Rev Esp Endocrinol Pediatr 2026; Volumen 17 (Suppl 2)
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2026.May.1097

Neoplasia endocrina múltiple en pediatría: avances en el diagnóstico y tratamiento

Multiple endocrine neoplasia in paediatrics: advances in diagnosis and treatment

Lucas Moreno

Head, Division of Pediatric Hematology & Oncology, Vall d'Hebron Hospital; Chair, Childhood Cancer & Blood Disorders Research Group, Vall d'Hebron Research Institute (VHIR); Associate Professor, Department of Pediatrics, Universitat Autònoma de Barcelona

Síndromes de predisposición a cáncer con afectación endocrinológica en la edad pediátrica

El cáncer infantil constituye un grupo de patologías poco frecuentes en comparación con el cáncer en adultos, con una incidencia aproximada de 1 caso pediátrico por cada 200 casos en adultos y unos 1.500 casos nuevos por año en España entre niños y adolescentes hasta los 18 años. En la mayoría de los casos, las causas se desconocen. Sin embargo, se estima que entre el 10 y el 15% de los cánceres en niños, niñas y adolescentes se deben a una predisposición genética hereditaria.

Los avances en genética molecular y genómica han permitido identificar variantes germinales responsables de síndromes de predisposición tumoral, lo que ha transformado el abordaje clínico: diagnóstico precoz, terapias dirigidas, asesoramiento familiar y programas de vigilancia *(surveillance).*

Muchas de estas condiciones presentan manifestaciones endocrinológicas, ya sea por tumores primarios del sistema endocrino (tiroides, paratiroides, hipófisis o suprarrenal), por tumores con repercusión hormonal (por ejemplo, virilización por carcinoma suprarrenal) o por alteraciones del crecimiento o la pubertad asociadas al síndrome genético subyacente.

Correspondencia:
Lucas Moreno
Head. Division of Pediatric Hematology & Oncology. Vall d'Hebron Hospital; Chair. Childhood Cancer & Blood Disorders Research Group. Vall d'Hebron Research Institute (VHIR); Associate Professor. Department of Pediatrics. Universitat Autònoma de Barcelona. Phone: +34 934893000 ext 3093
E-mail: lucas.moreno@vallhebron.cat

La consulta multidisciplinar de genética del cáncer pediátrico

La consulta de genética del cáncer pediátrico debería estar disponible en todos los centros que atienden pacientes oncológicos infantiles y contar con especialistas en genética clínica, asesoramiento genético y oncología pediátrica.

Se atienden tres perfiles principales:

- Niños sanos con alta carga familiar de cáncer (por ejemplo, agregación de tumores en edades precoces o del mismo tipo sin causas ambientales).
- Niños con síndromes genéticos conocidos con riesgo tumoral (por ejemplo, diagnóstico reciente de neurofibromatosis de tipo 1).
- Pacientes pediátricos que ya han sido diagnosticados de cáncer para descartar predisposición germinal.

En este contexto se realiza asesoramiento pre- y postest, planificación de los estudios genéticos (paneles multigénicos de secuenciación de nueva generación o exoma), estudios en cascada a los familiares, asesoramiento reproductivo, y el diseño e implementación

de programas de vigilancia *(surveillance)* para la detección precoz de nuevos casos.

Síndromes de predisposición a cáncer

A continuación, ofrecemos un resumen de los principales síndromes de predisposición a cáncer para centrarnos posteriormente en los que tienen mayor afectación endocrina.

- Anomalías cromosómicas constitucionales: síndrome de Down y síndrome de Turner.

- Anomalías cromosómicas estructurales, como el síndrome WAGR *(Wilms' tumour, Aniridia, Genitourinary anomalies and Range of developmental delays).*

- Síndromes de sobrecrecimiento, como el síndrome de Beckwith-Wiedemann, trastorno de impronta en 11p15 que afecta a genes como *IGF2* y cursa con macrosomía, macroglosia e hipoglucemia neonatal por hiperinsulinismo. Aumenta el riesgo de tumor de Wilms y hepatoblastoma.

- Síndromes autosómicos dominantes:

  - Retinoblastoma hereditario por mutaciones germinales en *RB1.*

  - Síndrome de Li-Fraumeni por mutaciones en *TP53* con un amplio espectro tumoral, incluido el carcinoma adrenocortical, que puede manifestarse con virilización o síndrome de Cushing.

  - Síndrome DICER1, que se asocia a tumores ováricos de tipo Sertoli-Leydig y carcinoma diferenciado de tiroides.

  - Las mutaciones activadoras en *RET* y *ALK* son ejemplos de oncogenes dominantes. RET se asocia a carcinoma medular de tiroides; *ALK,* a neuroblastoma familiar.

  - Facomatosis, como la neurofibromatosis de tipo 1, causadas por mutaciones en *NF1* (regulador negativo de RAS) que pueden asociar feocromocitoma y pubertad precoz secundaria a glioma óptico.

  - Feocromocitoma y paraganglioma hereditarios, relacionados con mutaciones en genes *SDHx.* Producen catecolaminas y pueden manifestarse con crisis hipertensivas.

- Síndromes autosómicos recesivos, por ejemplo ataxia-telangiectasia, causada por mutaciones en *ATM* con predisposición a leucemia y linfoma que puede asociar alteraciones endocrinas secundarias a fallo gonadal.

Síndromes de neoplasia endocrina múltiple

Los síndromes de neoplasia endocrina múltiple son trastornos autosómicos dominantes caracterizados por el desarrollo de tumores en diversos órganos del sistema endocrino, con penetrancia elevada y expresividad variable. Su diagnóstico precoz es fundamental en edad pediátrica y en adultos jóvenes, pues el diagnóstico molecular permite el tratamiento preventivo o el inicio de estrategias de vigilancia *(surveillance)* que lleven a la detección de tumores en estadios muy iniciales.

Neoplasia endocrina múltiple de tipo 1

Está causada por variantes patógenas germinales en el gen *MEN1,* que codifica la proteína menina, un supresor tumoral implicado en la regulación transcripcional, el control del ciclo celular y la estabilidad genómica. El modelo sigue el patrón clásico de 'doble impacto'. Se caracteriza por la tríada clásica de hiperparatiroidismo primario, tumores neuroendocrinos pancreáticos y adenomas hipofisarios (los prolactinomas son los más frecuentes), aunque pueden aparecer otros tumores en la esfera endocrina, como carcinoides o adrenocorticales.

Actualmente, para el diagnóstico se utiliza el estudio directo del gen *MEN1,* pero poco a poco se están incorporando paneles multigénicos de secuenciación de nueva generación que permiten el diagnóstico diferencial con otros síndromes.

El manejo incluye tanto el tratamiento de las manifestaciones (por ejemplo, paratiroidectomía subtotal o total con autotrasplante para el hiperparatiroidismo; o agonistas dopaminérgicos para los prolactinomas hipofisarios) como la prevención de las manifestaciones y el seguimiento intensivo para detectar el desarrollo de nuevos tumores (bioquímico y por imagen).

Neoplasia endocrina múltiple tipo 2

Ocurre por mutaciones activadoras en el protooncogén *RET*. Es un modelo paradigmático de oncogén dominante con clara correlación genotipo-fenotipo. El diagnóstico puede hacerse por estudio genético directo, pero en casos de sospecha pueden realizarse estudios con paneles multigénicos que ayudan a realizar el diagnóstico diferencial.

Se distinguen:

- Neoplasia endocrina múltiple de tipo 2A (carcinoma medular de tiroides + feocromocitoma ± hiperparatiroidismo).

- Neoplasia endocrina múltiple de tipo B (carcinoma medular de tiroides agresivo precoz, neuromas mucosos y hábito marfanoide).

- Carcinoma medular de tiroides familiar aislado.

El carcinoma medular de tiroides tiene una alta penetrancia. En la neoplasia endocrina múltiple de tipo B puede aparecer incluso en la primera infancia y, por ello, la indicación terapéutica es la tiroidectomía profiláctica desde el momento del diagnóstico, según la variante detectada. El feocromocitoma suele desarrollarse en la adolescencia o edad adulta joven.

Las distintas variantes de *RET* dan lugar a distintos fenotipos que dictarán indicaciones de tratamiento y seguimiento individualizadas.

En la enfermedad avanzada, los inhibidores selectivos de *RET* (por ejemplo, selpercatinib o pralsetinib) han demostrado alta tasa de respuesta y mejor perfil de toxicidad respecto a inhibidores multicinasa previos.

Conclusiones

Una proporción importante de los síndromes de predisposición a cáncer en la edad pediátrica incluyen afectación endocrinológica. La identificación precoz de signos de alarma —tumores raros en la infancia, manifestaciones endocrinas atípicas, agregación familiar o fenotipos sindrómicos— es importante para llegar al diagnóstico precoz, que permitirá intervenciones que minimicen el impacto negativo de estos síndromes en la calidad de vida de los pacientes.

El tratamiento de las neoplasias endocrinas múltiples de tipo y de tipo 2 ejemplifica la transición hacia una oncología endocrina de precisión, en la que el diagnóstico genético condiciona decisiones quirúrgicas preventivas, programas de cribado individualizados según el *background* genético del paciente y, en algunos casos, terapias dirigidas contra dianas moleculares.

La integración de genética molecular, asesoramiento familiar y programas estructurados de vigilancia permite no solo mejorar la supervivencia, sino también reducir la morbilidad mediante diagnóstico precoz y estrategias preventivas dirigidas.

Bibliografía

1. Zhang J, Walsh MF, Wu G, Edmonson MN, Gruber TA, Easton J, et al. Germline mutations in predisposition genes in pediatric cancer. N Engl J Med 2015; 373: 2336-46.

2. Gröbner SN, Worst BC, Weischenfeldt J, Buchhalter I, Kleinheinz K, Rudneva VA, et al. The landscape of genomic alterations across childhood cancers. Nature 2018; 555: 321-7.

3. Rahman N. Realizing the promise of cancer predisposition genes. Nature 2014; 505: 302-8.

4. Villani A, Shore A, Wasserman JD, Stephens D, Kim RH, Druker H, et al. Biochemical and imaging surveillance in germline TP53 mutation carriers with Li-Fraumeni syndrome: a prospective observational study. Lancet Oncol 2016; 17: 1295-305.

5. Kratz CP, Achatz MI, Brugières L, Frebourg T, Garber JE, Greer MC, et al. Cancer screening recommendations for individuals with Li-Fraumeni syndrome. Clin Cancer Res 2017; 23: e38-45.

6. Brioude F, Kalish JM, Mussa A, Foster AC, Bliek J, Ferrero GB, et al. Expert consensus document: clinical and molecular diagnosis, screening and management of Beckwith-Wiedemann syndrome. Nat Rev Endocrinol 2018; 14: 229-49.

7. Kamihara J, Rana HQ, Garber JE. Germline TP53 mutations and the changing landscape of Li-Fraumeni syndrome. Hum Mutat 2014; 35: 654-62.

8. Schultz KAP, Williams GM, Kamihara J, Stewart DR, Harris AK, Bauer AJ, et al. DICER1 and associated conditions: identification of at-risk individuals and recommended surveillance strategies. Clin Cancer Res 2018; 24: 2251-61.

9. Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. Thyroid 2015; 25: 567-610.

10. 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.

11. Rednam SP, Erez A, Druker H, Janeway KA, Kamihara J, Kohlmann WK, et al. Von Hippel-Lindau and hereditary pheochromocytoma/paraganglioma syndromes: clinical features, genetics, and surveillance recommendations. Clin Cancer Res 2017; 23: e68-75.

12. Maher ER, Neumann HP, Richard S. Von Hippel-Lindau disease: a clinical and scientific review. Eur J Hum Genet 2011; 19: 617-23.

13. Evans DG, Salvador H, Chang VY, Erez A, Voss SD, Schneider KW, et al. Cancer and central nervous system tumor surveillance in pediatric neurofibromatosis type 1. Clin Cancer Res 2017; 23: e46-53.

14. Bougeard G, Renaux-Petel M, Flaman JM, Charbonnier C, Fermey P, Belotti M, et al. Revisiting Li-Fraumeni syndrome from TP53 mutation carriers. J Clin Oncol 2015; 33: 2345-52.

15. Cabanillas ME, McFadden DG, Durante C. Thyroid cancer. Lancet 2016; 388: 2783-95.