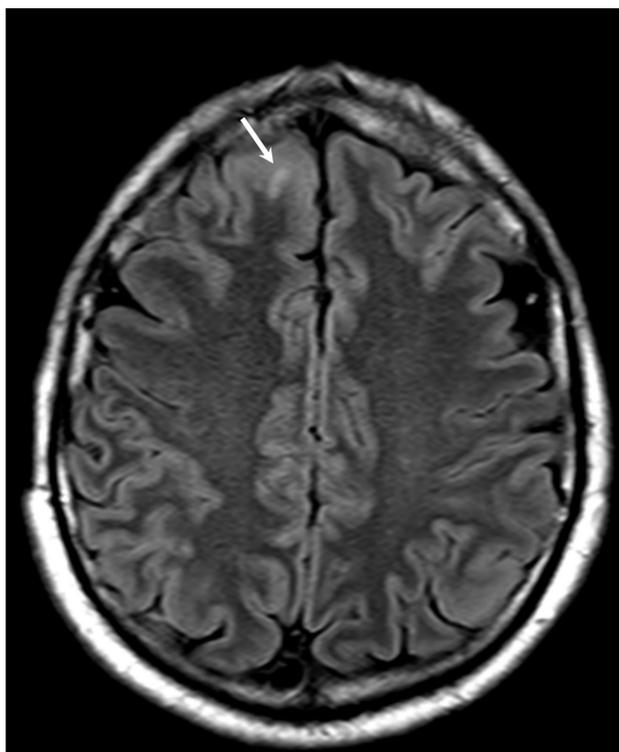
- Tubers corticales
- Nódulos subependimarios / SEGA
- Angiomiolipoma renal
- Linfangioleiomiomatosis pulmonar

# Afectación neurológica

Las alteraciones neurológicas más comunes incluyen

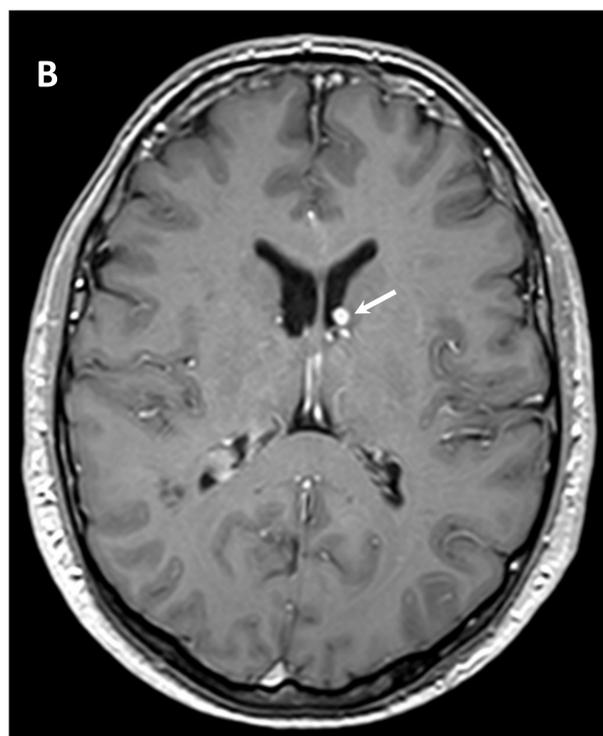
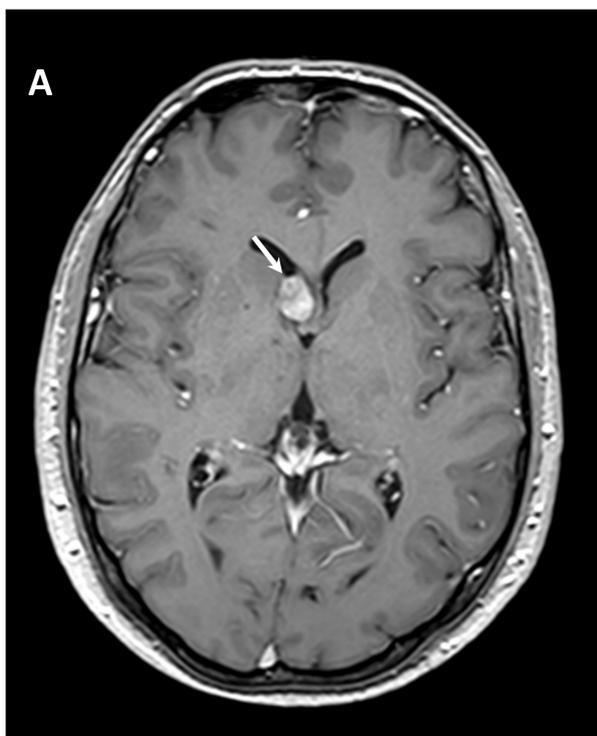
- Tubers subcorticales
- Nódulos subependimarios
- Astrocitomas de células gigantes subependimario (SEGA) (menos frecuencia)
- Anomalías en la sustancia blanca.

TUBERS, NÓDULOS SUBEPENDIMARIOS, SEGA  
RM cerebral modalidad de elección



## Tubers corticales

Lesión hiperintensa corticosubcortical frontal derecha en secuencia FLAIR de RM craneal



## Nódulos subependimarios / SEGA

Nódulos subependimarios que realzan en secuencia T1 tras gadolinio. El de la imagen - A - mayor de 15 mm y con crecimiento progresivo con respecto a estudios más antiguos, lo que es sugestivo de astrocitoma de células gigantes subependimario (SEGA)

# Lesiones renales

- Las lesiones renales asociadas a la ET incluyen:
  - **Angiomiolipomas** (presentes hasta en el 80% de los pacientes),
  - **Quistes**
  - **Carcinoma de células renales** de desarrollo temprano, si bien su incidencia es similar a la de la población general (27).

La ecografía abdominal como la TC y RM son de utilidad en el seguimiento y caracterización de las lesiones renales.

## Angiomiolipoma renal



Múltiples nódulos renales bilaterales con grasa macroscópica en el corte axial del caso 1 (A) y reconstrucción coronal del caso 2 (B) en un TC abdominal con civ.

# Afectación torácica

- Dentro de las manifestaciones torácicas cabe destacar::
  - los **rabdomiomas cardiacos**, hasta en un 50% de los pacientes con ET, típicamente con presentación antes del año y con tendencia a la regresión.

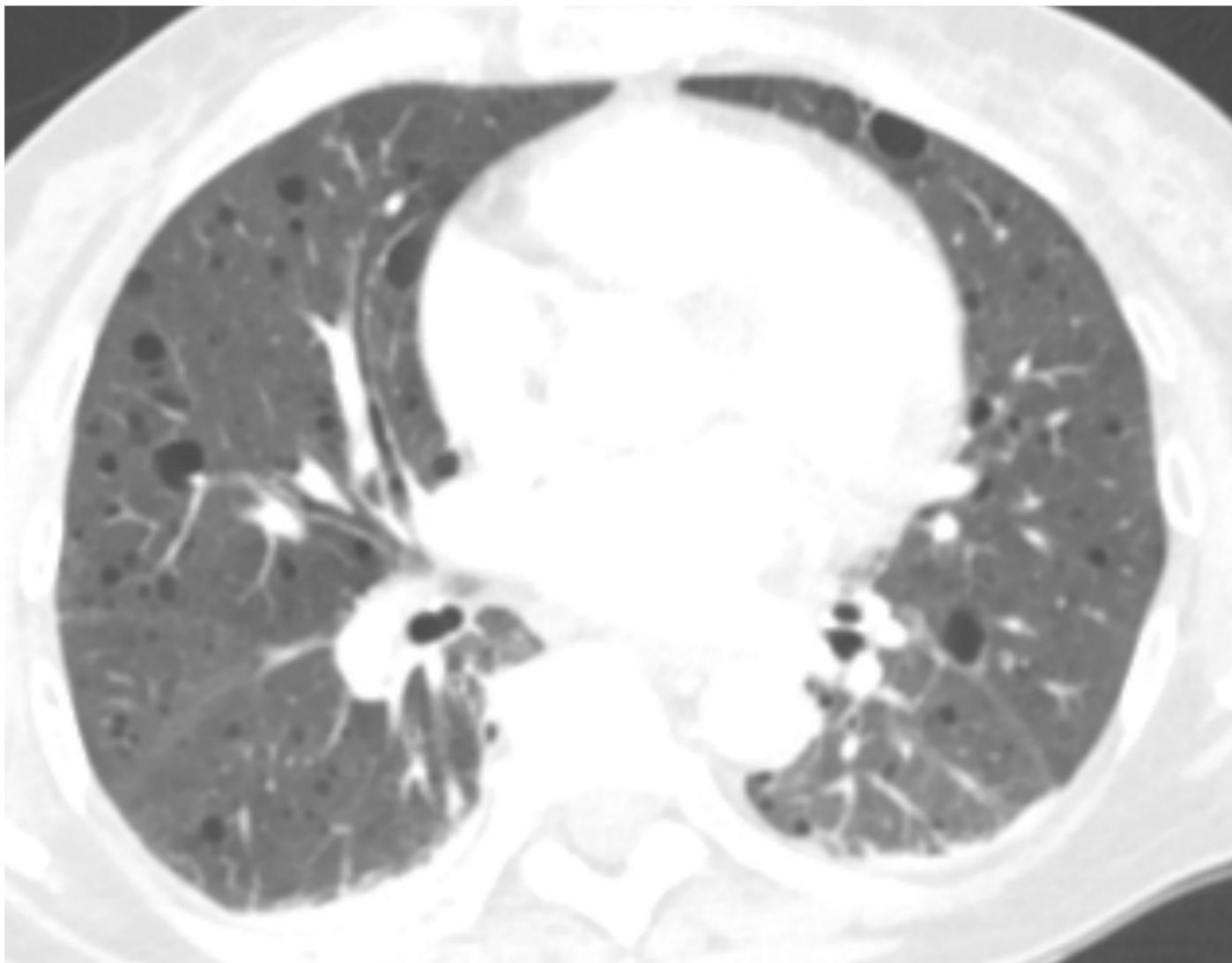
La ecocardiografía es la técnica de elección

- La **linfangioleiomiomatosis pulmonar (LAM)**, que afecta de forma predominante a mujeres y se caracteriza por proliferación intersticial difusa y cambios quísticos que se desarrollan en todo el parénquima pulmonar.

La TC de tórax es la técnica de elección.

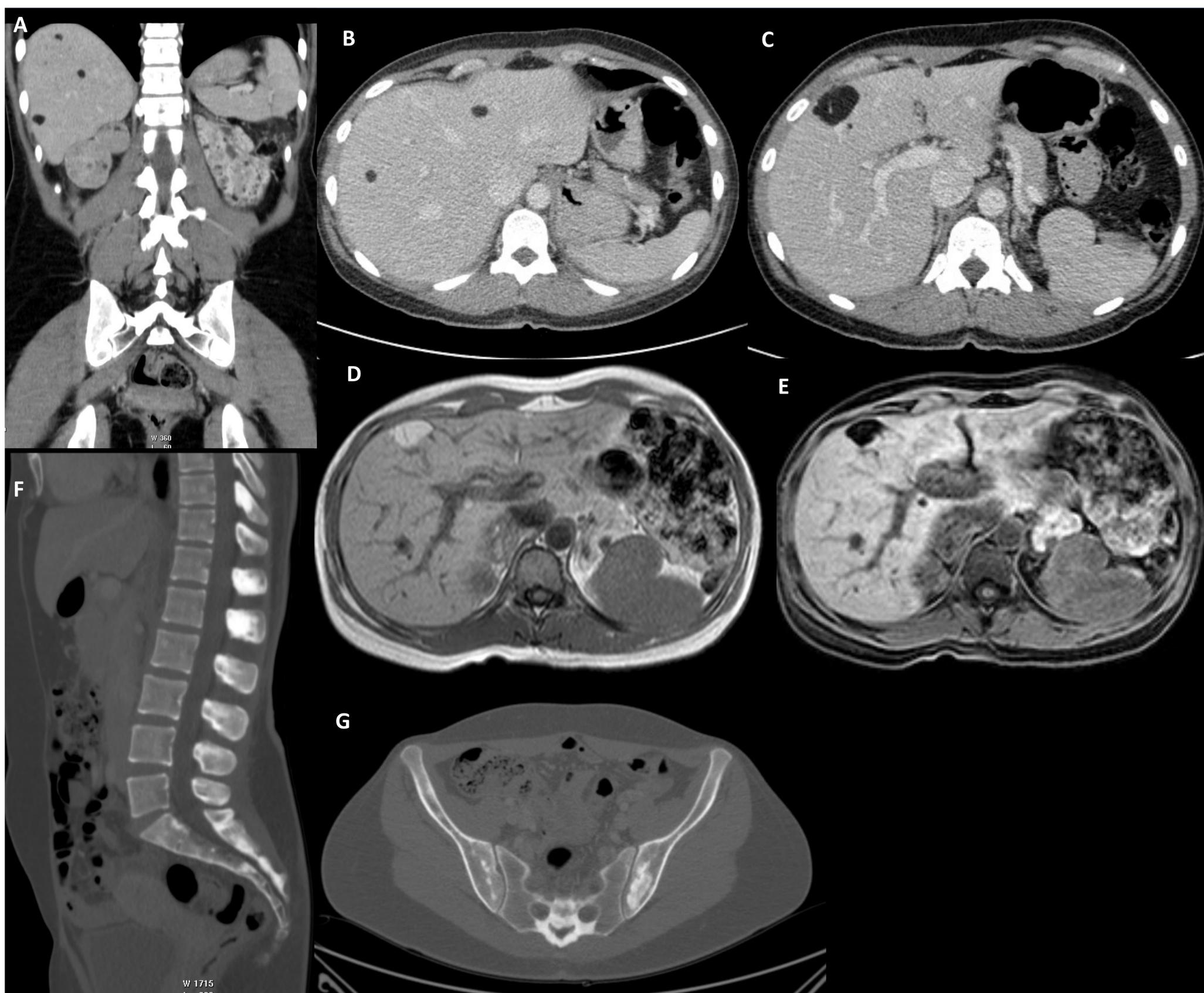
## Linfangioleiomiomatosis pulmonar

Múltiples lesiones quísticas pulmonares de paredes finas y de tamaños variables distribuidas de forma difusa en todo el pulmón en TC de tórax.



# Otros

- Pueden existir otras manifestaciones como los **hamartomas retinianos**, los **linfangiomas retroperitoneales**, los **angiomiolipomas hepáticos** y las **lesiones esclerosas óseas**.



Paciente de 32 años con esclerosis tuberosa con múltiples lesiones focales hepáticas con densidad grasa (flecha) compatibles con angiomiolipomas (TC: A, B y C; RM: D (T1) y E (T1 con saturación grasa) y lesiones esclerosas múltiples en el esqueleto visible (F y G). También presenta angiomiolipomas renales bilaterales (A).

# Seguimiento ET: ¿Cada cuánto? ¿Desde cuándo?

- Krueger y Northrup formularon un conjunto de recomendaciones de seguimiento clínico y de imagen como parte de una conferencia de consenso de 2012 (28). Incluyen:

Tumor	Edad de inicio	Examen clínico / Test Bioquímico (intervalo)	Prueba de imagen (intervalo)
Hamartoma retiniano	< 1	Oftalmoscopia (anual)	-
Angiofibroma facial Mácula hipomelanótica Fibromas ungueal	< 1	Examen dermatológico (anual)	-
Rabdomioma cardiaco	< 3		Ecocardiografía (1-3 años; durante la infancia)
Nódulos subependimarios SEGA Tubers subcorticales	<25 años	-	RM Cerebral (cada 1-3 años; hasta los 25 en asintomáticos, >25 si síntomas o SEGA)
Angiomiolipoma renal Quistes renales Ca. Renal	Desde Dx	-Presión arterial (anual) -Cr / TFG	RM Abdominal (cada 1-3 años de por vida)
Linfangioleiomiomatosis pulmonar	18 años	-	TC de Tórax (cada 5-10 años en mujeres asintomáticas. Cada 2-3 años si LAM)

# Neurofibromatosis tipo 1

- Neurofibromatosis tipo 1 (NF-1), pertenece al grupo de las facomatosis.
- Herencia autosómica dominante con una penetrancia y expresión variable, por lo que pueden encontrarse desde fenotipos muy graves hasta otros muy poco agresivos.
- Prevalencia estimada de 1 en 2.500-3.000 individuos.
- Mutación del gen NF-1 (gen supresor de tumores) localizado en el cromosoma 17q11.2 y codifica una proteína llamada neurofibrina. Esta mutación predispone el desarrollo de tumores tanto en la infancia como en la edad adulta. (29)
- Clínicamente abarca un amplio grupo de manifestaciones que pueden afectar a la piel, órbita, sistemas nervioso y esquelético, así como el posible desarrollo de endocrinopatías.
- Entre las características más habituales se encuentran:
  - las machas en café con leche de la piel
  - los neurofibromas cutáneos y plexiformes
  - los neurofibrosarcomas malignos
  - los hamartomas de iris (nódulos de Lisch)
  - los gliomas ópticos
  - las displasias óseas.
- Reducción en la esperanza de vida de entre 8 y 15 años asociada a neoplasias y enfermedades cardiovasculares (30).

## Hallazgos clave en imagen

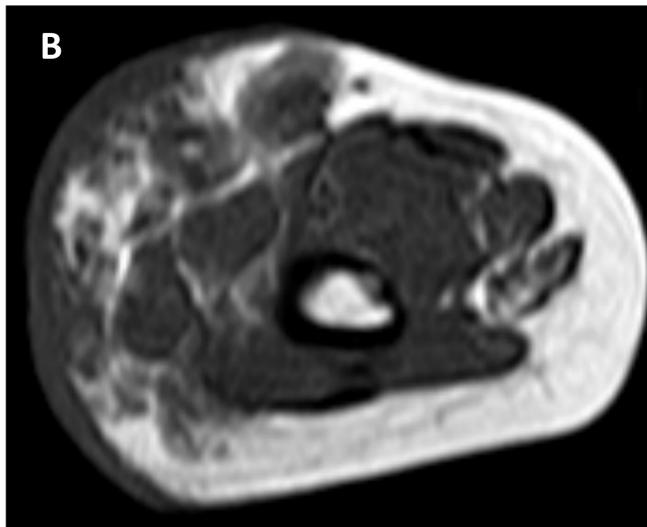
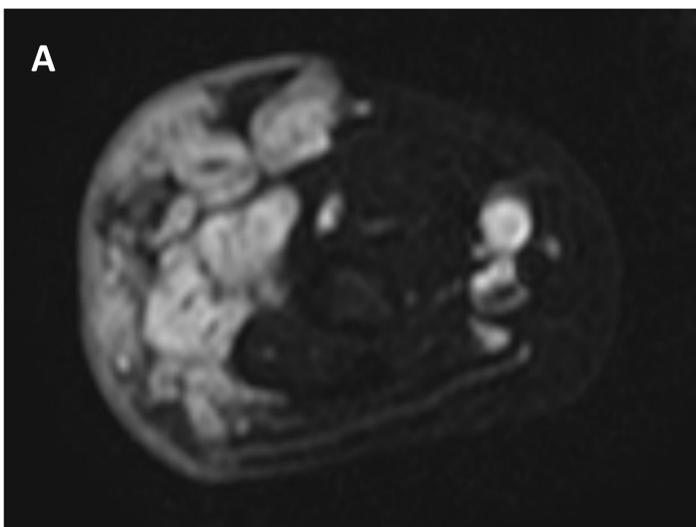
- Neurofibromas
- Tumores malignos de la vaina nerviosa
- Gliomas SNC
- Tumores neuroendocrinos (Feocromocitoma y TNE periampular)

# Neurofibromas plexiformes

- Posibilidad de degeneración maligna de los neurofibromas que ocurre en un 5% de los pacientes con NF-1.
- La diferenciación entre neurofibromas plexiformes benignos y con degeneración maligna es difícil solo mediante la imagen.
- La sospecha por signos clínicos (dolor intenso y progresivo o el rápido crecimiento) obliga a la realización de estudios de RM dirigidos.
- La presencia de márgenes infiltrativos, degeneración quística o necrosis deben alertar a una posible degeneración maligna. La PET-FDG puede ayudar debido a que las formas malignas suelen presentar mayor avidéz de FDG. (31)

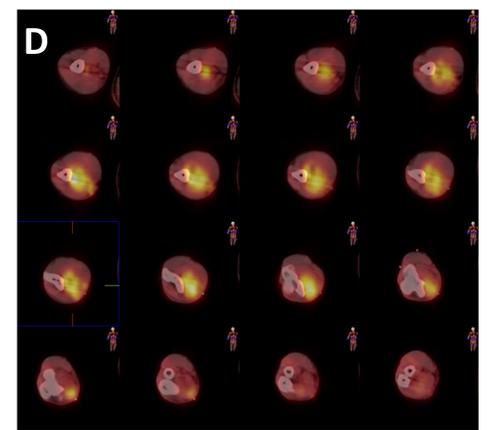
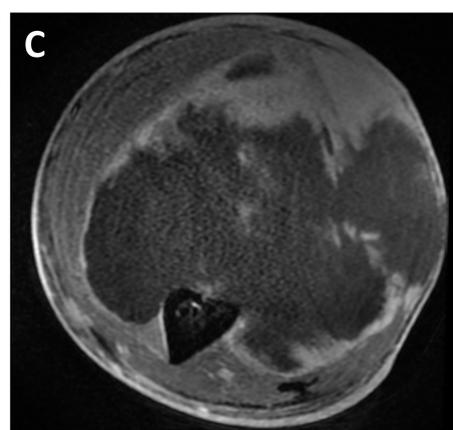
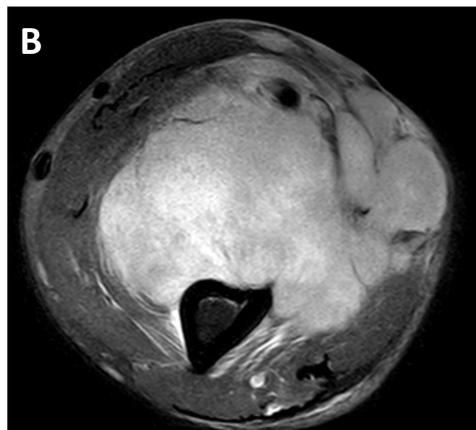
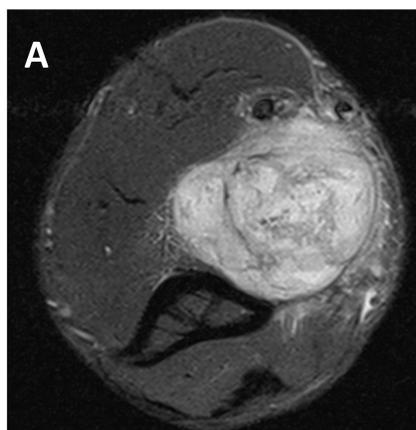
## NEUROFIBROSARCOMAS: RM / PET-FDG

### Neurofibromas plexiformes



Lesiones subcutáneas hiperintensas en secuencia T2 con saturación grasa e hipointensas en secuencia T1 de RM de brazo.

### Tumores malignos de la vaina nerviosa

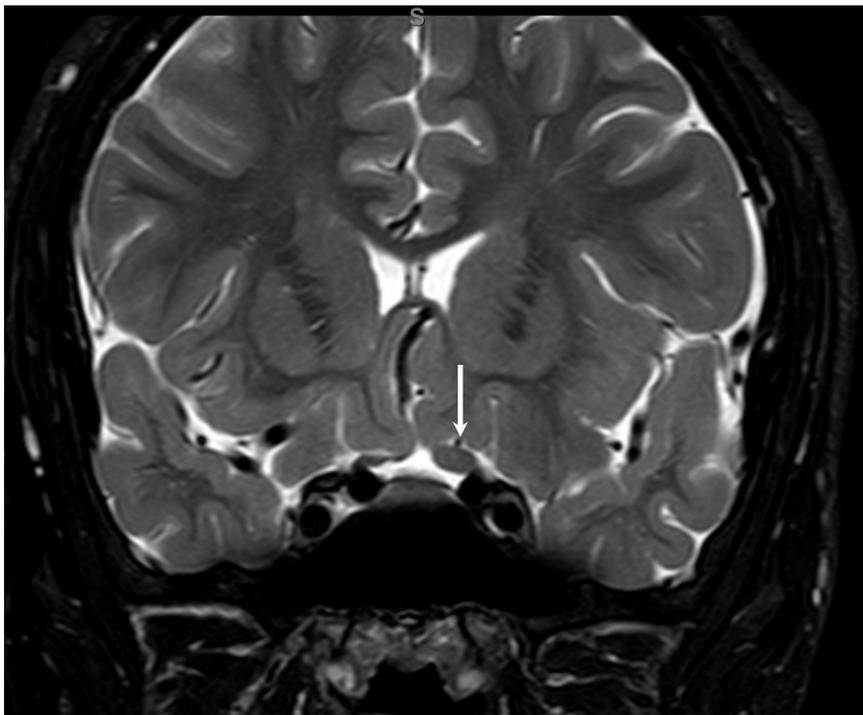


Tumoración de partes blandas subcutánea e intramuscular, hiperintensa y heterogénea en secuencia T2 de RM de brazo (B) que aumentó significativamente de tamaño con respecto a RM previa de hacia 6 meses (A), con captación heterogénea de contraste tras administrar gadolinio (C) e incremento del metabolismo en PET-TC (D)

# Afectación SNC

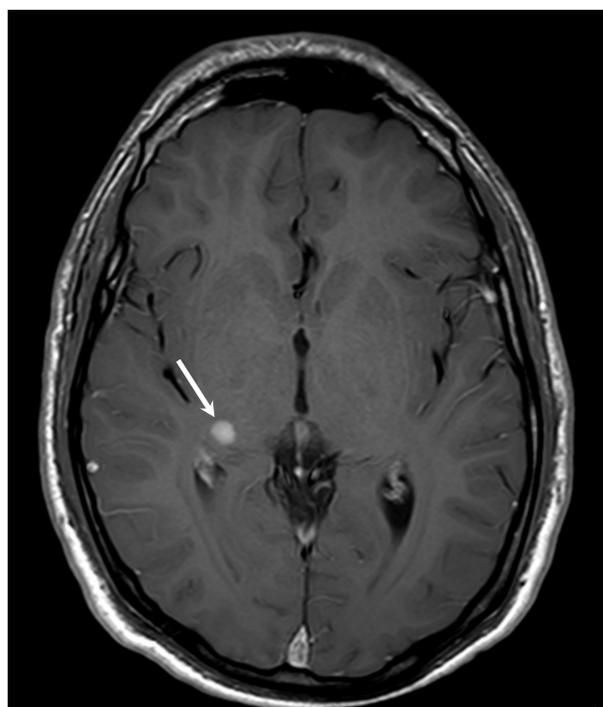
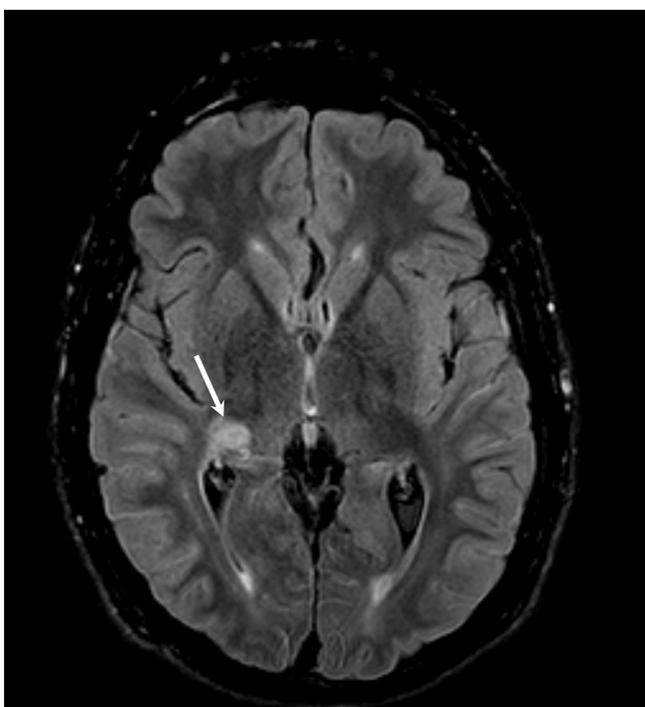
- La NF-1 se asocia a varias neoplasias del sistema nerviosos central (SNC) como los **gliomas de la vía óptica** (en un 15-20% de los pacientes) y los **gliomas del tronco del encéfalo**.
- Estas lesiones son generalmente lesiones de bajo grado (32).

La técnica de elección para su valoración es la RM craneal.



## Glioma del nervio óptico

Asimetría del nervio óptico izquierdo, que se muestra engrosado (flecha), en paciente con NF-1.



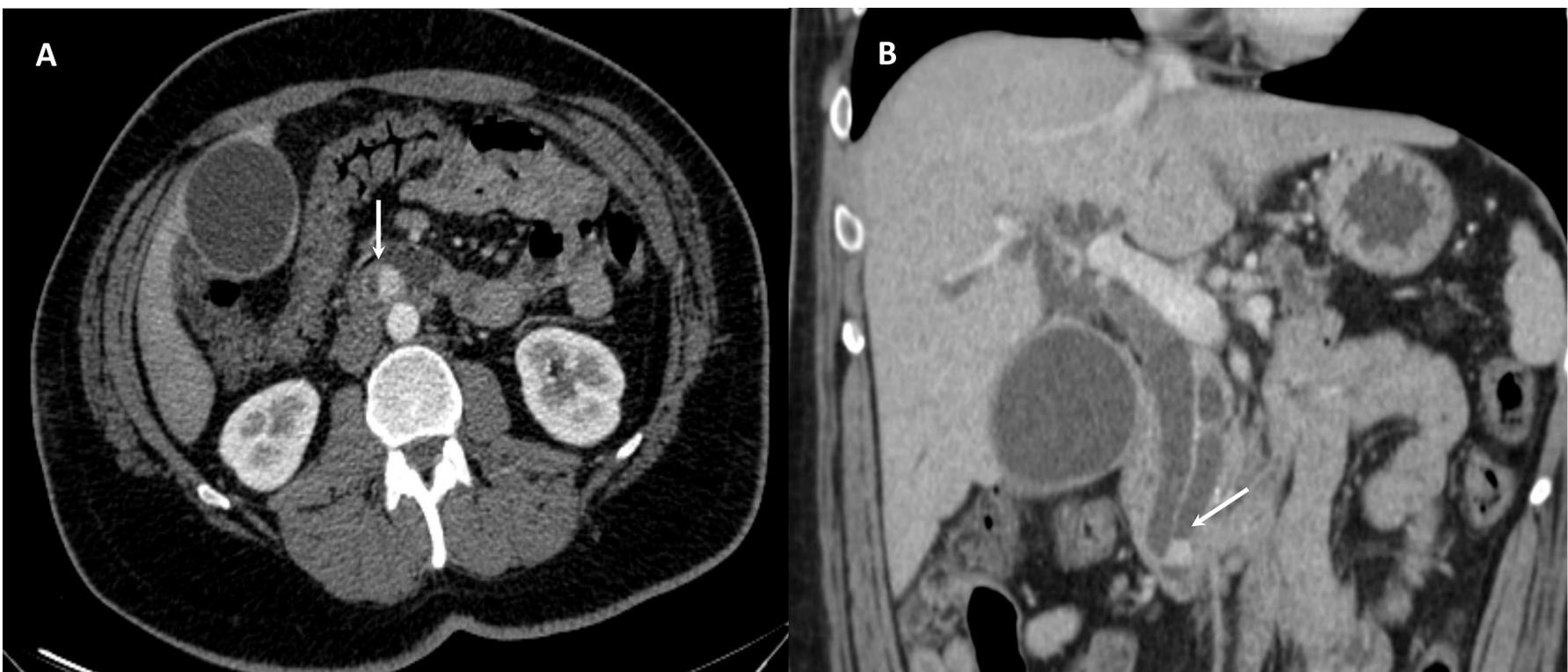
## Glioma de bajo grado

Lesión en tálamo derecho (flecha) hiperintensa en secuencia FLAIR (A) y con relace homogéneo tras administrar gadolinio (B) con estabilidad con respecto a estudios antiguos.

## Otros

- La mayoría de las **anomalías esqueléticas** pueden estudiarse mediante la radiografía convencional e incluyen hallazgos característicos como la *displasia del esfenoideas*, la *escoliosis*, la *pseudoartrosis de la tibia* o la *osteoporosis*. Muchas de ellas se diagnostican en la infancia. (33)
- La NF-1 se asocia a un incremento en la incidencia de varias neoplasias fuera del sistema nervio central, incluidas el rhabdomyosarcoma embrionario, la leucemia mielomonocítica, el **cáncer de mama** de aparición temprana (antes de los 40 años), el **feocromocitoma** o **tumores neuroendocrinos ampulares**, así como **somatostinomas duodenales y pancreáticos**. Aunque su incidencia en relación con la población general es mayor, la incidencia general de estos tumores sigue siendo baja.

### TNE duodenal periampular



Nódulo hipervasculoso periampular (flecha) que condiciona dilatación de la vía biliar y del conducto pancreático principal en TC abdominal con civ. (A- Axial y B- Coronal)

# Seguimiento: ¿Cada cuánto? ¿Desde cuándo?

- El seguimiento a familias afectadas incluye un examen clínico y anamnesis exhaustiva y pruebas de laboratorio.
- Es importante la educación del paciente y sensibilización a los signos y síntomas de alarma como cambios de volumen o dolor intenso progresivo asociados a tumoraciones (malignización de neurofibromas), síntomas neurológicos nuevos, la presencia de diaforesis o palpitaciones (feocromocitoma).
- En cuanto a las **pruebas de imagen** su papel es limitado en el seguimiento de este síndrome (30).
- Las pautas de NCCC recomiendan una **mamografía anual a partir de los 30 años** y la consideración de **RM de mama entre los 30 y 50 años**.
- El papel de la RM de cuerpo completo y la FDG-PET/TC no está aún definido en el seguimiento de pacientes asintomáticos.
- Sin embargo, las técnicas de imagen tienen un papel importante en pacientes sintomáticos con sospecha de tumores del SNC, feocromocitoma o TNE. Además, pueden ser de utilidad ante la sospecha de malignización de neurofibromas.

# Resumen de los hallazgos clave

Síndrome	Hallazgos clave en imagen
<b>MEN-1</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Adenoma paratiroideo</li><li>• TNE pancreático</li><li>• Adenoma hipofisario</li><li>• Otros: Adenoma adrenal, carcinoma adrenal, carcinoide tímico</li></ul>
<b>MEN-2</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Carcinoma medular de tiroides</li><li>• Feocromocitoma</li><li>• Adenoma paratiroideo (MEN-2A)</li></ul>
<b>VHL</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Hemangioblastoma SNC</li><li>• Carcinoma de células renales</li><li>• Múltiples quistes renales y pancreáticos</li><li>• Feocromocitoma</li><li>• TNE pancreático</li></ul>
<b>ET</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Tubers corticales</li><li>• Nódulos subependimarios / SEGA</li><li>• Angiomiolipoma renal</li><li>• Linfangioleiomiomatosis pulmonar</li></ul>
<b>NF-1</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Neurofibromas</li><li>• Tumores malignos de la vaina nerviosa</li><li>• Gliomas SNC</li><li>• Tumores neuroendocrinos (Feocromocitoma y TNE periampular)</li></ul>

# Resumen del seguimiento por imagen

Síndrome	Hallazgos clave en imagen
<b>MEN-1</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• RM/TC de abdomen anual desde los 10 años.</li><li>• RM/TC de tórax cada 1-2 años a partir de los 15 años.</li><li>• RM de hipófisis cada 3 años a partir de los 5 años.</li></ul>
<b>MEN-2</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Variabilidad en las recomendaciones de pruebas de imagen en el seguimiento:</li><li>• Algunos grupos solo recomiendan realizarlas ante anomalías bioquímicas.</li><li>• Otros grupos recomiendan RM abdominal y gammagrafía MIBG cada 3 años.</li></ul>
<b>VHL</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• RM craneal y de columna cada 1-2 años desde los 11 hasta los 65 años.</li><li>• RM abdominal cada 2 años desde los 15 hasta los 65 años. Posibilidad de intercalar ecografía abdominal anual</li></ul>
<b>ET</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Ecocardiografía cada 1-3 años desde el nacimiento, durante la infancia.</li><li>• RM craneal cada 1-3 años en menores de 25 años. En adultos si existen síntomas o SEGA asintomático.</li><li>• RM abdominal cada 1-3 años de por vida, si existen lesiones renales.</li><li>• TC de Tórax cada 5-10 años en mujeres asintomáticas desde los 18 años.</li></ul>
<b>NF-1</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Mamografía anual a partir de los 30 años.</li><li>• RM de mama entre los 30 y 50 años.</li></ul>

# CONCLUSIONES

1. La mayoría de los TNE son esporádicos. No obstante, en algunos casos pueden ocurrir como parte de síndromes familiares.
2. Es importante conocer las peculiaridades de cada uno de estos síndromes y las lesiones a las que se asocian con mayor frecuencia, que en ocasiones pueden tener hallazgos característicos que permiten su diagnóstico.
3. Las pruebas de imagen juegan un importante papel en el seguimiento de los síndromes familiares. Debemos conocer las fortalezas y debilidades de cada una de las técnicas para la optimización de su uso.
4. Existen multitud de protocolos propuestos por diferentes sociedades y grupos de expertos sobre el seguimiento en los pacientes con síndromes familiares.
5. A su vez, el tipo y momento de examen dependerán de los recursos locales, el juicio clínico y la preferencia de los pacientes.

# REFERENCIAS

1. Oronsky B, Ma PC, Morgensztern D, Carter CA. Nothing But NET: A Review of Neuroendocrine Tumors and Carcinomas. *Neoplasia*. 2017;19(12):991-1002.
2. Crona J, Skogseid B. GEP- NETS UPDATE: Genetics of neuroendocrine tumors. *European Journal of Endocrinology*. 2016;174(6):R275-90.
3. Hastings B, Mortelet K, Lee EY. Genetic Syndromes Affecting Both Children and Adults. *Radiologic Clinics of North America*. 2020;58(3):619-38.
4. Katabathina VS, Menias CO, Prasad SR. Imaging and Screening of Hereditary Cancer Syndromes. *Radiologic Clinics of North America*. 2017;55(6):1293-309.
5. Tiwari R, Singh AK, Somwaru AS, Menias CO, Prasad SR, Katabathina VS. Radiologist's Primer on Imaging of Common Hereditary Cancer Syndromes. *RadioGraphics*. 2019;39(3):759-78.
6. Linet MS, Slovis TL, Miller DL, Kleinerman R, Lee C, Rajaraman P, et al. Cancer risks associated with external radiation from diagnostic imaging procedures. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2012;62(2):75-100.
7. Ballinger ML, Ferris NJ, Moodie K, Mitchell G, Shanley S, James PA, et al. Surveillance in Germline *TP53* Mutation Carriers Utilizing Whole-Body Magnetic Resonance Imaging. *JAMA Oncol*. 2017;3(12):1735.
8. Greer M-LC, Voss SD, States LJ. Pediatric Cancer Predisposition Imaging: Focus on Whole-Body MRI. *Clin Cancer Res*. 2017;23(11):e6-13.
9. Anupindi SA, Bedoya MA, Lindell RB, Rambhatla SJ, Zelle K, Nichols KE, et al. Diagnostic Performance of Whole-Body MRI as a Tool for Cancer Screening in Children With Genetic Cancer-Predisposing Conditions. *American Journal of Roentgenology*. 2015;205(2):400-8.
10. Norton JA, Krampitz G, Jensen RT. Multiple Endocrine Neoplasia: : Genetics and Clinical Management. *Surgical Oncology Clinics of North America*. 2015;24(4):795-832.
11. Carroll RW. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): A review of the management of MEN1. *Asia-Pac J Clin Oncol*. 2013;9(4):297-309.
12. Johnson NA, Tublin ME, Ogilvie JB. Parathyroid Imaging: Technique and Role in the Preoperative Evaluation of Primary Hyperparathyroidism. *American Journal of Roentgenology*. junio de 2007;188(6):1706-15.
13. Grajo JR, Paspulati RM, Sahani DV, Kambadakone A. Multiple Endocrine Neoplasia Syndromes: A Comprehensive Imaging Review. *Radiologic Clinics of North America*. 2016;54(3):441-51.
14. Scarsbrook AF, Thakker RV, Wass JAH, Gleeson FV, Phillips RR. Multiple Endocrine Neoplasia: Spectrum of Radiologic Appearances and Discussion of a Multitechnique Imaging Approach. *RadioGraphics*. 2006;26(2):433-51.
15. Sadowski SM, Millo C, Cottle-Delisle C, Merkel R, Yang LA, Herscovitch P, et al. Results of 68Gallium-DOTATATE PET/CT Scanning in Patients with Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. *Journal of the American College of Surgeons*. 2015;221(2):509-17.
16. Ouyang T, Rothfus WE, Ng JM, Challinor SM. Imaging of the Pituitary. *Radiologic Clinics of North America*. 2011;49(3):549-71.
17. Ito T, Igarashi H, Uehara H, Berna MJ, Jensen RT. Causes of Death and Prognostic Factors in Multiple Endocrine Neoplasia Type 1: A Prospective Study. *Medicine*. 2013;92(3):135-81.
18. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, Bilezikian J, Dralle H, Ebeling PR, et al. Clinical Practice Guidelines for Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012;97(9):2990-3011.
19. Wells SA, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, et al. Revised American Thyroid Association Guidelines for the Management of Medullary Thyroid Carcinoma: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Medullary Thyroid Carcinoma. *Thyroid*. 2015;25(6):567-610.
20. Ganeshan D, Menias CO, Pickhardt PJ, Sandrasegaran K, Lubner MG, Ramalingam P, et al. Tumors in von Hippel-Lindau Syndrome: From Head to Toe—Comprehensive State-of-the-Art Review. *RadioGraphics*. 2018;38(3):849-66.
21. Dyer R, DiSantis DJ, McClennan BL. Simplified Imaging Approach for Evaluation of the Solid Renal Mass in Adults. *Radiology*. 2008;247(2):331-43.
22. Eisenhofer G, Walther MM, Huynh T-T, Li S-T, Bornstein SR, Vortmeyer A, et al. Pheochromocytomas in von Hippel-Lindau Syndrome and Multiple Endocrine Neoplasia Type 2 Display Distinct Biochemical and Clinical Phenotypes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001;86(5):1999-2008.
23. Hes FJ, Feldberg MAM. Von Hippel-Lindau disease: strategies in early detection (renal-, adrenal-, pancreatic masses). *European Radiology*. 1999;9(4):598-610.
24. VHLA Suggested Active Surveillance Guidelines. (2020). Boston: VHL Family Alliance. Available at: <https://www.vhl.org/wp-content/uploads/2020/04/Active-Surveillance-Guidelines-2020.pdf>. <https://www.vhl.org/wp-content/uploads/2020/04/Active-Surveillance-Guidelines-2020.pdf>. 2020.
25. Nielsen SM, Rhodes L, Blanco I, Chung WK, Eng C, Maher ER, et al. Von Hippel-Lindau Disease: Genetics and Role of Genetic Counseling in a Multiple Neoplasia Syndrome. *JCO*. 2016;34(18):2172-81.
26. Manoukian SB, Kowal DJ. Comprehensive Imaging Manifestations of Tuberous Sclerosis. *American Journal of Roentgenology*. 2015;204(5):933-43.
27. Umeoka S, Koyama T, Miki Y, Akai M, Tsutsui K, Togashi K. Pictorial Review of Tuberous Sclerosis in Various Organs. *RadioGraphics*. 2008;28(7):e32.
28. Krueger DA, Northrup H, Northrup H, Krueger DA, Roberds S, Smith K, et al. Tuberous Sclerosis Complex Surveillance and Management: Recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatric Neurology*. 2013;49(4):255-65.
29. Levy AD, Patel N, Dow N, Abbott RM, Miettinen M, Sobin LH. Abdominal Neoplasms in Patients with Neurofibromatosis Type 1: Radiologic-Pathologic Correlation. *RadioGraphics*. 2005;25(2):455-80.
30. Stewart DR, Korf BR, Nathanson KL, Stevenson DA, Yohay K. Care of adults with neurofibromatosis type 1: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med*. 2018;20(7):671-82.
31. Broski SM, Johnson GB, Howe BM, Nathan MA, Wenger DE, Spinner RJ, et al. Evaluation of 18F-FDG PET and MRI in differentiating benign and malignant peripheral nerve sheath tumors. *Skeletal Radiol*. 2016;45(8):1097-105.
32. Campian J, Gutmann DH. CNS Tumors in Neurofibromatosis. *JCO*. 2017;35(21):2378-85.
33. Patel NB, Stacy GS. Musculoskeletal Manifestations of Neurofibromatosis Type. [American Journal of Roentgenology](#) 2012;199(1):W99-106.