

UNIVERSIDAD DE MURCIA

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, PEDIATRÍA, GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

**SÍNDROME DE NEOPLASIA ENDOCRINA
MÚLTIPLE TIPO 1.
DIAGNÓSTICO GENÉTICO Y ESTUDIO CLÍNICO**

MEMORIA PRESENTADA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR EN MEDICINA
Y CIRUGÍA POR LA UNIVERSIDAD DE MURCIA

María D. Balsalobre Salmerón

MURCIA, SEPTIEMBRE 2008



UNIVERSIDAD
DE MURCIA

DEPARTAMENTO CIRUGÍA, PEDIATRÍA,
OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

D. PABLO RAMÍREZ ROMERO, CATEDRÁTICO DE UNIVERSIDAD DEL AREA DE CIRUGÍA Y DIRECTOR DEL DEL DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, PEDIATRÍA, OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA DE LA UNIVERSIDAD DE MURCIA,

INFORMA: Que la Tesis Doctoral titulada *“Síndrome de neoplasia endocrina múltiple Tipo 1. Diagnóstico genético y estudio clínico”*, ha sido realizada por **Dña. María D. Balsalobre Salmerón**, bajo la inmediata dirección y supervisión del D. Pascual Parrilla Paricio, D. José Manuel Rodríguez González y D. Francisco Javier Tébar Masó y que el Departamento ha dado su conformidad para que sea presentada ante la Comisión de Doctorado.

En Murcia a veintitrés de junio de dos mil ocho.





UNIVERSIDAD
DE MURCIA

DEPARTAMENTO CIRUGÍA, PEDIATRÍA,
OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

El Prof. PASCUAL PARRILLA PARICIO, Catedrático en el Área de Cirugía de la Universidad de Murcia

y el Dr. D. JOSÉ MANUEL RODRÍGUEZ GONZÁLEZ, Profesor Asociado en el Área de Cirugía de la Universidad de Murcia,

CERTIFICAN que **Dña. MARÍA D. BALSALOBRE SALMERÓN** ha realizado la Tesis Doctoral titulada *“Síndrome de neoplasia endocrina múltiple Tipo 1. Diagnóstico genético y estudio clínico”* bajo su dirección.

Y para que así conste a todos los efectos, firmamos la presente certificación en Murcia, a veinticuatro de junio de dos mil ocho.

Prof. P. Parrilla Paricio

Dr. J.M. Rodríguez González

FRANCISCO JAVIER TÉBAR MASSÓ, Profesor Titular de Medicina del Departamento de Medicina de la Universidad de Murcia,

CERTIFICA:

Que la presente memoria, titulada **SÍNDROME DE NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE TIPO 1. DIAGNÓSTICO GENÉTICO Y ESTUDIO CLÍNICO**, realizada por D^a María Balsalobre Salmerón bajo mi dirección y en codirección con D. Pascual Parrilla Paricio, Catedrático de Cirugía, y de D. José Manuel Rodríguez González, Profesor Asociado de Cirugía, ambos del Departamento de Cirugía, Ginecología y Pediatría de la Universidad de Murcia.

Considero Concluido este trabajo y autorizo su presentación para ser defendido por la doctoranda ante el Tribunal competente.

Y para que conste, firmo el presente certificado en Murcia a 27 de junio de 2008.

Dr. Francisco Javier Tébar Massó
Profesor Titular de Medicina
Jefe de Servicio de Endocrinología y Nutrición
Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca
Murcia
Colegiado 30/00833

AGRADECIMIENTOS:

A **José Manuel Rodríguez González**. Gracias por acompañarme en este largo camino, contribuyendo de forma muy importante en mi desarrollo personal y profesional; has sido un ejemplo a seguir e imitar. Gracias por enseñarme y orientarme, por estar a mi lado en los buenos y malos momentos. Gracias por darme la oportunidad de trabajar contigo y continuar aprendiendo día a día. Son muchas las cosas que podría escribir, pero se podría resumir en: GRACIAS por ser mi Maestro y sobre todo mi Amigo.

Al **Dr. Parrilla**. Gracias por haberme transmitido su afán por la cirugía. Su enorme capacidad como cirujano, clínico e investigador han sido fundamentales en mi formación; además de un estímulo continuo en el desarrollo de mi vida profesional.

A los miembros del servicio de Cirugía General del Hospital Virgen de la Arrixaca (residentes y adjuntos). Y a los servicios del Hospital de Orihuela y Cartagena. Con todos vosotros he compartido gran parte de mi vida.

Al **Dr. Tebar** y al servicio de endocrinología. Su trabajo ha sido un elemento importante en el desarrollo de este trabajo.

Al servicio de genética, en especial a **M^a José, Pablo y Guillermo**. Sin su ayuda no podríamos haber diagnosticado a estos pacientes y realizar los posteriores estudios.

A mis **PADRES**. No hay suficiente papel para expresar lo que siento por vosotros. Gracias a vosotros, hoy esta tesis se hace realidad. Gracias a vuestro cariño, ayuda y apoyo incondicional he logrado ser lo que soy.

A mi **hermana Nuria**. Si los demás me han apoyado en este camino, tu me has soportado. Gracias por aguantar mi mal humor, mis altos y bajos, mis cabreos,...; pero no

puedo olvidar como me has ayudado en los malos momentos, aunque a veces te lo he puesto difícil. Gracias por compartir conmigo tu día a día.

A **Nuria Torregrosa**. En los tiempos que corren es difícil encontrar en el trabajo un amigo, yo he tenido la suerte de encontrar a Nuria una amiga que además es mi compañera. Gracias Nuria por tu amistad, por tu apoyo y tu confianza en mi. Espero seguir compartiendo muchos momentos contigo, ya sean buenos o malos.

A **María y Coqui**. Gracias por vuestro gran apoyo, por quererme tal y como soy y por darme todo vuestro cariño en todo momento.

A **Pilar**. Contigo he aprendido lo que es luchar y hacer buena cara en los malos momentos. Porque todo se puede superar y tu me lo has demostrado. Gracias por tu amistad.

Por último, no por ser los menos importantes, si no por ser los más pequeños, a **Angel, Gonzalo e Iris**, por compartir conmigo vuestras sonrisas, vuestros primeros pasos,.. y un poquito de vuestro cariño. Espero seguir compartiendo muchos momentos con vosotros y enseñaros un poquito de lo que yo sé (“bueno y malo”).

A mis padres y a José Manuel.

0. ÍNDICE

I. OBJETIVOS	13
II. INTRODUCCIÓN	19
II.1.- ANTECEDENTES	21
II.2.- CONCEPTO MEN 1	25
II.3.- GENÉTICA Y MEN 1	26
II.3.1.- Recuerdo histórico	26
II.3.2.- Estructura y expresión del gen MEN 1	27
II.3.3.- Función de menin	27
II.3.4.- Mutaciones en el gen MEN 1	29
II.3.5.- Estudio genético de los pacientes con MEN 1	31
II.4.- ESTUDIO CLÍNICO	33
II.4.1.- Hiperparatiroidismo	34
II.4.2.- Neoplasias duodenopancreáticas	39
1.- Gastrinoma	39
2.- Insulinoma	48
3.- Glucagonoma	55
4.- PPoma	57
5.- Tumores no funcionantes	58

II.4.3.- Tumores hipofisarios	59
1.- Prolactinoma	59
2.- Adenoma productor de GH	64
II.4.4.- Otras alteraciones endocrinas asociadas con MEN 1	66
1.- Tumores carcinoides	66
2.- Tumores adrenales	66
3.- Patología tiroidea	67
II.4.4.- Alteraciones no endocrinas asociadas con MEN 1	67
II.5.- RELACIÓN GENOTIPO-FENOTIPO	68
II.5.1.- Genes moduladores del fenotipo	70
II.6.- PRONÓSTICO EN EL SÍNDROME MEN 1	74
III. PACIENTES Y MÉTODO	77
III.1.- PACIENTES	79
III.1.1.- Criterios clínicos de inclusión	79
III.2.- MÉTODO	80
III.2.1.- Estudio genético	80
III.2.1.1. Método de detección de la mutación	80
III.2.1.2. Exclusión de fenocopias	82
III.2.1.3. Despistaje familiar: árboles genealógicos	83
III.2.1.4. Determinación del origen familiar común: estudio de microsatélites	83
III.2.2.- Despistaje clínico	85
III.2.2.1. Diagnóstico bioquímico y de imagen	85

a) Hiperparatiroidismo	85
b) Tumores neuroendocrinos pancreáticos	86
c) Tumores hipofisarios	87
d) Tumores carcinoides	87
e) Patología suprarrenal	87
f) Patología tiroidea	87
III.2.2.2. Descripción de fenotipos	88
III.2.3.- Estudio clínico	89
III.2.3.1. Datos generales	89
III.2.3.1. Estudio clínico por patologías	89
III.2.4.- Estudio estadístico	94
IV. RESULTADOS	95
IV.1.- CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES ÍNDICE	97
IV.2.- ANÁLISIS GENÉTICO	97
IV.2.1.- Estudio genético de los casos índices	97
IV.2.1.1. Estudio de fenocopias	98
IV.2.1.2. Mutaciones encontradas en el estudio genético	99
IV.2.2.- Estudio genético de las familias. Árboles genealógicos	100
IV.2.3.- Estudio del origen común de las familias con la misma mutación. Estudio de microsatélites	100
IV.3.- ESTUDIO CLÍNICO	105

- IV.3.1.- Características de los portadores
- IV.3.2.- Fenotipos
- IV.3.4.- Hiperparatiroidismo
- IV.3.5.- Tumores pancreáticos
- IV.3.6.- Tumores hipofisarios
- IV.3.7.- Otras alteraciones endocrinas asociadas con MEN1

V. DISCUSIÓN	129
VI. CONCLUSIONES	153
VII. BIBLIOGRAFÍA	157

OBJETIVOS

I. OBJETIVOS

El concepto de neoplasia endocrina múltiple (MEN) engloba una serie de síndromes caracterizados por tener un origen genético y por la presentación en un mismo sujeto de afectación de una o más glándulas endocrinas por procesos tumorales. Estos procesos tumorales, se pueden encontrar en diferentes fases de evolución (hiperplasia pretumoral, carcinoma y metástasis). Dentro de los síndromes MEN se engloban dos grandes grupos denominados MEN tipo 1 y MEN tipo 2 (subdividido en 2A y 2B).

El síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN 1) es una enfermedad hereditaria, autosómica dominante, con una penetrancia casi completa. Se caracteriza por la aparición de hiperfunción o hiperplasia de 2 o más glándulas endocrinas; afectando principalmente las paratiroides (80-90%), duodeno-páncreas (40-85%), hipófisis (30-65%) y menos frecuentemente a suprarrenales y tiroides.

En 1997 Chandrasekhrappa describió la mutación del gen MEN1 como responsable de este síndrome. El gen MEN 1 es un gen supresor localizado en el cromosoma 11q13, a partir del cual se sintetiza la proteína MENIN, proteína nuclear compuesta por 610 aminoácidos y reguladora de la transcripción. La descripción de las mutaciones del gen MEN 1 ha permitido realizar el análisis genético en los familiares de pacientes con MEN 1. El resultado de este análisis permite emitir un diagnóstico del estado de portador o en su defecto de no portador, evitando en estos pacientes realizar pruebas innecesarias y de alto coste económico. La búsqueda de mutaciones es un proceso largo y costoso que precisa definir los criterios de selección en los pacientes de riesgo para rentabilizar las técnicas de análisis genético. Esto nos hace plantearnos cuando se ha de indicar el estudio del síndrome MEN 1, es decir, cuales van a ser los criterios de selección para realizar el estudio genético.

Desde que fue descrito el gen MEN 1 se han identificado más de 300 mutaciones, no encontrando hasta la fecha relación clara entre los diferentes fenotipos y genotipos. Además de la detección de la mutación, actualmente se están estudiando posibles factores (genes modificadores) que expliquen la presencia de diferentes mutaciones en familias con características clínicas similares, o por qué aparecen manifestaciones muy diferentes en sujetos de una misma familia.

La clínica del síndrome MEN 1 suele ser variable de unos sujetos a otros, tanto en el número de órganos afectados, como en la cronología del inicio de las diferentes patologías y la forma de presentación de la enfermedad; ello hace que el diagnóstico basado en la clínica suela ser difícil y generalmente tardío. Aunque inicialmente la sintomatología es leve y la afectación glandular se presenta como hiperplasia, si dejamos evolucionar la enfermedad sin tratamiento hasta el 48% de los pacientes con MEN 1 pueden fallecer por causas secundarias a la enfermedad, de ahí la importancia de un diagnóstico precoz.

Los objetivos de este estudio son:

1. Establecer los criterios de selección de pacientes a los cuales se les va a realizar el estudio genético para el diagnóstico de MEN 1, de manera que la búsqueda de mutaciones en línea germinal sea rentable.
2. Determinar las mutaciones del gen MEN 1 en las familias de la Comunidad Autónoma de Murcia y realizar el screening genético a los sujetos pertenecientes a dichas familias, con el fin de definir los sujetos portadores y no portadores.
3. Estudio mediante microsatélites del posible origen común de las familias que presentan la misma mutación.

4. Estudio clínico de los pacientes portadores de la mutación, con el fin de realizar un diagnóstico precoz de las diferentes patologías del MEN 1.

5. Verificar si existe relación entre genotipo y fenotipo. Estudiar la posible relación entre la mutación genética, la edad de presentación y el pronóstico de cada tumor.

INTRODUCCION

II. INTRODUCCIÓN

II.1.- ANTECEDENTES

Las neoplasias endocrinas múltiples engloban una serie de síndromes caracterizados por su origen genético y por la presentación en el mismo sujeto de la afectación de una o más glándulas endocrinas. La patología glandular puede encontrarse en diferentes fases histológicas, desde hiperplasia pretumoral hasta la metástasis, pasando por el adenoma o carcinoma. El conocimiento de esta enfermedad, o grupo de enfermedades, se ha ido enriqueciendo con la descripción de procesos no endocrinos asociados que, a veces, pueden ser el punto de partida para el diagnóstico ⁽¹⁻³⁾.

Su caracterización clínica fue estableciéndose durante el siglo XX y, aunque inicialmente se le llamó adenomatosis endocrina múltiple o síndrome poliglandular, en la actualidad se denomina neoplasia endocrina múltiple y se reconoce con las siglas inglesas MEN (Multiple Endocrine Neoplasia). Dentro de los síndromes MEN se engloban dos grandes grupos denominados MEN tipo 1 y 2 (subdividido en 2A y 2B), diferentes entre sí tanto clínica como genéticamente (tabla I) ⁽⁴⁾. El conocimiento genético de ambos cuadros ha sido uno de los grandes logros del siglo XX, pues además de permitir que se conociera que su origen cromosómico es distinto (el gen de MEN 1 se localiza en el cromosoma 11 y el de MEN 2 en el cromosoma 10), ha permitido en el estudio familiar saber qué miembros están afectados y qué otros no lo están, lo que supone una gran rentabilidad en la práctica clínica diaria. Tras el hallazgo de un nuevo caso, era obligatorio el estudio y seguimiento clínico de toda la familia. Actualmente el estudio genético permite realizar solamente estudio clínico a la población afectada, excluyendo a los no portadores y a sus descendientes.

Tabla I.- Características clínicas y genéticas de los síndromes MEN.

	Afectación endocrina	Otras manifestaciones	Alteración cromosómica	Gen
MEN 1	Hiperparatiroidismo Tm. hipófisis anterior Tm. gastroenteropancreáticos	Lipomas Dermatofibromas Tumores SNC	11q13	Menin
MEN 2A	Cancer medular tiroides Feocromocitoma Hiperparatiroidismo	Liquen cutáneo amiloidótico Enfermedad Hirschsprung	10q11,2	RET
MEN 2B	Cancer medular tiroides Feocromocitoma	Neuromas mucocutaneos Hábito marfanoide	10q11,2	RET

(Tm.: tumores; SNC: sistema nervioso central)

La primera descripción de estos cuadros probablemente sea la que Erdheim publicó en 1903 con el título “Zur normalen und pathologischen histologie der glandula thyroidea, parathyroidea, und hypophysis”, donde refería el caso de un varón de 42 años con un adenoma de hipófisis y aumento anormal de las cuatro paratiroides ⁽⁵⁾.

Entre 1912 y 1952, se publicaron trece casos de afectación glandular múltiple en estudios necrópsicos de pacientes con tumores hipofisarios, donde se asociaba el tumor hipofisario a adenomas de paratiroides e hiperplasia de islotes pancreáticos. En 1927, Cushing y Davidoff publicaron en una monografía del Instituto Rockefeller los hallazgos necrópsicos en cuatro pacientes acromegálicos que presentaban, además del tumor hipofisario, patología en glándulas paratiroides, tiroides y suprarrenales ⁽⁶⁾.

Poco después en 1929, Lloyd describió en el Boletín del Hospital Johns Hopkins un síndrome que afectaba a hipófisis, paratiroides y páncreas ⁽⁷⁾. Tras varias publicaciones en años sucesivos (1953 Underdahl de la Clínica Mayo), fue en 1954 cuando Wermer presentó y describió como entidad clínica familiar el síndrome de

adenomas múltiples en estas glándulas, así como su carácter hereditario en forma de proceso autosómico dominante; desde entonces, el cuadro que hoy se conoce como MEN 1 también recibe el nombre de síndrome de Wermer⁽⁸⁾.

Un año después Zollinger y Ellison centraban la atención en un síndrome que cursaba con úlcera péptica recidivante, hipersecreción gástrica y tumores pancreáticos no productores de insulina, cuyos portadores presentaban además malabsorción intestinal y diarreas. Posteriormente se demostró la existencia de hipersecreción de gastrina en estos tumores y su asociación con patología paratiroidea e hipofisaria.

Además el síndrome MEN 1, se asocian otra serie de lesiones endocrinas y no endocrinas (figura 1). La penetrancia de las patologías que componen el MEN 1 es variable como se observa en la tabla II⁽⁹⁾.

Figura 1. Fenotipo MEN1, se incluyen las lesiones endocrinas y no endocrinas.

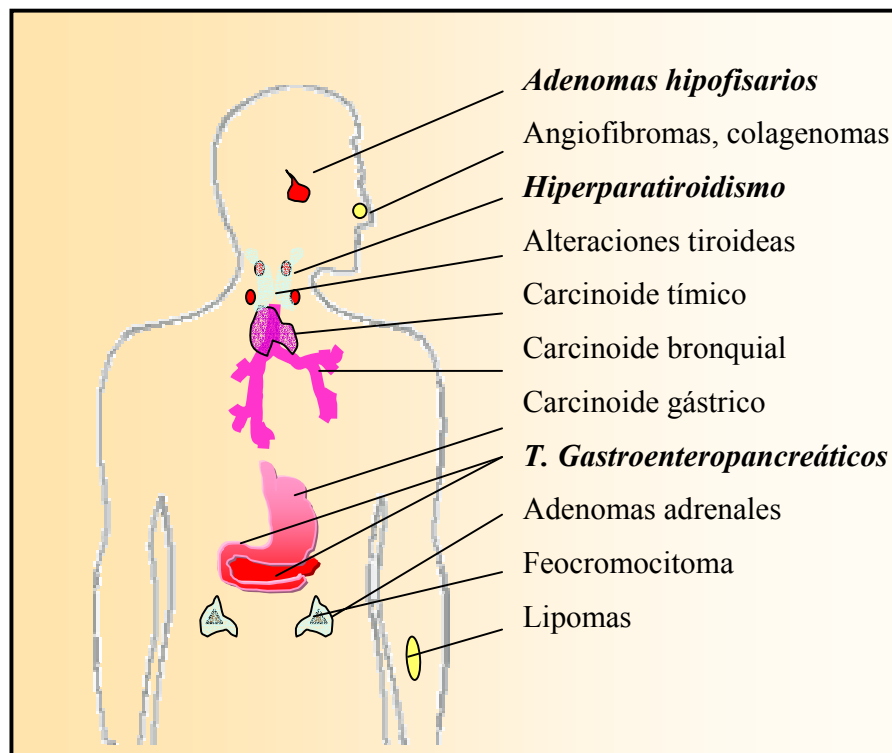


Tabla II: Síndrome MEN I. Penetrancia clínica estimada a los 40 años.

• Hiperparatiroidismo	90%
• Tm. enteropancreáticos:	
Gastrinoma	40%
Insulinoma	10%
Tumor no funcionante	20%
Otros: somatostatina vipoma, glucagonoma	2%
• Tm. hipofisarios:	
Prolactinoma	20%
Tm. productor de ACTH	2%
Tm. productores de GH+ PRL	5%
Tm. productores de GH	5%
• Carcinoides:	
T. gástrico enterocromafín	10%
Tímico	2%
Bronquial	2%
• Tm. corteza suprarrenal	25%
• Feocromocitoma	<1%

II.2.- CONCEPTO MEN 1

El síndrome de Wermer o síndrome MEN I es un trastorno hereditario. Se caracteriza por la aparición de tumores de paratiroides, hipófisis y duodenopancreáticos (10,11).

La penetrancia del síndrome se sitúa entre 0,02 y 0,2 por mil habitantes y se hereda de forma autosómica dominante, es decir, hay una probabilidad del 50% de que un individuo afectado lo transmita a sus hijos independientemente del sexo. La expresividad es variable y la penetrancia es elevada, así el 90% de los portadores ha desarrollado alguno de los tumores asociados con el síndrome a los 40 años de edad, llegando casi al 100% en edades avanzadas (12- 17).

La definición de síndrome MEN 1 implica el diagnóstico de 2 o más tumores asociados con el síndrome en un sujeto. Para completar el diagnóstico de familia con MEN 1 se exige que, además de un sujeto con dos neoplasias, otro miembro de la familia de primer grado manifieste al menos una de ellas (17). Estos criterios se han establecido debido a la alta prevalencia de asociación de tumores esporádicos de paratiroides e hipófisis que pueden coexistir en un mismo sujeto. En estos casos de trataría de una fenocopia, es decir, un paciente con expresión fenotípica propia de MEN 1 pero sin alteraciones del gen *menin* en línea germinal (18- 20). Las características clínicas más frecuentes que se asocian a una fenocopia de MEN 1 son:

- pacientes mayores de 50 años
- ausencia de antecedentes familiares de lesiones de MEN 1.
- ausencia de lesiones duodenopancreáticas
- coexistencia de hiperparatiroidismo y adenoma hipofisario

II.3.- GENÉTICA Y MEN 1

II.3.1.- Recuerdo histórico

Aunque, como se ha comentado, el síndrome MEN 1 se definió en los años 60, no fue hasta 40 años más tarde cuando se descubrió el gen asociado al síndrome MEN 1. La estrategia usada para identificarlo se basó en la hipótesis de Knudson de los two-hit, según la cual, para que se desarrolle un tumor es necesario que se inactiven los dos alelos de un gen supresor de tumores^(21, 22). En un síndrome familiar, todas las células heredan el primer paso, normalmente una mutación puntual inactivante de uno de los alelos. La segunda mutación ocurre de forma somática en el alelo normal, y en la célula o células en las que se produce, desencadenando el conjunto de sucesos que conducen a la formación de un tumor. Esta segunda mutación suele ser la pérdida de la región cromosómica donde se localiza el alelo normal del gen y puede ser detectada por la pérdida de uno de los alelos (loss of heterozigosis; LOH) de marcadores polimórficos localizados en esa región⁽²³⁾.

En 1988 se asoció el síndrome con la región 11q13 por análisis de ligamiento en familias con MEN 1 y por estudio de LOH en tumores relacionados con este síndrome, tanto familiares como esporádicos^(24- 26).

En 1997 se identificó y clonó el gen MEN 1 dentro de esa región en dos estudios independientes publicados con unos meses de diferencia (Chandrasekhrappa et al; Science y Lemmens et al; Hum Mol Genet), demostrándose la correlación entre la existencia de mutaciones en el gen MEN 1 en la línea germinal de casos familiares y el desarrollo de la enfermedad en los portadores de dichas mutaciones, muchas de ellas inactivantes^(27- 29).

II.3.2.- Estructura y expresión del gen MEN 1

El gen MEN 1 es un gen supresor, tiene un tamaño de 9,2 Kb (9180pb) y está formado por 10 exones, de los cuales el primero y parte del segundo no codifican aminoácidos de la proteína ⁽¹¹⁾.

La expresión del gen MEN 1 se observa precozmente en el desarrollo y parece ubicua durante todas sus fases, aunque con cambios en los valores de expresión entre los tejidos y estadios de desarrollo. Así, en humanos se detecta en todos los tejidos analizados, siendo mayor su expresión en tejidos en proliferación ⁽²⁹⁾.

Recientemente se ha identificado la región promotora del gen MEN 1 y una serie de secuencias adyacentes reguladoras, además de varios sitios de inicio de la transcripción. Al parecer, la regulación de la transcripción del gen es compleja y modulada según el tipo celular y los valores intracelulares de la proteína codificada por él.

II.3.3.- Función de menin

El gen MEN 1 codifica una proteína de 610 aminoácidos denominada menin que se localiza fundamentalmente en el núcleo celular ⁽²⁹⁾. De la secuencia de aminoácidos de menin no se puede deducir ninguna función, puesto que no presenta homología con ninguna otra proteína conocida. La LOH detectada en los tumores de MEN 1 y la naturaleza inactivante de las mutaciones encontradas en el gen, hizo suponer que el gen MEN 1 era un gen supresor de tumores, sin poder determinar el mecanismo por el que la ausencia de menin desencadenaría la tumorigénesis. Poco después del aislamiento del gen se demostró que su sobreexpresión revertía el fenotipo transformante mediado

por la activación de Ras en células NIH3T3 pero, a diferencia de lo que cabría esperar, en células CHO no se detectó aumento de la proliferación celular⁽³⁰⁾.

Se está intentando dilucidar la función fisiológica normal de menin y su papel en el desarrollo de los tumores MEN 1 a través de su interacción con otras proteínas. Hasta ahora se han encontrado diversas proteínas con las que menin interacciona física y funcionalmente, entre ellas, JunD, NFκB (p50, p52, y p65), Smad3, Smad1, Smad5, Pem, Nm23, RPA2, GFAP, vimentin y NMHC II-A⁽³¹⁾.

JunD es un miembro de la familia de factores de transcripción AP1 y recientemente se ha comprobado que JunD se comporta como un promotor del crecimiento cuando no puede unirse a menin^(32, 33-35).

TGF-β se une a receptores específicos en la membrana plasmática desencadenando una vía de señalización que finaliza en la transcripción de genes que conducen a la inhibición de la proliferación celular. Menin se relaciona con esta vía a través de su unión a Smad3 y se ha demostrado que la inactivación de menin suprime el efecto inhibitorio de TGF-β.

Su localización nuclear y los estudios realizados sobre la interacción de menin con otras proteínas desvelan una amplia gama de posibles funciones como el control del ciclo celular o la regulación de la transcripción y replicación. Además parece estar implicado en la reparación del ADN, la osteogénesis, la citocinesis o el control de la tasa de división. Recientemente se ha demostrado que menin puede unirse directamente al ADN. Las funciones de menin siguen estudiándose y posiblemente se ampliarán en posteriores investigaciones^(29, 36).

II.3.4.-Mutaciones en el gen MEN 1

Definimos mutación a las variaciones de la secuencia normal del ADN que dan lugar al síndrome en un individuo, reservando el término polimorfismo para aquellas variaciones que se encuentran normalmente en la población general y no alteran la función de la proteína. En la base de datos de la Universidad de Gales The Human Gene Mutation Database hay recogidas cerca de 300 mutaciones distintas detectadas en casos de MEN 1. De ellas, el 45% son pequeñas deleciones, el 25% son mutaciones en las que el cambio de nucleótido da lugar a un codon de paro (mutación sin sentido), el 15% son pequeñas inserciones, el 10% cambios de aminoácido, alrededor del 5% originan una edición anómala del mensajero y menos del 1% son grandes deleciones^(23, 33, 37, 38).

Las mutaciones descritas se encuentran distribuidas a lo largo de todo el gen, no existiendo verdaderos puntos calientes de mutación. La mayor parte son claramente inactivantes, dando lugar a proteínas truncadas, proteínas con secuencias alteradas o simplemente a su ausencia^(33, 37-39).

En un 80-90% de casos de MEN 1 con historia familiar se detecta mutación en línea germinal, mientras que en los casos de MEN 1 esporádicos este dato se sitúa en torno a un 40-60% de ellos, siendo del 10% la frecuencia con que estas mutaciones se originan de novo^(33, 34, 38, 40).

En los casos en que no se detecta mutación, puede que ésta se encuentre en zonas del gen fuera de la región codificante, que es la que normalmente se analiza, o que las técnicas utilizadas no sean lo suficientemente sensibles. En algunas ocasiones, la naturaleza de la mutación (grandes deleciones u otro tipo de reordenamientos) hace imposible su detección por las técnicas habituales. Recientemente el empleo de técnicas como el Southern-blot, han permitido la detección de grandes deleciones en familias en las que no se habían detectado mutación, quedando establecida la necesidad de buscar

este tipo de mutación en aquellos casos, tanto esporádicos como familiares, en los que el análisis inicial de la secuencia codificante del gen no haya revelado ninguna anomalía ⁽⁴¹⁾.

La reciente identificación de las secuencias promotora y reguladora del gen MEN 1 permite la búsqueda de mutaciones o de alteración de la metilación en esta región, en los caso en los que no se detecte mutación en el resto del gen ^(38, 42, 43).

Por otra parte, los casos de MEN 1 esporádicos en los que no se detecta mutación en la línea germinal pueden ser en realidad fenocopias, individuos en los que por azar se originan más de un tumor esporádico.

En pacientes con un único tumor y sin historia familiar, la probabilidad de que exista mutación en MEN 1 es mayor cuanto menor es la edad de diagnóstico o si existen múltiples tumores en el órgano afectado. La frecuencia con que se detectan mutaciones es del 0,1% en lipomas múltiples, 1% en adenomas de paratiroides, angiofibromas y prolactinomas, del 2% en tumores carcinoides (timo y bronquios) y del 5% en gastrinomas, por lo que en éstos últimos parece estar indicada la búsqueda de mutaciones en MEN 1 en línea germinal ^(39, 44- 47).

En los últimos años se está tratando de determinar qué genes están implicados en el origen y progresión de los tumores neuroendocrinos esporádicos. En ellos se han detectado pérdida de heterocigosidad (LOH) y/o mutaciones somáticas en el gen MEN 1 con frecuencias que varían según el tipo de tumor (27-39% en gastrinomas, 25-35% en tumores carcinoides bronquiales, 13-21% en adenomas de paratiroides y 10-22% en insulinomas), por ello la alteración de MEN 1 parece ser un suceso relevante en la formación de estos tumores, mientras que son raras en tumores esporádicos de hipófisis, adrenocorticales y lipomas. ^(39, 47, 48, 49, 50, 51, 52) Estudios de LOH en otras regiones cromosómicas indican la posible existencia de supresores de tumor en 3p25, 9p21,

18q21, 3q, 16p, 22q, entre otras. Se han buscado mutaciones en genes localizados en estas regiones, como p16/MTS1, DCC, SMAD2/MADR2/JV18-1, DPC4/Smad4, TSC2 o NF2, pero es necesario estudiar mayor número de tumores para obtener resultados concluyentes. En cuanto a la región 11q13, no en todos los tumores en los que se detecta LOH se encuentra mutación en el alelo restante de MEN 1, lo que indicaría la posible existencia de otro gen supresor de tumor cercano a MEN1. Este podría ser PLCB3 que muestra pérdida de expresión en algunos tumores neuroendocrinos o SD, asociado a paragangliomas hereditarios.

II.3.5.- Estudio genético de los pacientes con MEN 1

La utilización del estudio genético como método diagnóstico del síndrome MEN 1, plantea por otra parte diversas cuestiones:

- ¿Cuándo se ha de indicar estudio de síndrome MEN 1 ante un paciente que presente alguna de estas lesiones? Hay que considerar que la mera suposición de enfermedad hereditaria tumoral va a generar gran ansiedad en el paciente y su familia.
- ¿Cuándo hacer diagnóstico genético en los familiares de riesgo?

Aunque no hay unanimidad de criterio para todas estas cuestiones, las reuniones bianuales de expertos en esta materia tratan de establecer las guías prácticas para la correcta asistencia del MEN 1, estando en continua revisión y evaluación⁽⁵³⁾.

Actualmente, se recomienda indicar estudio genético de MEN 1 en estos supuestos:

- Cualquier paciente con dos o más tumores relacionados con el síndrome.
- Cualquier familiar de paciente con mutación MEN 1.

También está indicado el diagnóstico genético en algunos sujetos con tumores supuestamente esporádicos que no cumplen criterios diagnósticos de MEN 1 ⁽⁵³⁾. Esto es así ya que la posibilidad de demostrar el síndrome es más elevada si se da alguna de las siguientes circunstancias relacionadas con la edad de aparición precoz del tumor o la multiplicidad del mismo:

- Hiperparatiroidismo por lesión múltiple en sujetos menores de 30 años
- Hiperparatiroidismo recurrente
- Hiperparatiroidismo familiar aislado
- Gastrinoma a cualquier edad
- Tumores múltiples de células pancreáticas a cualquier edad

Respecto al diagnóstico genético se recomienda realizarlo precozmente en la vida del sujeto, alrededor de los 10-15 años, siendo éste por secuenciación y en el supuesto que no se establezca la mutación responsable se realizaran análisis indirectos ⁽⁵³⁾.

II.4.- ESTUDIO CLÍNICO

Los sujetos portadores de mutación del gen MEN 1 deben ser sometidos a un programa de detección de los tumores asociados al síndrome, con el fin de realizar un diagnóstico precoz y un tratamiento adecuado. Para ello se recomienda seguir las guías del consenso del “Internacional Workshop on Múltiple Endocrine Neoplasia” (tabla III) ⁽⁵³⁾.

Tabla III. Programa de despistaje tumoral en portadores de mutaciones MEN 1.

NEOPLASIA	Edad de inicio (años)	Análisis anual	Imagen cada 2 años
Hiperparatiroidismo	8	Calcio (mejor iónico), PTHi	ninguno
Gastrinoma	20	Gastrina, Test de estímulo con secretina	ninguno
Insulinoma	5	Glucosa en ayunas, insulina	ninguno
Otros tumores enteropancreáticos	20	Cromogranina A, glucagón, proinsulina	Octreoscan, TC o RNM
Hipófisis	5	Prolactina, IGF-I	RNM
Carcinoide bronquial	20	ninguno	TC

Esta serie de pruebas analíticas y de imagen se realizarán cada año y cada dos años, respectivamente, cuando son normales, en el caso de no ser normales se realizarán pruebas específicas para cada tipo de tumor.

II.4.1.- Hiperparatiroidismo

El Hiperparatiroidismo primario (HPTP) es la enfermedad endocrina más prevalente en el síndrome MEN 1 y afecta prácticamente al 100% de los pacientes con este proceso. De hecho, el HPTP fue históricamente una de las claves que llevaron a Wermer a describir el carácter hereditario del MEN 1 ⁽⁵⁴⁾.

Clínica y diagnóstico

Se suele manifestar a partir de la segunda década de la vida y prácticamente el 95% de los pacientes lo han desarrollado antes de los 40 años de edad. Así en más del 80% de pacientes con MEN 1, el HPT está presente en el momento del diagnóstico. Permanece asintomático durante años, por lo que el diagnóstico se realiza con la detección bioquímica (calcio, fósforo) y hormonal Parathormona intacta (PTHi) prospectiva en el portador ^(14, 17, 55- 60).

El concepto de asintomático es discutido, por una parte es difícil aquilatar bien si determinados síntomas supuestamente inespecíficos son condicionados por la enfermedad. Y por otra, la enfermedad ósea puede ser severa pero condicionar poca clínica. La enfermedad ósea metabólica, osteopenia y osteoporosis, suele presentarse a edades tempranas. Es por este motivo que se aboga por un abordaje precoz del HPT que ha demostrado asociarse con un menor índice de fracturas cuando se trata antes de que la lesión ósea progrese ⁽⁶¹⁾.

El HPTP-MEN 1 es clínicamente indistinguible del HPTP esporádico. Dejado a su propia evolución produce las mismas manifestaciones clínicas si bien, como hemos señalado, los pacientes presentan la enfermedad en épocas más tempranas. El HPTP-MEN 1 puede ser tan grave como el esporádico si no se diagnostica precozmente ⁽⁶²⁾.

El diagnóstico del HPT se realiza a partir de datos bioquímicos (calcemia, fosforemia y calciuria) y hormonales (PTHrP). Además se estudiara el impacto de la enfermedad en cada sujeto (función renal, ecografía renal, densitometría ósea) y la localización de las glándulas patológicas mediante técnicas de imagen (Tc-mibi y ecografía cervical)⁽⁵³⁾.

La realización de la gammagrafía paratiroidea con ^{99m}Tc-sestamibi (MIBI) tiene el fin de localizar glándulas supernumerarias o ectópicas. La sensibilidad del mibi para el diagnóstico de la enfermedad multiglandular es menor del 60%, no siendo útil para determinar la táctica quirúrgica⁽⁶³⁾.

Tratamiento. Indicación quirúrgica

La indicación quirúrgica debe basarse en los mismos criterios que en el esporádico (tabla IV). Es importante tener en cuenta que el momento que se escoja para la realización de la paratiroidectomía implica posibles diferencias en el tamaño glandular, simetría de la hiperplasia y dificultad técnica, ya que la lesión histológica es una hiperplasia de células principales que afecta de forma desigual a las cuatro glándulas^(17, 26, 64- 69). Así, una paratiroidectomía precoz descubre menos afectación glandular y por tanto más dificultades para una identificación glandular completa y quizá más riesgo de hipoparatiroidismo. Por otra parte, una cirugía tardía supone una mayor probabilidad de realizar una paratiroidectomía subtotal satisfactoria, pero a costa de que el paciente ha quedado expuesto más tiempo a los efectos de la enfermedad; siendo prudente recomendar la paratiroidectomía de forma individualizada tanto en función de la gravedad del HPTP como de la edad⁽⁷⁰⁾.

Tabla IV .- Indicaciones quirúrgicas del HPTP asintomático (*consenso NIH 2002*). (71)

Pacientes menores de 50 años de edad
Hipercalcemias >11.5 mg/dl
Hiper calciuria >400mg/24 h.
Osteoporosis femoral, lumbar o radial (t-score <-2.5 DE)
Aclaración de creatinina <30% ajustado a edad
Seguimiento no deseado o impracticable

Actualmente existe un consenso acerca de que la mejor intervención inicial para los pacientes con HPTP-MEN 1 consiste en una exploración bilateral con paratiroidectomía subtotal, marcando el remanente, y timectomía transcervical bilateral, esto se basa en los estudios donde se confirma que el sustrato histopatológico era una enfermedad multiglandular cuyo sustrato citológico parece ser de tipo adenomatoso ya que se trata mayoritariamente de lesiones monoclonales ^(72,73).

La paratiroidectomía total con autotransplante también ha sido ocasionalmente propuesta como tratamiento de elección del HPTP-MEN 1, pero lo cierto es que no ofrece mejor control de la hipercalcemia y se asocia con una mayor tasa de hipoparatiroidismo permanente (30% en la serie de Kivlen), existiendo la posibilidad de recidiva precoz a nivel del autotransplante ^(72, 74- 78).

Por lo tanto, independientemente de los hallazgos macroscópicos, la cirugía mínima que se debe realizar en el HPTP-MEN1 es la paratiroidectomía de 3 glándulas y media con el objetivo final de dejar unos 60 mg de tejido paratiroideo viable. La timectomía transcervical se ha considerado clásicamente como un gesto adicional obligado en la hiperplasia paratiroidea tanto primaria como secundaria. Para ello hay dos razones: La primera es que las paratiroides inferiores pueden situarse en el seno de la grasa tímica a una distancia considerable del polo inferior del tiroides y, por tanto, en

ciertos casos, sólo la luxación meticulosa del timo hacia el cuello conduce a una identificación glandular completa. Está claro que la timectomía tiene una indicación clara si falta localizar alguna de las paratiroides inferiores; La segunda razón se debe a la posibilidad de que existan nidos de células paratiroides en el seno de las prolongaciones cervicales del timo que puedan hiperplasiarse por el estímulo que ha conducido a la hiperplasia de las glándulas normales, esta segunda razón es convincente aunque no existe ningún estudio en el que se haya evaluado específicamente la rentabilidad de la timectomía en términos de la existencia de tejido paratiroideo cuando se han identificado 4 paratiroides hiperplásicas ^(66, 70, 73, 76, 79- 82).

La determinación de PTHi intraoperatoria se ha popularizado para garantizar la curación tras la paratiroidectomía, pero su utilidad en el caso de la hiperplasia es dudosa. Tonelli y cols. han publicado la caída progresiva de la PTHi tras la resección de cada glándula, alcanzándose a los 20 minutos de finalizada una paratiroidectomía total una reducción media del 22% con respecto a los valores basales. Su utilización para realizar resecciones más conservadoras (<4 glándulas) es una política muy discutida ya que el riesgo de recidiva es máximo si no se realiza una cirugía radical, independientemente de que alguna glándula sea morfológicamente normal ^(80, 83- 86).

Persistencia y recidiva

La tasa de persistencia del HPTP-MEN 1 es de un 20-25% y la tasa de recidiva, entendiéndose como tal la presencia de hipercalcemia después de un periodo mayor o igual de 6 meses de normocalcemia, de hasta el 30%; es decir aproximadamente la mitad de los pacientes precisarán como mínimo dos intervenciones para controlar el HPT ^(75, 79, 82, 87).

Si la intervención inicial es inadecuada (menos de una paratiroidectomía subtotal) la tasa de persistencia y la necesidad de una reintervención es virtualmente del

100%. Dado que las glándulas paratiroides retienen su capacidad proliferativa con independencia de la resección realizada, la tasa de recidiva del HPTP-MEN 1 es dependiente del tiempo, es decir es más elevada cuanto más prolongado sea el seguimiento postoperatorio ⁽⁷²⁾.

Las causas más frecuentes de recidiva son la hiperplasia del remanente (supone un tercio de las reintervenciones) o la hiperplasia metacrónica de una paratiroides supranumeraria eventualmente ectópica ⁽⁷²⁾.

En las reintervenciones es fundamental conocer el tipo de intervención que se realizó inicialmente. Además deben realizarse estudios de localización para aumentar la eficacia de la cirugía y disminuir las complicaciones. Se recomienda la gammagrafía con sestamibi y una técnica no invasiva concordante ⁽⁸⁸⁾. Las pruebas invasivas (cateterismo venoso con determinación de PTHi, arteriografía) se relegan a un segundo plano, en función de los resultados obtenidos en las pruebas no invasivas.

Las reintervenciones paratiroides van seguidas de un número de complicaciones que, aún en manos expertas, no es nada despreciable. En la experiencia de Kivlen, el 4-16% de pacientes sufrieron hipoparatiroidismo definitivo y el 2% parálisis recurrencial permanente. Casi 1 de cada 5 pacientes presentaron una nueva recidiva de HPTP dentro de los primeros 3 años tras la reintervención ⁽⁷²⁾.

En conclusión, tras la cirugía adecuada es esencial un seguimiento de por vida, ya que las glándulas supranumerarias, ectópicas y la potencialidad de cualquier resto paratiroideo para convertirse en una lesión autónoma, hace que las tasa de recidiva/persistencia se acerque al 50%.

II.4.2.- Neoplasias duodenopancreáticas

Entre el 30-80% de los portadores de mutación de MEN 1 desarrollan tumores neuroendocrinos duodenopancreáticas (TNEP), que pueden empezar a manifestarse a partir de la adolescencia ^(17, 53, 89, 90).

El espectro histopatológico de lesiones que pueden encontrarse varía desde microadenomas, macroadenomas o neoplasias invasoras o metastásicas. Suelen ser tumores multifocales y benignos, pudiendo coexistir varios de ellos. Las neoplasias descritas son gastrinoma, insulinoma, glucoganoma, VIPoma, PPoma, Carcinoide gástrico (ECLoma) y somatostinoma, en un 30-40% de los casos pueden ser tumores no funcionantes. Su desarrollo es lento, y generalmente al principio suelen ser asintomáticos y en su evolución dan lugar a la aparición de cuadros clínicos característicos. A pesar de tener una evolución lenta, si se dejan evolucionar aproximadamente un 50% presentan metástasis a distancia, siendo la primera causa de muerte en los pacientes con MEN 1 ^(91, 92).

El objetivo en estos tumores es intentar su diagnóstico y localización con diferentes estudios, no existiendo consenso sobre que técnicas son más apropiadas debido al alto coste y su disponibilidad variable en los diferentes centros, además de la variabilidad de las determinaciones. Así, siguiendo el protocolo de actuación (guía del consenso del International Workshop on Múltiple Endocrine Neoplasia) de la tabla III, se intenta realizar el diagnóstico de los tumores que inciden a partir de cierta edad con la pruebas más sencillas ⁽⁵³⁾.

1.- Gastrinoma

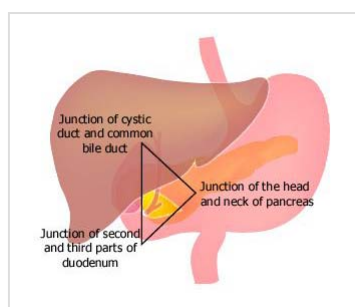
Es el tumor duodenopancreático más frecuente y responsable de la mortalidad precoz en los pacientes con MEN 1. Entre el 40-60% de los gastrinomas aparecen en el

contexto del MEN 1 y, aproximadamente, la misma proporción de pacientes portadores de la mutación presentan un gastrinoma ⁽⁹³⁾.

Zollinger y Ellison en 1955, describieron un síndrome consistente en enfermedad ulcerosa del tracto digestivo superior, aumento de la secreción ácida del estómago y tumores de los islotes pancreáticos de células no beta. Posteriormente se identificó a la gastrina como la hormona responsable de las características fisiopatológicas del denominado síndrome de Zollinger y Ellison (SZE), por esta razón actualmente estos tumores reciben el nombre de gastrinomas. ⁽⁹⁾ En estos tumores también podemos encontrar secreción de otras hormonas como: ACTH, glucagon, PTH, GRF, insulina, PP y VIP, aunque presentan poca repercusión clínica ⁽⁹⁴⁾.

Su localización es duodenal (a nivel de submucosa) en el 60-80% de casos (a diferencia de los casos esporádicos, 40%), y pancreática en el resto, la mayoría se encuentran en el denominado triángulo del gastrinoma, limitado por el duodeno, cabeza de páncreas y ligamentos hepáticos-duodenales (figura 2). Suele ser multicéntrico (50-75%) y su tamaño es muy variable, entre 1mm y más de 10 cm de diámetro, siendo la media de 6mm. ^(93, 95, 96). Entre el 50-60% de los gastrinomas pueden considerarse biológicamente malignos, sobre todo los mayores de 3 cm. y multiseoretos, presentando metástasis locales en el momento del diagnóstico, hecho probablemente debido al largo periodo que transcurre entre el inicio de la clínica y el diagnóstico; las metástasis se suelen localizar en los ganglios linfáticos regionales (50%), y en el hígado (10%), aunque se han descrito metástasis óseas, peritoneales y en mediastino ^(97, 98).

Figura 2. “Triángulo del gastrinoma”



Clínica

Entre el 90-95% de los pacientes presentan ulceraciones del tubo digestivo cuya localización puede ser la de las úlceras pépticas habituales, aunque alrededor del 75% de estas casos se presentan en la primera porción duodenal, siendo con frecuencia múltiples ^(99, 100).

Los síntomas ulcerosos suelen ser más fulminantes y progresivos, y con peor respuesta a los tratamientos habituales de la úlcera péptica. El 80% de los sujetos son sintomáticos desde un año antes de establecerse el diagnóstico, siendo la presencia de complicaciones (perforación y/o sangrado) las que se ven favorecidas por el retraso del diagnóstico ^(101- 103).

El segundo síntoma más frecuente es la diarrea que aparece en el 33% de los pacientes, pudiendo ser la primera forma de manifestación del gastrinoma en el 15% de los pacientes. También pueden presentar reflujo gastroesofágico ^(101, 103).

Diagnóstico

El diagnóstico bioquímico consiste en la confirmación de valores aumentados de gastrina sérica basal, generalmente son superiores a 200 pg/ml, siendo el valor medio en estos pacientes de 1000 pg/ml. Para el diagnóstico diferencial es importante recordar que existen otras patologías que pueden elevar los valores de gastrina dentro de este rango (tabla V), sin embargo cursan sin hipersecreción de ácido gástrico ^(94, 104).

Tabla V. Causas de incremento de los valores de gastrina

Aclorhidria	Anemia perniciosa
Respuesta a la comida	Infección helicobacter pilory
Insuficiencia renal	Hipercalcemia
Hiperplasia células G	Resección intestinal
Estrés	Enfermedad inflamatoria intestinal
Fármacos: H2, inhibidores bomba de protones	

Cuando los valores son dudosos se utiliza la prueba de estímulo con secretina: se obtiene una muestra basal y se administra un bolo de 2 U/Kg de secretina intravenosa, midiendo posteriormente los valores de gastrina sérica a los 0, 2, 5, 10, 15 y 20 minutos. En individuos sanos y pacientes con úlcera duodenal habitual, no se suelen producir cambios importantes tras la inyección de secretina; en pacientes con gastrinoma se produce un importante aumento de los valores de gastrina, superiores a 200 pg/ml sobre el valor basal, este pico suele aparecer sobre los 5-10 minutos. La sensibilidad y especificidad de esta prueba es superior a un 90%, aunque disminuye en casos de gastrinomas duodenales de pequeño tamaño ⁽¹⁰⁵⁻¹⁰⁸⁾.

El otro aspecto diagnóstico es la confirmación de la hipersecreción de ácido gástrico, siendo generalmente la secreción basal ácida (SBA) en los pacientes con gastrinoma superior a 15 mmol/h, alcanzando incluso los 150 mmol/h. Generalmente presentan unos valores de SBA superiores al 60% de los valores provocados por una estimulación máxima (MAO) obtenidos en la población sana. Los valores de cromogranina A sérica, marcador de tumores neuroendocrinos, suelen estar elevados en pacientes con gastrinoma ^(109, 110).

El diagnóstico de localización mediante pruebas de imagen convencionales (ecografía, TAC, RMN) han mostrado una sensibilidad que varía del 24-48%. (57) Esta sensibilidad depende del tamaño del tumor, siendo del 0-20% para lesiones menores de 1 cm. y del 70-100% para lesiones mayores de 3cm. ^(111, 112).

La ecografía endoscópica es la primera técnica de localización a realizar. Muestra una sensibilidad para la detección de tumores primarios pancreáticos del 80-90%, aunque es difícil localizar los situados en pared duodenal. Su ventaja reside en la capacidad para detectar con gran precisión lesiones de pequeño tamaño localizadas en páncreas y ganglios peripancreáticos. Su principal problema es su disponibilidad y que es operador dependiente ⁽¹¹³⁾.

La gammagrafía con derivados de la somatostatina (octreótido) es la técnica más sensible (alrededor de un 80%), siendo útil la detección de metástasis extrahepáticas y nódulos linfáticos; siendo útil para detectar gastrinomas pancreáticos y duodenales ⁽¹¹⁴⁻¹¹⁶⁾.

Tratamiento

El tratamiento del gastrinoma ha evolucionado considerablemente en los últimos 20 años. Antes de la llegada de los nuevos tratamientos antsecretorios, la mayor causa de muerte del SZE se relacionaba con las complicaciones de la propia enfermedad péptica ulcerosa fulminante, siendo la gastrectomía total el único tratamiento efectivo. El desarrollo de los antagonistas H2 y de los potentes inhibidores de la bomba de protones ha supuesto una reducción significativa de la morbilidad debida a la enfermedad ulcerosa y ha obviado la necesidad de gastrectomía, por lo que actualmente la supervivencia depende de la propia evolución del tumor ⁽¹¹⁷⁾.

a) Tratamiento médico:

El objetivo es controlar las manifestaciones clínicas y las complicaciones de la enfermedad ulcerosa.

- Inhibidores de la bomba de protones: bloquean la secreción ácida. Controlan los síntomas y la producción de ácido gástrico casi en el 100% de los casos, aunque se precisan dosis elevadas.
- Quimioterapia: el tratamiento con agentes quimioterápicos está indicado en aquellos pacientes con metástasis hepáticas, no existiendo evidencia de su eficacia en pacientes que muestren metástasis linfáticas. Se han empleado combinaciones con estreptomina, 5-fluoruracilo y doxorubicina y los resultados iniciales de los estudios alentadores aportan una respuesta inicial del 65% y mejoría de la supervivencia.
- Interferon alfa: se han observado respuestas bioquímicas e inducción de estabilización tumoral del 20-40%, aunque existen limitaciones en su uso debido a la alta tasa de efectos secundarios.
- Análogos de la somatostatina: presentan un amplio efecto inhibitorio secretor gástrico. Son útiles en el tratamiento sintomático, con buena respuesta clínica, disminución de la gastrina sérica y del tamaño tumoral. La tasa de estabilización tumoral varía entre un 0-75%
- Combinado de interferón alfa más octeótrido: útil en pacientes con enfermedad metastásica progresiva que fracasan con la monoterapia.

b) Tratamiento quirúrgico:

El abordaje quirúrgico del gastrinoma debe contemplar inicialmente tres cuestiones:

1. La intervención se realizará tras conseguir un control de la hipersecreción gástrica con el tratamiento médico.

2. Debe operarse primero el HPT, puesto que permite un mejor control de la hipersecreción debido a la disminución del efecto estimulador de la hipercalcemia sobre la gastrina tumoral. Ocasionalmente pueden realizarse las dos intervenciones a la vez ⁽¹¹⁸⁾.
3. No intervenir en caso de metástasis hepáticas excepto que estas sean resecables.

No existe un acuerdo unánime sobre la táctica quirúrgica que se debe emplear, y se han propuesto varias posibilidades:

Operar sólo si los estudios de localización preoperatorios han sido positivos, táctica defendida por el NIH a propuesta del equipo de Norton ^(119,120). Sus limitaciones fundamentales son que la intervención se realiza de forma tardía y muy probablemente con la posibilidad de encontrar metástasis, y se fundamenta en la efectividad de unas técnicas de localización preoperatorias cuya positividad suele ser para otros tumores endocrinos y no para el gastrinoma.

Operar los casos en los que el muestreo venoso portal demuestra regionalización tumoral y excluye hipersecreción difusa, como ha propuesto el grupo de Thompson, Vinik y Pasiaka y la escuela francesa. En manos de sus defensores se han conseguido remisiones prolongadas ⁽¹²¹⁻¹²³⁾.

Operar todos los casos tan pronto como los marcadores de MEN 1 (cromogranina A, polipéptido pancreático, gastrina y somatomedina) sean positivos, con la esperanza de prevenir la aparición de metástasis hepáticas, propuesta defendida por el grupo de Uppsala. Esta actitud no ha sido demostrada por una evidencia adecuada que permita justificar la pancreatomelectomía profiláctica

Observación con tratamiento médico y operar sólo en el caso de que se asocie un hiperinsulinismo que no responde a tratamiento médico, como ha propuesto Cadiot y Mignon ⁽¹²⁴⁾ Se basan en el hecho de que el rasgo genético de la enfermedad está presente con una afectación difusa que hace improbable la curación.

Aceptando que la técnica menos comprometida para el paciente es la propuesta por el NIH y la escuela francesa (intervención en todos los casos independiente de los resultados de las pruebas de localización), la forma de actuación debería seguir los siguientes pasos ⁽¹²⁵⁾:

- abordaje abierto debido a la complejidad de la intervención
- pancreatometomía izquierda para extirpar o los posibles tumores secretores de gastrina o aquellos tumores secretores de otras hormonas con alto potencial malignidad.
- Enucleación de los posibles tumores que se encuentren en la cabeza pancreática, utilizando para ello la palpación, la ecografía intraoperatoria y si son captadores de isótopos la detección radioguiada.
- Linfadenectomía del triángulo del gastrinoma con biopsias intraoperatoria. Si existe algún ganglio positivo reforzaría la suposición de tumores duodenales, y en caso de ser negativos incrementa las posibilidades de curación.
- Duodenotomía exploradora obligada con extirpación de todos los microgastrinomas hallados y yeyunotomía proximal para explorar la cuarta porción duodenal y el ángulo de Treitz. Debe cumplimentarse con transiluminación duodenal, aunque su efectividad no supera el 60%.

- Realización intraoperatoria del test de estimulación con secretina para verificar la extirpación de todo el tejido tumoral. Consiste en determinar gastrina a nivel periférico cuatro minutos después de la inyección de 2U/Kg. de secretina, considerando como curación un ascenso de gastrina inferior a 80 pg/ml o un ascenso inferior al 20% de la gastrina basal preexéresis.

Esta estrategia terapéutica normaliza la gastrinemia en dos tercios de los casos, negativiza la estimulación con secretina a los 10 años en la cuarta parte de los pacientes y previene las metástasis de los tumores neuroendocrinos que no secretan gastrina.

La duodenopancreatectomía total no tiene indicación. Su uso es raro, pudiendo ser considerada en caso de gastrinomas periampulares, gran multitudine de tumores duodenales, invasión periduodenal o afectación ganglionar peripancreática masiva⁽¹²⁶⁻¹²⁹⁾.

En caso de recidiva, la reintervención puede ser beneficiosa en sujetos con evidencia de imagen tumoral. En estos casos se ha observado una mejoría de la supervivencia.

Seguimiento y pronóstico

Debe realizarse a largo plazo con gastrinemias basales, ya que puede haber recurrencia de la enfermedad incluso varios años tras la resección⁽¹³⁰⁾.

La mortalidad depende del grado de malignidad del tumor y de la extensión de la enfermedad, siendo el tamaño del tumor el principal pronóstico.⁽⁹⁸⁾ Solamente el 16% de los pacientes con gastrinoma en MEN 1 están libres de la enfermedad a los

cinco años. La supervivencia a este periodo es del 62-75% (20% con metástasis hepáticas y 90% sin ellas)^(98, 125).

En el gastrinoma asociado a MEN 1, es difícil la curación, lo que se explica por la multiplicidad de los tumores y la frecuencia de metástasis.

2.- Insulinoma

El insulinoma se desarrolla a partir de células beta de los islotes de Langerhans en el páncreas. Un 8% de los insulinomas son familiares, siendo frecuentemente múltiples y pueden producir gran variedad de hormonas como gastrina, ACTH, glucagón, somatostatina y polipéptido pancreático. Aparece en un 10-20% de los casos de MEN 1, siendo la edad media de diagnóstico los 30 años frente a los 45 de los casos esporádicos⁽⁵³⁾.

Aunque la mayoría son benignos, entre un 5% y un 10% son malignos. La malignidad viene definida por la presencia de invasión local y/o la presencia de metástasis a distancia (ganglionares o hepáticas)^(53, 65).

Clínica y diagnóstico

La hipoglucemia en ayuno producida por el hiperinsulinismo es el rasgo clínico fundamental del insulinoma, ante su aparición se debe hacer el diagnóstico diferencial con otras causas de hipoglucemia de ayuno (tabla VI). Otros síntomas neuroglucopénicos y neurogénicos son muy típicos y variables (tabla VII); así como también aparecen síntomas cardiovasculares (palpitaciones y dolor precordial) y gastrointestinales (náuseas y vómitos), que suelen ser más infrecuentes que los anteriores⁽¹³¹⁾. Generalmente los pacientes sienten constantemente sensación de

hambre, de forma que la hipoglucemia queda enmascarada por la ingesta constante de hidratos de carbono. Es frecuente el aumento de peso. El retraso en el diagnóstico es habitual, siendo más del 50% diagnosticados a los 5 años tras el comienzo de los síntomas^(132, 133).

Aunque los síntomas de la hipoglucemia son muy inespecíficos debe cumplirse la llamada “triada de Whipple” consistente en la asociación de síntomas compatibles con hipoglucemia, valores plasmáticos bajos de glucosa y alivio de dichos síntomas al aumentar la concentración plasmática de glucosa (generalmente con la ingesta de hidratos de carbono). La presencia de la triada de Whipple hace muy probable la existencia de hipoglucemia y es una indicación de proseguir el estudio⁽¹³⁴⁾.

Tabla VI. - Clasificación de las hipoglucemias de ayuno (postabsortivas)

Drogas/fármacos	Tumorales (no células beta)
<ul style="list-style-type: none"> - Insulina, sulfonilureas, alcohol - Pentamidina, quinina - Salicilatos, sulfonamidas 	<p>Hiperinsulismo endógeno</p> <ul style="list-style-type: none"> - Trastorno de las células beta pancreáticas <ul style="list-style-type: none"> Tumor: insulinoma No tumoral (hiperplasia islotes, nesidioblastosis) - Secretogogos de insulina (sulfonilureas, repaglinida) - Hipoglucemia autoinmune <ul style="list-style-type: none"> Ac. Antiinsulina Ac. Antirreceptor de insulina Ac anticélulas beta - Secreción ectópica de insulina
<p>Enfermedades críticas</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fallo hepático - Insuficiencia cardíaca y renal - Sepsis - Inanición 	
<p>Déficit hormonal</p> <ul style="list-style-type: none"> - De cortisol, GH, o ambos - De glucagón y adrenalina 	
	Hipoglucemias de la infancia

Tabla VII.- Síntomas de hipoglucemia en pacientes con insulinoma

MANIFESTACIONES	Incidencia
Diplopia, visión borrosa, sudoración, palpitaciones, debilidad	85%
Confusión o alteración del comportamiento	80%
Inconsciencia o amnesia	53%
Crisis tonicoclónicas	12%

El diagnóstico se establece demostrando unos valores de insulina y péptido C (que se secreta simultáneamente con la insulina) elevados durante un episodio de hipoglucemia ^(135, 136). Ante un hiperinsulinismo debemos hacer el diagnóstico diferencial mediante la determinación de valores de insulina, péptido C, proinsulina y glucosa ⁽¹³⁷⁾. (tabla VIII)

Tabla VIII.- Diagnóstico diferencial de las causas de hipoglucemia por hiperinsulinismo

Etiología	Insulina	Péptido C	Proinsulina	Sulfonilureas	Ac. antiinsulina
Insulinoma	↑	↑	↑	No se detecta	No se detecta
Facticia por sulfonilureas	↑	↑	↑	Se detecta	No se detecta
Facticia por insulina exógena	↑	↓	↓	No se detecta	No se detecta
Autoinmune	↑	↑	↑	No se detecta	Se detecta

El test de ayuno de 72 horas es el más útil en el diagnóstico de las hipoglucemias y, en particular, del insulinoma. El propósito del test es doble: permitir comprobar si realmente existe hipoglucemia de ayuno y si ésta es el origen de los síntomas que refiere el paciente y permitir establecer la causa de la hipoglucemia, distinguiendo si se produce o no por insulinismo y si éste existe, si es o no de causa

endógena. El paciente se encuentra ingresado, permitiéndole tomar bebidas acalóricas, y se realizan determinaciones de glucosa, insulina, péptido C y proinsulina al inicio y cada 4-6 horas, acortando el intervalo 1-2 horas cuando la glucemia es menor de 60 mg/dl; el test finaliza cuando la glucosa plasmática desciende por debajo de 45 mg/dl con síntomas de hipoglucemia, en este momento se inyecta 1 mg de glucagón para revertir la hipoglucemia. Si los resultados indican hiperinsulinismo endógeno (tabla IX), junto con beta hidroxibutirato <2.7 mmol/l y valores de sulfonilureas/meglitinas indetectables es casi segura la existencia de un insulinoma ⁽¹³⁷⁾.

Tabla IX.- Valores diagnósticos de hiperinsulinismo endógeno

Glucosa plasmática	Péptido C
mmol/l $\leq 2,5$ (mg/dl ≤ 45)	nmol/l $\geq 0,2$ (mg/dl $\geq 0,6$)
Insulina	Proinsulina
pmol/l ≥ 36)MUI/ml ≥ 6)	pmol/l ≥ 5

Aunque virtualmente todos los insulinomas son pancreáticos, debe tenerse en cuenta que son de pequeño tamaño (el 90% son menores de 2 cm. y el 40% <1 cm.), intrapancreáticos y con una distribución uniforme ⁽¹³⁸⁾. Por este motivo una vez confirmada la existencia del insulinoma, es necesario el diagnóstico de localización preoperatorio para realizar el tratamiento quirúrgico adecuado ^(136, 139). Para ello disponemos de:

a) Métodos no invasivos:

- Ecografía endoscópica, ofrece buenos resultados con una sensibilidad superior al 70% en la mayoría de casos con una especificidad del 95%, aunque el rendimiento depende enormemente de la localización del tumor y del entrenamiento del explorador ⁽¹⁴⁰⁾. La sensibilidad más alta se obtiene en tumores situados en la cabeza de páncreas, disminuyendo ésta de forma importante para lesiones localizadas en cuerpo y cola ^(141, 142).
- Ecografía abdominal, es el método más asequible inicialmente, aunque su eficacia es limitada, ya que con mucha frecuencia no detecta el tumor ⁽¹⁴³⁾. Su sensibilidad está alrededor del 50% (rango: 9%-70%), dependiendo de la experiencia del examinador ^(144, 145). En tumores menores de 1 cm. la sensibilidad disminuye, siendo menor del 40% ⁽¹⁴⁶⁾.
- TAC helicoidal multifásica, su utilidad está limitada por el tamaño de este tipo de tumores. Su sensibilidad es del 63%, y puede llegar al 83%, siempre que la técnica sea meticulosa (utilización de contraste intravenoso y cortes de 3-5 mm), siendo preferibles las imágenes en fase arterial y sobre todo pancreática ⁽¹⁴⁷⁾. Es muy útil para la detección de metástasis hepáticas.
- RMN, su eficacia es comparable a la del TC trifásico, aunque su sensibilidad aumenta hasta el 92% cuando se utiliza para su realización magneto de 0,5T. La sensibilidad se acerca al 100% cuando se utiliza inyección de gadolinio y RM con supresión de grasa ^(148, 149).

b) Métodos invasivos:

- El muestreo venoso portal selectivo tras punción transhepática percutánea ha sido clásicamente la prueba invasiva con la mayor sensibilidad diagnóstica (70-100%). Se basa en la determinación de insulina en las diferentes ramas portales ⁽¹⁴⁶⁾.
- La arteriografía selectiva aprovecha la naturaleza altamente vascular de los tumores neuroendocrinos, y particularmente del insulinoma, para su localización ^(138, 150). Su sensibilidad está en un 60%, aumentando a un 75%-80% cuando la técnica es selectiva, con imágenes ampliadas y con substracción digital ^(146, 151-153).

Tratamiento

a) Tratamiento quirúrgico

Aunque la mayoría son benignos, deben ser extirpados debido a la carencia de un tratamiento médico efectivo a largo plazo. Por tanto la indicación quirúrgica es de elección una vez diagnosticado el insulinoma ⁽¹³⁵⁾. La estrategia quirúrgica ha sido perfectamente definida por el GENEM (Groupe d'Etude des Neoplasies Endocriniennes Multiples): pancreatometomía distal (con preservación esplénica) hasta el borde derecho de la porta, independientemente de los hallazgos topográficos preoperatorios, y exploración manual y ecográfica de la cabeza pancreática con enucleación de los posibles tumores detectados, lo que puede ocurrir en el 36% de los casos ^(154, 155).

Parece aconsejable realizar un control intraoperatorio de insulinemia para confirmar la curación del hiperinsulinismo ⁽¹⁵⁶⁾.

Con esta técnica se consiguen resultados excelentes que se mantienen a largo plazo, con cifras de curación del hiperinsulinismo del orden del 75% ^(135, 139).

b) Tratamiento médico

Utilizado en los casos de fracaso de la cirugía, así como en sujetos con alto riesgo anestésico o que tienen enfermedad metastásica ⁽¹⁵⁷⁾.

El fármaco más utilizado es el diazóxido, en dosis de 3-8 mg/Kg/día, repartidas a intervalos de 8-12 horas. El efecto hiperglucemiante de este fármaco se debe, por una parte, a la inhibición de la liberación de insulina a través de la apertura de los canales de potasio ATP-dependientes de las células beta y, por otra parte, a su efecto proglucogenítico ⁽¹⁵⁸⁾. Diferentes estudios han demostrado una eficacia en el control de la hipoglucemia en el 60% de los pacientes con insulinoma ^(159, 160).

Otros fármacos utilizados, aunque menos eficaces, son los antagonistas de calcio (verapamil), la difenilhidantoína y los corticoides a dosis altas ya que tienen un efecto estimulador de la neoglucogénesis y aumenta la insulinrrresistencia ^(161, 162).

El octreótido se ha utilizado cuando el diazóxido no es efectivo o no se tolera, generalmente en casos tumores irreseables, aunque su efectividad es dudosa ⁽¹⁶³⁾.

Pronóstico

La supervivencia en el insulinoma benigno no es diferente a la de la población general. En cambio, está ampliamente disminuida en el insulinoma maligno. En este

caso, la cirugía raramente es curativa y precisa tratamiento médico asociando al diazóxido y octreótido el interferón alfa ^(158, 163).

El tratamiento de las metástasis hepáticas incluye la cirugía en el caso de metástasis únicas. Otros tratamientos son la embolización arterial, quimioembolización y ablación por radiofrecuencia. En algún caso se ha recurrido al trasplante hepático ortotópico con pobres resultados. El régimen de quimioterapia sistémica más utilizado es la estreozotocina y dosorrubicina ⁽¹⁵⁷⁾.

3.- Glucagonoma

Es un tumor sumamente raro, tanto que su incidencia se sitúa entre 0,05-0,2 por millón de habitantes al año, siendo entre el 5-17% . Pueden ser benignos, aunque habitualmente son malignos (70%). Aunque los casos esporádicos suelen aparecer en edades relativamente avanzadas (40-60 años), en los casos asociados a MEN 1 se presentan en jóvenes ^(164, 165).

La sospecha clínica se establece basándose en una serie de síntomas y signos que constituyen el descrito síndrome del glucagonoma (tabla X^(166, 167)). El diagnóstico de confirmación es bioquímico y viene dado por valores de glucagón plasmático en ayunas mayores de 1000 pg/ml, estas cifras establecen el diagnóstico con una sensibilidad del 90% y una especificidad del 100%; cifras entre 500-1000 pg/ml tienen una sensibilidad del 97% y una especificidad del 95%. Por otro lado, valores normales de glucagón, en un paciente con un cuadro clínico sugestivo, no excluye el diagnóstico. En pacientes con glucagonomas la administración de glucosa no disminuye los valores de glucagón y la administración de arginina no los incrementa, contrariamente a lo que ocurre en otros cuadros de hiperglucagonemia ^(165, 167).

Tabla X.- Síndrome del glucagonoma

Manifestaciones cutáneomucosas	Eritema migratorio Otras: psoriasis, uretritis, glositis, onicosis
Síndrome general	Pérdida de peso acentuada
Diabetes mellitus	
Manifestaciones digestivas	Anorexia. Alteración hábito gastrointestinal
Manifestaciones hematológicas	Anemia. Embolia pulmonar
Manifestaciones neuropsiquiátricas	Sd. Depresivo. Estado de agitación Atrofia óptica o neuritis retrobulbar

El diagnóstico de localización mediante pruebas de imagen (eco, TAC y RMN) suele ser fácil debido a que suelen ser tumores mayores de 5 cm. En caso de tumores de pequeño tamaño puede ser útil la cateterización venosa selectiva.

La malignidad de estos tumores viene dada por la presencia de metástasis en el momento del diagnóstico (64-90%). Estas pueden ser linfáticas peripancreáticas, o a distancia en suprarrenal, hueso, riñón o pulmón ^(168, 169). El 80% de los glucagonomas expresan receptores de somatostatina con lo cual es útil la gammagrafía con octreótido para el diagnóstico de extensión. También, la tomografía por emisión de positrones (PET) puede resultar útil para el diagnóstico de extensión ^(170, 171).

El tratamiento de elección es la extirpación quirúrgica que resulta curativa en el 30% de los casos. En tumores pequeños sin metástasis en el diagnóstico, la enucleación o la pancreatectomía parcial suelen ser suficientes ⁽¹⁶⁶⁾.

En pacientes con enfermedad metastásica, la resección paliativa, segmentaria, con o sin esplenectomía, para reducir la masa tumoral, aunque no logra la curación del proceso, si consigue mejorar los síntomas. La respuesta clínica suele ser rápida, en el plazo de días tras la cirugía ⁽¹⁷²⁾.

Para el control de los síntomas humorales, antes de la cirugía o después de ésta cuando no es curativa, se ha ensayado con éxito el tratamiento con análogos de la somatostatina ^(173, 174).

Los pacientes con enfermedad localizada presentan tasa de curación tras el tratamiento quirúrgico del 30%. En el resto de casos donde el diagnóstico es tardío las tasas de supervivencia a los 5 años están en torno al 50%, siendo la supervivencia media entre 3-7 años ⁽¹⁶⁵⁾.

4.- PPoma

Existe una considerable confusión en la literatura sobre el concepto de tumor productor de polipéptido pancreático (PP) debido a que aproximadamente la mitad de los tumores endocrinos pancreáticos (funcionantes o no) presentan valores plasmáticos elevados de PP. Así se consideran auténticos tumores productores de PP a aquellos compuestos exclusivamente por células F productoras de PP, con valores elevados de PP en plasma y, fundamental y, necesariamente, con estudio inmunohistoquímico positivo exclusivo para PP ^(137, 175).

El PPoma puro es un tumor extraordinariamente raro (1% de los tumores pancreáticos del MEN 1), siendo la edad media de presentación de 54 años, con un rango muy variable entre 20 y 70, afectando de forma predominante al sexo femenino. Aproximadamente un 40% de los casos son malignos debido a la presencia de metástasis. Generalmente dan lugar a un cuadro inespecífico de dolor abdominal y náuseas y raramente dan un cuadro de diarrea, hipopotasemia, hipocloridria e hiperglucemia. Un 50 % de los pacientes presenta hipercalcemia que suele desaparecer al extirpar el tumor ^(137, 175).

5.- Tumores pancreático no funcionantes

Los tumores pancreáticos no funcionantes, representan entre el 30-40% de los TNEP del MEN 1. El término no funcionante tiene diversas interpretaciones. Para algunos autores se trata de tumores que no producen un síndrome clínico específico, independientemente de que secrete o no algún producto hormonal o de otro tipo. Otros exigen que para definir un tumor como no funcionante es necesario que además de no existir un síndrome hormonal específico, debe haber una ausencia de valores elevados en plasma de cualquier péptido u hormona e incluso la negatividad de los estudios anatomopatológicos. Actualmente la mayoría de autores definen los tumores no funcionantes como aquellos que no presentan un síndrome específico y que pueden producir péptidos silentes desde el punto de vista clínico, siendo el más frecuente el polipéptido pancreático ⁽¹⁷⁶⁻¹⁷⁸⁾.

La frecuencia de los tumores pancreáticos no funcionantes en el síndrome MEN 1 es difícil de determinar debido a su evolución lenta e insidiosa que hace que en muchas ocasiones no sean diagnosticados ^(58, 179). Existe una relación directa entre la edad y la aparición de estos tumores, alcanzando el 34% a los 50 años ⁽¹⁸⁰⁾.

Gracias al estudio genético y la realización de estudios de imagen a edades tempranas, estos tumores se suelen diagnosticar precozmente, en fase asintomática. Cuando dan clínica esta suele estar relacionada con el crecimiento del tumor: dolor abdominal, masa palpable, náuseas e ictericia ^(53,104, 181).

Más del 60% son malignos en el momento del diagnóstico. La malignidad viene definida por la presencia de invasión local, vascular o perineural, invasión de ganglios y metástasis a distancia. La presencia de metástasis a distancia se ha relacionado en la mayoría de estudios con el tamaño del tumor, de tal forma que los tumores mayores de

2.5-3 cm. (según los autores) tienen mayor probabilidad de presentar metástasis en el momento del diagnóstico^(182, 183).

El tratamiento es quirúrgico. Actualmente, la mayoría de autores aceptan que se deben intervenir cuando son mayores de 2 cm.⁽¹⁸³⁻¹⁸⁵⁾. El tipo de cirugía (enucleación o pancreatectomía parcial) que se debe realizar irá orientada a conservar la máxima cantidad de tejido pancreático y dependerá del tamaño, número de lesiones y ubicación de las mismas (cabeza, cuerpo o cola de páncreas)⁽¹⁸⁰⁾.

II.4.3.- Tumores hipofisarios

La hipófisis es el tercer órgano que con mayor frecuencia desarrolla neoplasias. Su prevalencia varía entre el 10-60%, según las series, pero la cuarta parte de los pacientes las manifiestan como primera lesión^(14, 15, 17, 186).

Afecta más a mujeres y, generalmente son microadenomas, siendo el prolactinoma el más frecuente seguido del somatotropinoma, siendo menos frecuentes los tumores productores de ACTH. Aunque se diagnostican a cualquier edad, pueden desarrollarse precozmente, el paciente con adenoma Hipofisario más pequeño tiene 5 años⁽¹⁸⁷⁾. Los adenomas que aparecen en sujetos más jóvenes presentan un comportamiento más agresivo ya que suelen ser de mayor tamaño, tienden a invadir estructuras vecinas y tienen menor respuesta a los agentes terapéuticos^(188, 189, 190).

1.-Prolactinoma

Los prolactinomas son adenomas hipofisarios de células lactotrofas localizados o invasores, que secretan prolactina en exceso y suelen cursar con clínica característica en uno y otro sexo. Son más frecuentes en mujeres entre 20-50 años. Representa un 25-

30% de los tumores hipofisarios y menos del 2% forman parte del síndrome MEN 1 ^(91, 188, 191, 192).

Los prolactinomas asociados al síndrome MEN 1 presentan una clínica similar a los prolactinomas, pero por el contrario se caracterizan por tener un comportamiento más agresivo (mayor tamaño y menor respuesta al tratamiento ⁽¹⁹³⁾).

Clínica y diagnóstico

El síndrome característico en la mujer es la amenorrea-galactorrea. Se caracteriza por falta de menstruaciones y presencia de secreción láctea fuera del periodo de la lactancia. Lo primero que produce es una anovulación e infertilidad y más adelante alteraciones menstruales y retrasos, que finalmente provocan amenorrea que puede durar años, simulando una menopausia precoz (sin sofocos) ^(193, 194). En la joven adolescente provoca retraso puberal o el síndrome galactorrea-amenorrea según el momento del diagnóstico ^(91, 195). Los macroprolactinomas pueden crecer lateralmente, hacia arriba o hacia el seno esfenoidal, con posibilidad de originar clínica hipotalámica, visual (hemianopsia bitemporal u otras manifestaciones quiasmáticas) , o incluso afectaciones de los pares craneales II, IV o VI. En estos casos, las cefaleas son frecuentes, aunque también pueden aparecer en los microadenomas ^(196, 197).

En los hombres con prolactinomas, la clínica cursa con impotencia e infertilidad, que pueden no ser valoradas por el paciente hasta que la cefalea es más intensa o frecuente, o muestran síntomas visuales, por la progresión local del adenoma a lo largo de los años que tarda en diagnosticarse. Por ello, es más frecuente el macroprolactinoma en los hombres ⁽⁹¹⁾. En estos casos también puede aparecer afectación de otras hormonas adenohipofisarias: GH que suele ser inadvertida, TSH con hipotiroidismo, y menos frecuentemente ACTH; la diabetes insípida es rara.

La sospecha se confirma con la determinación de prolactina (PRL) en plasma, encontrando valores mayores de 100 ng/dl, y en ocasiones >200 o 400. Los macroprolactinomas suelen cursar con valores más altos, aunque a veces pueda ocurrir lo contrario sugiriendo cierta indiferenciación del tumor y mayor agresividad local. Los valores de FSH y LH suelen estar normales. La clínica del síndrome amenorrea-galactorrea es muy sugestiva de microprolactinoma si se descartan otras causas de hiperprolactinemia ⁽¹⁹¹⁾.

La RM, en la mayoría de los microprolactinomas, mostrará una imagen, menor de 1 cm, hipodensa en las secuencias T1 y a veces hiperdensa en T2; en los tumores mayores y en los macroprolactinomas, facilitará datos de extensión y posibles afectaciones de las áreas vecinas ⁽¹⁹⁰⁾.

Tratamiento

a) Tratamiento médico

Para el tratamiento del prolactinoma se dispone hoy día de fármacos efectivos: bromocriptina, carbegolida y pergolida ⁽¹⁹⁸⁻²⁰²⁾.

La bromocriptina, dopaminérgico que puede utilizarse durante años, con dosis entre 2,5 y 10 mg/día, consiguiendo en la mayoría de casos la normalización de la hiperprolactinemia y de la clínica. La bromocriptina de acción prolongada e inyectable puede ser una alternativa en casos de intolerancia.

La carbegolida, a dosis de 0,5-2 mg/sem normaliza la prolactina en más del 90% de los microadenomas y en un 75-80% de los macroadenomas. La reducción tumoral es más frecuente que con la bromocriptina y es mejor tolerada ⁽²⁰³⁾.

La pergolida es otro derivado ergotamínico dopaminérgico, con efectos parecidos a la bromocriptina, y mayor efecto reductor del tamaño de los macroadenomas.

b) Tratamiento quirúrgico

En la actualidad el abordaje trasesfenoidal es utilizado en más del 95% de los pacientes tratados por adenoma Hipofisario ^(198, 199). Existen distintas variantes, como la que se realiza a través de una incisión sublabial en la mucosa del labio superior y con disección submucosa intranasal que permite abordar el rostrum esfenoidal y la cara anterior de la silla turca. Otro abordaje es el intranasal, mediante incisiones en la mucosa que recubre el tabique nasal, que permite abordar la línea media y el rostrum esfenoidal de forma similar a la técnica previa. La técnica transnasal recorta el tiempo quirúrgico y disminuye los problemas técnicos al cirujano, pero la amplitud del campo es menor.

El abordaje intracraneal ha quedado relegado para el tratamiento de tumores con expansiones supraselares y laterales poco accesibles por la vía inferior .

Una vez conocidas las diferentes alternativas de tratamiento podemos distinguir tres situaciones clínico-radiológicas diferentes, de trascendencia, para la elección del tipo de tratamiento ^(197, 202, 204).

- La existencia de un microadenoma
- Macroadenoma sin alteraciones de la función visual
- Macroadenoma con alteraciones de la función visual

Microadenoma: Los objetivos para el tratamiento de la hiperprolactinemia por microadenoma son el control de la hipersecreción, la conservación de la función

hipofisaria y la prevención de la recidiva tumoral y hormonal. Estos objetivos pueden conseguirse en la mayoría de los pacientes con un tratamiento farmacológico. Sin embargo, este tratamiento no es definitivo y su mantenimiento indefinido conlleva molestias y un coste elevado. En estos casos la cirugía debe considerarse en casos de intolerancia o ineficacia del tratamiento farmacológico. En estos casos la curación quirúrgica se consigue en un 80% de los casos y el riesgo de insuficiencia hipofisaria añadida es de aproximadamente un 1%.

Macroadenoma sin alteraciones de la función visual: Los porcentajes de curación química tras la cirugía son menores del 50% y en la mayoría de casos se precisa tratamiento farmacológico postoperatorio. Por ello, estos pacientes son tratados con fármacos de forma electiva, con un resultado satisfactorio en la mayoría de casos y con un riesgo mínimo. Una situación especial es el embarazo, ya que existe un 15-35% de riesgo de aumento del tamaño del tumor en tratamiento farmacológico; en estos casos se ha propuesto una resección del tumor previa al embarazo, pero este punto se mantiene en controversia.

Macroadenoma sin alteraciones de la función visual: Se trata de tumores que comprimen la vía óptica. Las posibilidades de recuperación y normalización de la visión en estos pacientes tiene relación con el tiempo de compresión de la estructura nerviosa y, por tanto, constituye una urgencia de descompresión quirúrgica. El tratamiento farmacológico permite en muchos casos mejorar la visión, pero según la mayoría de autores no está justificado, ya que el tratamiento quirúrgico constituye una alternativa más rápida y eficaz.

2.- Adenoma productor de GH

Son tumores productores de GH, exclusivamente o en asociación a otras hormonas, y constituyen el 30% de los tumores hipofisarios. En general son macroadenomas, habitualmente intraselares y menos frecuentemente invasores⁽²⁰⁵⁾.

La producción excesiva de GH da lugar al síndrome acromegálico (tabla XI) que suele aparecer en la tercera-quinta década de la vida. El diagnóstico clínico de la acromegalia resulta fácil cuando la enfermedad está claramente establecida, es difícil, sin embargo, en los estadios iniciales⁽¹⁹⁰⁾.

Tabla XI.- Clínica de la acromegalia

Manifestación	%	Manifestación	%
Crecimiento acro y aumento tej blandos	100	Alteraciones menstruales	87
Hiperhidrosis	82	Bocio	32
Neuropatía periférica	65	Disminución de la libido	46
Diabetes mellitus	60	Alteración campo visual	25
Manifestaciones cardiopulmonares	34	Galactorrea	20
HTA	32		

El diagnóstico bioquímico de acromegalia activa se basa en la demostración de la excesiva producción de GH y/o de las alteraciones en la dinámica de secreción. En la practica habitual esto se lleva a cabo mediante la determinación de GH e IGF-I en condiciones basales y el estudio de la inhibición de la GH tras sobrecarga de glucosa, siendo éste el test más importante en la confirmación diagnóstica de la acromegalia, ya que es patológica en casi el 100% de los pacientes. En la acromegalia, la GH está elevada en condiciones basales, aunque en valores muy variables debido a su secreción episódica. Esta determinación aunque es sugestiva si esta elevada, carece de

especificidad; sin embargo una GH menor de 0,4 descarta acromegalia. La sobrecarga oral con 75 mg de glucosa reduce en los sujetos normales la GH a valores $<1\mu\text{g/l}$; los pacientes acromegálicos no presentan cambios en la concentración de GH ⁽²⁰⁶⁾.

La RMN es hoy la técnica morfológica de elección en el estudio de los tumores hipofisarios. El octreoscan es útil exclusivamente para detectar el estado de los receptores de somatostatina del tumor y su probable respuesta al tratamiento ⁽²⁰⁶⁾.

El tratamiento de la acromegalia tiene como objetivo normalizar los valores de GH e IFG-I y erradicar el tumor si existen síntomas compresivos ⁽¹⁹⁰⁾.

Opciones terapéuticas:

- Tratamiento quirúrgico, considerado por muchos autores de elección, llevándose a cabo generalmente por vía transesfenoidal. Alcanza unas tasas de curación del 45-55%. Los factores pronósticos que influyen en el resultado quirúrgico son el tamaño del tumor, la invasividad y las concentraciones prequirúrgicas GH. El porcentaje de hipopituitarismo es de un 5-21% y presenta una tasa global de complicaciones de un 6-7% .
- Radioterapia, la convencional (telecobaltoterapia) se usaba tras la cirugía cuando ésta no lograba normalizar la GH y, muy raramente, como terapia primaria. El uso de la radiocirugía estereotáxica versión gamma knife o acelerador lineal se ha difundido para tratar lesiones residuales de tamaño limitado alejadas de las vía óptica.
- Tratamiento médico, se dispone de dos grupos de fármacos: inhibidores de la secreción de GH (agonistas dopaminérgicos) y bloqueantes del receptor de la GH (pegvisomat). Se emplean cuando el tratamiento quirúrgico fracasa o

mientras se espera el efecto de la radioterapia. Los agonistas dopaminérgicos logran descender los valores de GH a valores inferiores de 5 µg/l en sólo el 20% de los casos, logrando la mejoría clínica en un 61% de pacientes y no reducen el tamaño del tumor. El pregvisomant es el único bloqueante de la GH, estudios preliminares demuestran una normalización de IGF-I en más del 90% de los pacientes, sin tener efecto sobre el tumor.

II.4.4.- Otras alteraciones endocrinas asociadas con MEN 1

1.-Tumores carcinoides

El carcinoide bronquial es de comportamiento benigno, asintomático, acontece junto a lesiones hipofisarias y es más frecuente en mujeres. A diferencia de éste, el tumor carcinoide de timo tiene un curso más agresivo con tendencia a invadir órganos vecinos, es más propio de varones que además fuman. Tanto una como otra localización del carcinoide no expresan síndrome hormonal típico. El despistaje se lleva a término repitiendo periódicamente estudios radiológicos de tórax con TC o RM. Rara vez secretan ácido 5-hidroxiindolacético, y en ocasiones si producen serotonina, la cual la convierten en un marcador tumoral, pero su uso no está generalizado ^(14, 207- 209).

2.- Tumores adrenales

La incidencia de tumores adrenales en el MEN 1 es de un 40%. (210 La corteza adrenal puede presentar adenomas, simples o múltiples, funcionantes o no, que generalmente se relacionan con la presencia de lesiones pancreáticas. La clínica más frecuente debida a adenomas adrenales funcionantes es el síndrome de Cushing,

seguido del hiperaldosteronismo. No sólo aparecen adenomas sino que también se han diagnosticado hiperplasia cortical difusa y nodular en pacientes con MEN 1 ^(2, 14).

La médula adrenal tampoco está exenta del papel patogénico de las mutaciones de ambos alelos de *menin*, de tal modo que aunque el feocromocitoma asociado a MEN 1 es poco frecuente, se ha descrito como un tumor, rara vez maligno, que a diferencia del síndrome MEN 2, es unilateral.

3.- Patología tiroidea

El tiroides es una glándula de especial interés por su relación con las paratiroides. La conexión de vecindad entre ambas permite su estudio conjunto con las pruebas de imagen y la observación in situ de la primera durante la cirugía del hiperparatiroidismo. Ambas circunstancias pueden llevar a diagnosticar incidentalmente más trastornos tiroideos que en población general. No está claro el papel patogénico de *menin* sobre el tiroides al observarse heterocigosidad del gen y por tanto funcionalidad normal de uno de los dos alelos en los tumores tiroideos, los cuales incluyen bocio, adenoma y carcinoma folicular, cáncer papilar y medular, pero también alteraciones inflamatorias como tiroiditis linfocitaria crónica ^(3, 14, 41, 209).

II.4.5.- Alteraciones no endocrinas asociadas con MEN 1

Hasta en el 90 % de los pacientes MEN 1 pueden observarse alguna lesión dérmica asociada a MEN 1, las más frecuentes son los angiofibromas ⁽²¹¹⁾. Los angiofibromas tienen aspecto papular, en ocasiones teleangiectásico, de apenas 5 mm y localizados en área nasolabial y mejillas Otra lesión cutánea, usual en estos pacientes, son los colagenomas, también pequeños y distribuidos en cuello, hombro y tronco

superior ^(3, 211, 212). Ambas entidades pueden pasar desapercibido si no se buscan diligentemente, pero su presentación en un sujeto sin antecedentes familiares de MEN 1 tiene el interés de considerar descartar este síndrome en el sujeto y la familia.

Alteraciones de la piel, pero no características de MEN 1, que también se han descrito en este cuadro son lipomas, pápulas gingivales y máculas hipopigmentadas tronculares tipo confeti. Los primeros son muy frecuentes y no sólo se distribuyen en piel, puesto que igualmente se localizan a nivel visceral y retroperitoneal. Un tercio de los portadores manifiestan lipomas, mientras que las dos últimas lesiones son menos específicas de MEN 1 ^(14, 15, 56, 211, 212).

Aunque raras, también se han descrito neoplasias de sistema nervioso central entre las que destaca el ependimoma.

II.5.- RELACION GENOTIPO-FENOTIPO

Hasta el momento no se ha podido establecer una directa relación genotipo-fenotipo en el síndrome MEN 1 ^(33, 38, 126, 213, 214).

Así encontramos mutaciones en determinadas zonas del gen que se asocian a una evolución distinta del síndrome y, de hecho, en individuos con la misma mutación el curso de la enfermedad es diferente en cuanto al tipo de tumores que aparecen, su agresividad y la edad de presentación.; así como primera se ha encontrado un amplio espectro de mutaciones en el gen del MEN1 en familias con las mismas manifestaciones clínicas ⁽³³⁾.

Bartsth sugiere que la mutación puede predecir el comportamiento biológico de los tumores endocrinos pancreáticos en los pacientes con MEN 1. En su estudio el 55% de los pacientes con mutaciones sin sentido o frameshift de las regiones terminales de C-N de los exones 2, 9 o 10 tienen tumores malignos, comparado con sólo un 10% de los pacientes que presentan otras mutaciones de MEN 1. Sin embargo, la mayoría de los pacientes que se consideran que tienen enfermedad metastásica tienen enfermedad ganglionar, pero no a distancia ⁽²¹⁴⁾.

Otros estudios sugieren una posible asociación genotipo-fenotipo en pacientes con MEN 1 incluyendo un artículo de Calender en el cual pacientes con MEN 1 con tres órganos afectados o fenotipos agresivos presentaban mutaciones truncadas. Además, una variante de MEN1 llamada HPTP aislado ha sido asociada con mutaciones “perdidas” que ocurren entre los exones 3 y 7 ⁽²¹⁵⁾.

Kouvaraki ⁽²¹³⁾ llega a la conclusión que todos los pacientes con mutaciones del tipo frameshift tienen tumores endocrinos duodenopancreáticos. Los glucagonomas aparecen estar asociados a las mutaciones en el exon 2. Se encontró una asociación significativa entre tumores de hipófisis y mutaciones en el exon 2, mientras que carcinoides bronquiales y tímicos se asociaban a mutaciones en exon 10. Sin embargo, sus datos no demuestran una asociación significativa entre el tipo específico o localización de la mutación y el desarrollo de la enfermedad metastásica en pacientes con tumor pancreático, como se había descrito por Bartsth.

Sus investigaciones sugieren que el tipo de mutación específica y la localización en una familia individual con MEN 1 podrían ser asociada con la manifestación clínica de MEN 1. Una correlación más específica entre el genotipo y fenotipo es probablemente imposible debido a la heterogeneidad de las mutaciones observadas en el gen MEN 1.

II.5.1 Genes modificadores del fenotipo

Como se ha referido en el apartado anterior, hasta el momento no se ha hallado relación entre el genotipo y el fenotipo en los pacientes MEN 1. Sin embargo, parece existir una homogeneidad intrafamiliar, pudiendo encontrar familias con elevada frecuencia de gastrinomas o en las que sólo se detecta HPT. También puede haber individuos de una misma familia con manifestaciones del síndrome diferentes e incluso se han descrito diferencias entre gemelos idénticos⁽²¹⁶⁾.

Las diferencias clínicas observadas entre familias, podrían deberse a genes modificadores del fenotipo, es decir, alelos de *MEN1* o de otros genes, normales en la población general, que actúan modulando el efecto de las mutaciones asociadas al síndrome.

Con el fin de explicar estas diferencias, se ha sugerido que determinados alelos puedan estar asociados a un pequeño o moderado incremento del riesgo de desarrollar un tumor. Así, en el caso del gen *RET* hay descritas mutaciones en línea germinal asociadas a MEN 2 o HSCR, según sean activantes o inactivantes, respectivamente. Se ha detectado una mayor frecuencia del polimorfismo S836S en casos esporádicos de CMT y menor en casos de HSCR, en relación con la población general. S836S podría corresponder a un alelo de baja penetrancia que influyera en la actividad de *RET*.

También, en 35 familias MEN 2A no relacionadas, se estudió la segregación de dos polimorfismos ligados de *RET*, G691S/S904S, detectándose que los homocigotos para estas variantes se diagnosticaban a una edad media 10 años menor que la del resto. Al estudiar estos polimorfismos en casos de CMT esporádicos se observó una mayor frecuencia de homocigotos que en la población general, mientras que entre enfermos de HSCR eran menos frecuentes. Existe la posibilidad de que no sean esas variaciones de

secuencia las responsables directas de los efectos moduladores, sino que estos alelos estén ligados a un locus por identificar, y, de hecho, se han descrito dos haplotipos distintos en *RET*, uno asociado a HSCR y otro asociado a casos de CMT. Recientemente, en 104 feocromocitomas sin mutación en línea germinal en *RET*, *VHL*, *SDHD* o *SDHB*, se encontró asociación con ciertos polimorfismos de *RET*, sugiriendo la existencia de un locus de baja penetrancia de susceptibilidad al desarrollo de estos tumores en una región aguas arriba de los supuestos loci para HSCR y CMT.

Un gen posiblemente implicado en algunos tipos de cáncer (es el gen de la ciclina D1(*CCND1*, OMIM: 168461), (sobrexpresión o amplificación). La ciclina D1 interviene en el control del ciclo celular, en la transición de la fase G₁ a la fase S. Activa a las kinasas CDK4 y CDK6 y los complejos ciclina D1-CDK4/6 inactivan el producto del gen supresor de tumor retinoblastoma (RB), que es un inhibidor de la progresión del ciclo celular.

Existe un polimorfismo en el exón 4 del gen de la ciclina D1(G870A) que aumenta la producción de un transcrito alternativo cuando en la posición 870 del gen hay A en lugar de G. Por tanto, la edición del ARN mensajero da lugar a dos tipos de proteínas: la ciclina D1a y la ciclina D1b, que se diferencian en el extremo carboxilo terminal. La ciclina D1b, que es la producida por la edición alternativa del ARN mensajero, carece de un dominio necesario para la rápida degradación de la proteína, por lo que se propuso que podría tener mayor vida media. Tranfectando células con estas variantes de la ciclina D1, se ha comprobado que ambas proteínas tienen una estabilidad similar y que la ciclina D1b es menos eficaz en la inactivación de RB pero posee mayor capacidad transformante que la ciclina D1a. La expresión de ciclina D1a y D1b en fibroblastos de ratón sugiere que tienen funciones fisiológicas distintas, confiriendo la ciclina D1b la capacidad de crecimiento independiente de anclaje.

En una serie de 86 portadores de familias HNPCC se encuentra asociación entre la presencia del alelo A y una edad más temprana de presentación de los tumores. En 156 casos de cáncer de colon y/o recto, se detecta mayor frecuencia de homocigotos para el alelo A (31.4 %), que en una población control (15.1 %). En 146 portadores de mutaciones en *MSH2* o *MLH1*, la edad de inicio de los tumores era inferior en 5-6 años en los homocigotos (AA,GG) comparados con los heterocigotos (AG), mientras que sí existía relación directa entre la expresión del transcrito b de la ciclina D1 en sangre o mucosas y una menor edad comparando con aquellos pacientes en los que sólo se detectaba el transcrito a.

La posible actuación de la ciclina D1 como un gen modulador del fenotipo se ha estudiado en otros tipos de tumores. Se ha encontrado asociación entre la presencia del alelo G y el desarrollo de angiomas múltiples de retina y el riesgo de hemangioblastomas del sistema nervioso central en afectados del síndrome de von Hippel-Lindau. En un estudio realizado sobre 66 cánceres de laringe se ha visto que los homocigotos GG tienen un menor intervalo libre de enfermedad y menor supervivencia. En 191 casos esporádicos de carcinoma renal, se ha observado un incremento del riesgo asociado al alelo A, comparado con una población control. También, las edades medias de 84 niños con hepatoblastoma eran 22 meses para los homocigotos GG, 17 meses para los heterocigotos y 11 meses para los homocigotos AA, por lo que el alelo A de *CCND1* podría influir en el desarrollo de estos tumores.

Otros genes que podrían actuar como moduladores del fenotipo son los implicados en el origen y progresión de los tumores neuroendocrinos esporádicos. En casos esporádicos se han detectado pérdida de heterocigosidad (LOH) y/o mutaciones en el gen *MEN1* con frecuencias que varían según el tipo de tumor. Estudios de LOH en otras regiones cromosómicas indican la posible existencia de supresores de tumor en 3p25, 9p21, 18q21, 3q, 16p y 22q, entre otras. Se han buscado mutaciones en genes localizados en estas regiones, como p16/MTS1, DCC, SMAD2/MADR2/JV18-1,

DPC4/Smad4, TSC2 o NF2, pero es necesario estudiar mayor número de tumores para obtener resultados concluyentes.

En cuanto a la región 11q13, no en todos los tumores en los que se detecta LOH se encuentra mutación en el alelo restante de MEN1, lo que indicaría la posible existencia de otro gen supresor de tumor cercano a MEN1. Dicho gen podría ser PLCB3 (OMIM 600230) que muestra pérdida de expresión en algunos tumores neuroendocrinos, o SDHD (OMIM 602690), que se asocia a paragangliomas hereditarios. En SDHD se ha detectado LOH en una serie de tumores neuroendocrinos, sin identificar mutaciones en el alelo restante, salvo en paragangliomas, siendo necesario realizar estudios de metilación en este gen que permitirían explicar pérdidas de función por errores en la metilación o por isodisomía o heterodisomía uniparental.

En familias de somatotropinoma familiar aislado, se detecta LOH en 11q13 sin anomalías en la secuencia de MEN1 ni en su expresión, por lo que podría haber un gen en esa región implicado en el desarrollo de somatotropinomas. Igualmente, estudios de LOH en tumores y en líneas celulares revelan la posible existencia de un supresor de tumor en 11q13 implicado en el cáncer cervical.

Estos estudios sugieren que la detección de estos alelos de baja penetrancia de genes modificadores podría utilizarse como factores pronóstico en familias de MEN 1, así como explicar una mayor predisposición familiar a desarrollar uno o varios tipos de cáncer.

II. 6.- PRONÓSTICO EN EL SINDROME MEN 1

Los pacientes con MEN 1, aparte de la morbilidad dependiente de los síndromes neoplásicos, pueden tener muerte precoz, con una reducción de la esperanza de vida de casi el 20% frente a sujetos normales. La mortalidad está relacionada con las neoplasias duodenopancreáticas que tienen comportamiento maligno, pero también con isquemia coronaria. La hipótesis que trata de dar explicación a la mortalidad cardiovascular, sugiere que el hiperparatiroidismo de larga evolución se relaciona con hipertensión, calcificaciones miocárdicas e hipertrofia de ventrículo izquierdo. Por ambas razones se recomienda realizar un diagnóstico precoz del síndrome y procurar tratamiento precoz de los distintos cuadros clínicos que pueden desarrollarse en el síndrome MEN 1^(98, 217, 218).

Según Doherty, el 46% de los pacientes con MEN 1 fallecen por causas de la enfermedad, siendo la edad media de estos de 47 años a diferencia de los fallecen por otras causas cuya edad media es de 60 años ($p < 0,02$). Las patologías asociadas a MEN 1 que inducen una mayor mortalidad son los tumores pancreáticos 44%, la hipercalcemia 11,1% y los tumores carcinoides 33,3%. Por el contrario no encuentra diferencias en cuanto a la mortalidad entre portadores asintomáticos del MEN 1 y sujetos de la familia no afectados⁽²¹⁹⁾.

El síndrome MEN 1 es una patología que precisa el concurso de diversas especialidades médicas y quirúrgicas para la evaluación diagnóstica y el tratamiento de sus distintos componentes. El abordaje multidisciplinar de este cuadro obliga a coordinar los esfuerzos y valorar en cada etapa de la vida de los pacientes los pasos a seguir. No puede perderse la referencia que el tratamiento de cada neoplasia puede estar condicionada por los factores individuales de cada paciente y el fenotipo expresado hasta ese momento. Cada paciente precisará estudios prospectivos periódicos en busca

de tumores y en muchas ocasiones es necesario proporcionar apoyo social y psicológico ante la eventualidad de presentar una enfermedad incurable ⁽²²⁰⁾.

PACIENTES Y MÉTODO

III. PACIENTES Y MÉTODO

III.1.- PACIENTES

III.1.1.- Criterios clínicos de inclusión.

La definición de MEN 1 implica el diagnóstico de al menos dos tumores relacionados con el síndrome (paratiroides, hipofisarios o duodenopancreáticos) en un sujeto. Para completar el **diagnóstico de familia MEN 1** se exige que además de un sujeto con dos neoplasias exista otro miembro de la familia de primer grado que manifieste al menos uno de ellos. La exigencia de estos criterios se debe a la alta prevalencia de tumores esporádicos de paratiroides e hipófisis que incluso pueden coexistir en un mismo sujeto.

Siguiendo los criterios indicados en “Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and Type 2” se realizó el estudio genético de despistaje a los sujetos que cumplían algunos de los siguientes criterios:

- Cualquier sujeto que cumpla la definición de MEN 1 (esporádico o familiar).
- Pacientes de cualquier edad con dos o más tumores asociados a MEN1.
- Pacientes de cualquier edad con gastrinoma.
- Pacientes con tumores pancreáticos endocrinos múltiples, independientemente de la edad.
- Pacientes con hiperparatiroidismo recurrente.
- Pacientes con tumores paratiroides múltiples diagnosticados antes de los 30 años.
- Paciente con hiperparatiroidismo primario familiar aislado.

III.2.- MÉTODO

III.2.1. Estudio genético

III.2.1.1. Método de detección de la mutación

El estudio genético se realizó, tras la obtención del consentimiento (Anexo 1) informado por parte del paciente, a partir de ADN genómico obtenido a partir de una muestra de sangre periférica, este ADN se considera representativo de la línea germinal del probando.

Análisis del gen *MEN1*

Tras obtener consentimiento informado, el ADN de los probandos *MEN 1* y sus familiares se extrajo a partir de muestras de 10 ml de sangre periférica siguiendo los procedimientos habituales.

El estudio del gen *MEN1* se ha realizado por secuenciación de los exones 2 a 10 y de las uniones intrón-exón. Los cebadores utilizados se han elegido según la secuencia de referencia GenBank U93237 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>), utilizando el programa de selección de cebadores Primer3 (<http://frodo.wi.mit.edu>). En la tabla XII se dan los nombres asignados a dichos cebadores, sus secuencias y los tamaños de los fragmentos amplificados. Los productos de PCR se purificaron utilizando columnas MicroSpin S-300 HR (Amersham Biosciences) y se secuenciaron con el kit Big Dye Terminator v.3.1 (Applied Biosystems) en un secuenciador AbiPrism 310.

Tabla XII. Relación de los cebadores utilizados según la secuencia de referencia GenBank U93237: nombre asignado a cada cebador, secuencia y tamaño de los fragmentos amplificados.

EXON 2	PCR:	Ex2F Ex2R	5'aaaagaggggaagccggtgag 3' 5'tgccgaacctcacaaggcttac3'	723pb
	Secuenciación:	Ex2 SecF Ex2 SecR	5'ttagcggaccctgggaggag3' 5'catggataagattcccactactgg3'	
EXON 3	PCR:	Ex3F Ex3R	5' gggagtgtggccatcactac 3' 5' tctgtctccctcctatgtggg 3'	418pb
	Secuenciación:	Ex3R Ex3 SecR	5'tgggtggcttgggctactacag3'	
EXONES 4,5 Y6	PCR:	Ex4.5.6F Ex4.5.6R	5' gggccatcatgagacataatg3' 5' ctacgacctgttaggtctcc3'	759pb
	Secuenciación:	Ex4SecR Ex5.6SecF	5'aaggccaggccaggaattactaac3' 5'agaatttggccctccacatg3'	
EXON 7 Y 8	PCR:	Ex7.8F Ex7.8R	5'gggagaggactccctgggatctt3' 5'gccatccctaataccgtacatg3'	951pb
	Secuenciación:	Ex7SecR Ex8SecF	5'gggtaatggtggccttctgtg3' 5'tcatccagcagtgaggacttc3'	
EXON 9	PCR:	Ex9F Ex9R	5'ggttctaagaatgttcccaacctatgc3' 5' agagcaaggtgagcaaggttg 3'	505pb
	Secuenciación:	Ex9SecF Ex9SecR	5'ttttctggagccaggggtctt3' 5'ggccagaaaagtctgacaagcc3'	
EXON 10	PCR:	Ex10F Ex10R	5'cggaacctgtctcacc3' 5'cccacaagcgggtccgaagtc3'	591pb
	Secuenciación:	Ex10R Ex10DeIF Ex10DeIR	5'gaagccagcactggacaaggg3' 5'agcgacagtcccaggaggctt3'	

Las reacciones de PCR para los exones 3, 9, 10 y el fragmento que contiene los exones 4, 5 y 6, se realizaron con 2.5µl de tampón GeneAmp® 10X PCR Gold Buffer, 2.5µl de MgCl₂ 25mM, 2.5µl de dNTPs 1.25mM, 1.5µl de cebadores 10µM, 1.3µl de DMSO, 0.5U de enzima AmpliTaq Gold® DNA Polymerase y 50ng de ADN en un volumen final de reacción de 25µl.

Las condiciones de PCR para estos exones fueron: un paso inicial de 9min a 95°C, 45 ciclos de 45s a 94°C, 1min a 66°C y 2min a 72°C, seguidos de 10min a 72°C.

Los exones 2, 7 y 8 se amplificaron utilizando el kit GC-RICH PCR System (Roche), siguiendo las instrucciones del fabricante.

Las condiciones de PCR para el exon 2 fueron: un paso inicial de 3min a 95°C, 45 ciclos de 30s a 94°C, 30s a 60°C y 1min a 72°C, seguidos de 10min a 72°C.

La amplificación del fragmento que contiene los exones 7 y 8 se realizó con un paso inicial de 3min a 95°C, 45 ciclos de 30s a 94°C, 15s a 65°C y 1min a 72°C, seguidos de 10min a 72°C.

Tras detectar una alteración en la secuencia debemos tener en cuenta que en casos de cambios de un aminoácido por otro (no en caso de mutaciones claramente inactivantes), es necesario buscar si en bibliografía hay antecedentes. Si no está descrita o no está debidamente documentada, analizamos el ADN de al menos 100 individuos control con el fin de descartar, que no se trata de un polimorfismo normal en la población general.

III.2.1.2. Exclusión de fenocopias

Se define como fenocopia, aquel sujeto o sujetos que presentan una expresión fenotípica propia del MEN 1 sin alteración en el gen *menin* en línea germinal. Las características clínicas que se asocian con más frecuencia con una fenocopia son:

- Paciente mayor de 50 años de edad
- Ausencia de antecedentes familiares de lesiones asociadas al MEN 1

Los sujetos que cumplían este criterio han sido excluidos del estudio.

III.2.1.3. Despistaje familiar: árboles genealógicos

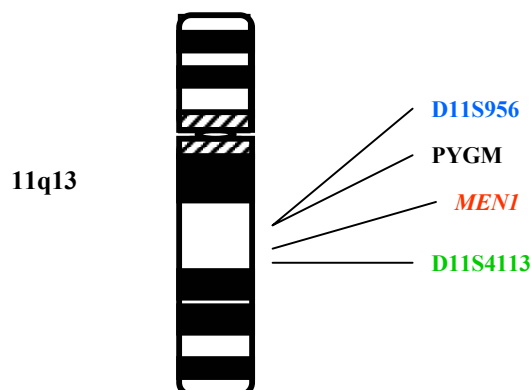
Tras detectar la mutación en el sujeto probando, se han realizado los árboles genealógicos con el fin de extender el estudio al resto de familiares.

Cuando se comprueba que es una mutación de novo, sólo se estudiarán los descendientes del caso índice.

III.2.1.4. Determinación del origen familiar común: estudio de microsatélites

Para determinar el posible origen común de las diferentes familias con la misma mutación se procedió al estudio de marcadores polimórficos de tipo microsatélite, localizados en las proximidades del gen MEN 1 (figura 3). En la base de datos *The GDB Human Genome Database* (www.gdb.org) se encuentra la información sobre los marcadores utilizados: D11S956 (GDB:189497), PYGM.CA3'-2/PYGM.CA5' (GDB: 186889) y D11S4113 (GDB: 608115).

Figura 3.- Microsatélites localizados en las proximidades del gen MEN 1 y que son utilizados para el estudio del origen común de las diferentes familias.



Estos se amplificaron por PCR utilizando cebadores marcados con diferentes fluorocromos, los productos de PCR se separaron por electroforesis capilar en un secuenciador AbiPrism310 y se analizaron con el programa de análisis de fragmentos GeneScan v3.7. En la tabla XIII se muestra la secuencia de los cebadores usados, el fluorocromo con el que se marcaron y el rango de tamaños de los productos de PCR.

Tabla XIII. Cebadores utilizados para el estudio de los microsatélites próximos al gen MEN 1

Microsatélite	Cebadores	Marcaje	Tamaños (pb)
D11S956	sMSH3A(5'gatcagtaattagccagactctagg 3') sMSH3B (5'ggttttggagcttaaggagg3')	Fam	247-303
PYGM.CA3'- 2/PYGM.CA5'	PYGM.CA3'-2 (5'gctgtcaggtagcaactgac3') PYGM.CA5' (5'ctagcagagtccacctactg3')	Hex	156-190
D11S4113	AFMa272yb5a (5'acctcacggtgtaatccc3') AFMa272yb5m (5'cttgaagcccatcttgc3')	Tet	218-262

Las condiciones de PCR fueron: un paso inicial de 9min a 95°C, 45 ciclos de 30s a 94°C, 30s a 57°C y 30s a 72°C, seguidos de 10min a 72°C.

Para poder asegurar que estas familias tienen un origen común, es necesario conocer la frecuencia de cada uno de esos alelos en nuestra población, por lo que se analizaron esos microsatélites en 100 individuos no relacionados elegidos al azar.

III.2.2. Despistaje clínico

III.2.2.1 Diagnóstico Bioquímico y de Imagen

Tras conocer los sujetos portadores de la mutación del gen MEN 1, estos son sometidos a un estudio clínico con el fin de realizar el despistaje de las diferentes patologías asociadas al MEN 1. Las pruebas bioquímicas y de imagen, que constituyen el estudio clínico de estos pacientes, se realizan a partir de los 10 años de edad.

Si estas pruebas son inicialmente normales se repetirán los estudios hormonales cada año y las pruebas de imagen cada dos. En el caso de que el resultado sea anormal se repetirán los estudios hormonales a los 6 meses, de tal forma que si siguen estando alterados se realizara la confirmación del diagnóstico con pruebas más específicas.

Los estudios van destinados a diagnosticar las diferentes patologías asociadas al síndrome MEN 1: hiperparatiroidismo, tumor hipofisario, tumor pancreático, carcinoide y otras menos frecuentes como son la patología suprarrenal y tiroidea.

Las pruebas realizadas se describen a continuación en función a la patología.

a) Hiperparatiroidismo

El HPTP es una enfermedad debida a un exceso de parathormona (PTH) circulante producido por una tumoración o hiperplasia de las glándulas paratiroides. Para el diagnóstico del HPT las pruebas realizadas han sido:

- **Calcemia**, la determinación se realizó mediante un autoanalizador (Hitachi 747 Automatic Analyser, Boehringer Mannheim) utilizando la técnica de reacción colorimétrica. Los valores de referencia fueron de 8.1 - 10.4 mgr/dl (2,02-2,60 mmol/l)

- **Fosfatemia**, la determinación se realizó mediante un autoanalizador (Hitachi 747 Automatic Analyser, Boehringer Mannheim) utilizando el método ultravioleta de reacción del molibdato. Los valores de referencia considerados fueron 2.7 y 4,5 mgr/dl (0,87-1,54 mmol/l)
- **PTHi (parathormona intacta)**, determinada según el método inmunoradiométrico (Intact PTH 1-84 Parathyroid Hormone 100T Kit, Nichols Institute Diagnostics, San Juan Capistrano, California). Se consideraron valores normales hasta 65 U/l.

b) Tumores neuroendocrinos de pancreáticos

El diagnóstico de los tumores pancreáticos está definido por la elevación de los valores de la hormona producida por sus células, para ello determinamos valores de:

- **Gastrina**, se utilizó el método competitivo (RIA). Diasorin, stillwater, Minnessota 55082-0285 USA. Se consideraron valores normales entre 25-115 pg/ml.
- **Insulina**, método inmunoradiométrico (IRMA). Biosource, Rue de l'industria, 8, B-1400, Niveles-Bélgica. Se consideraron valores normales entre 2-25 uUI/ml.
- **Polipéptido pancreático (PP)**, método competitivo (IRMA), utilizando dos ac. Monoclonales, uno de ellos marcado con I¹³¹. Eurodiagnóstico AB. SE-20512, MALMO, Suecia. Se consideraron valores normales entre 0-100 pmol/L.
- **Péptido C**, se consideraron valores normales entre 0,6-2,5 ng/ml.
- **VIP**, método competitivo (IRMA), utilizando ac. Anti VIP-Albumina. Eurodiagnóstico AB. SE-20512, MALMO, Suecia. Se consideran valores normales <100ng/dl.

- **TAC abdominal**, independientemente de los valores de las determinaciones hormonales se realiza TC abdominal, debido a la alta tasa de tumores pancreáticos no funcionantes en pacientes con MEN1.

c) Tumores hipofisarios

- **Prolactina**, se consideraron valores normales entre 127-637 μ UI/ml.
- **Factor de crecimiento insulín-like 1 (IGF-1)**, se consideraron valores normales entre 131-198 ng/dl.
- **Hormona del crecimiento (GH)**, se consideraron valores normales entre 0-10 pg/dl.
- **TAC craneal**: para el diagnóstico de la patología hipofisaria
- **RMN craneal** con gadolinio

d) Tumores carcinoides

- **5-OH indolacético en orina**, se consideraron valores normales entre 2-8 mg/24 horas.
- **Acido vandilmandélico en orina**, se consideraron valores normales <6,8 mg/24 horas
- **TAC torácico**, ya que con frecuencias son tímicos o bronquiales

e) Patología suprarrenal

- **Catecolaminas en orina de 24 horas**. Valores normales <100mcg/24h.

- **ACTH**, Método inmunoradiométrico (IRMA) ACTH. BRAHMS. Dxuotest Brahms diagnostica 6mbh 25.16761 Hennigsdors near Berlin. Se consideraron valores normales entre 5-41 pg/ml.
- **Cortisol plasmático**, (RIA). INMUNOTECH B.P. 177 13276. Marsella. Se consideraron valores normales entre 6,2-19,4 µg/dl.
- **5-hiroxiprolina en orina**, se consideraron valores normales <22 mg/24H/m².
- **TAC abdominal**

f) **Patologías tiroidea**

- **TSH**, método inmunoradiométrico (IRMA): Brahms diagnóstico Dxnotest. Se consideraron valores normales entre 0,25-5 mUI/ml.
- **T4 libre**, método competitivo (RIA), utiliza dos ac. Monoclonales que compiten por el Ag FT4. Brahms Dxnotest. Se consideraron valores normales entre 0,7-1,5 ng/dl
- **Ecografía cervical**: utilizando un transductor con una frecuencia de 10 MHz, con un ecógrafo Disonic DRF-100.

III.2.2.2 Descripción de fenotipos

Tras el diagnóstico de HPT, tumor hipofisario, tumor duodenopancreático en los pacientes portadores de mutación en el gen MEN 1, se ha procedido a la sistematización del fenotipo el cual se ha conseguido con las combinaciones de tumores anteriores.

III.2.3. Estudio Clínico

III.2.3.1. Datos generales

1. **Sexo:** hombre o mujer
2. **Edad de diagnóstico:** edad del sujeto en años en el momento en que se diagnóstica el síndrome independientemente del método diagnóstico
3. **Características clínicas:** Se han definido dos grupos de pacientes en función del método de diagnóstico del síndrome: genético y clínico.

Se diferencian:

- a) Pacientes sin patología. Se definirían como aquellos sujetos, sin clínica, portadores de la mutación con estudios bioquímicos y de imagen normales.
- b) Pacientes con patología. Serían aquellos con pruebas bioquímicas y/o de imagen patológicas independientemente de que presenten clínica o no.

III.2.3.2. Estudio clínico por patologías

III.2.3.2.1. Hiperparatiroidismo

Se han valorado:

1. Datos clínicos

- Edad de diagnóstico.
- Sexo.
- Clínica relacionada con el hiperparatiroidismo (dolores óseos, cólicos nefríticos de repetición, depresión, dispepsia, etc..).

2. Datos de laboratorio y pruebas de localización

- Valores de calcio, fosforo, fosfatasas alcalinas y PTHi en el momento del diagnóstico.
- Gammagrafía paratiroidea: se realizó utilizando como trazador el sestamibi (2-hexakis (methoxy-isobutil-isonitrilo) marcado con tecnecio 99 metaestable (sestamibi-Tc99m) (cardiolite, DuPont Pharmaceuticals Limited). El trazador se administró en una dosis de 25 mCi por vía endovenosa periférica. Seguidamente se colocó al paciente en decúbito supino, con hiperextensión cervical e inmóvil, y se procedió al registro mediante una gammacámara planar, modelo Gamma Diagnost (Philips), conectada a un ordenador digital Micro PDP 11/73. Los registros se realizaron a los 10 minutos y a las dos horas postinyección, utilizando colimador pin-hole y de agujeros paralelos (baja energía, alta resolución), mediante preselección de cuentas (500K). Se consideró patológica una persistencia del trazador en la imagen registrada a las dos horas. Se valora el resultado del MIBI determinando el número de glándulas detectadas.
- Ecografía cervical: utilizando un transductor con una frecuencia de 10 MHz, con un ecógrafo Diasonic DRF-100.
- Densitometría ósea con el fin de valorar la afectación ósea. Los resultados obtenidos se dividen según los criterios de la OMS: Normal. T-score entre +1 y -1 DE; Osteopenia. T-score entre -1 y -2.5 DE; Osteoporosis. T-score > 2.5 DE; Osteoporosis grave. T-score >2.5 DE + fractura.

3. Cirugía

- Técnica quirúrgica realizada: sobre las glándulas paratiroides (paratiroidectomía de una o varias glándulas, paratiroidectomía subtotal o total con autotrasplante) y sobre el timo (timectomía si/no). La variación de la técnica en cada uno de los casos se debe a la

evolución del conocimiento del HPT en los pacientes con MEN 1, así a partir de 1992 la técnica estándar es la paratiroidectomía subtotal asociada a timectomía transcervical bilateral.

- Complicaciones postquirúrgicas,:
 - Hipoparatiroidismo definido como la presencia de valores de calcio menores de 7.5 mg/dl o clínica de hipocalcemia tras la cirugía. Se considerara definitivo cuando los valores de calcio sean menores de 8.5 mg/dl al año de la intervención.
 - Lesión recurrencial definida como la alteración en el tono, timbre o intensidad de la voz asociada a una parálisis de la cuerda vocal confirmada por laringoscopia. Se considerara definitiva si persiste tras doce meses de la cirugía.

4. Seguimiento

- Tiempo de seguimiento medio.
- Tasa de curación.
- Tasa de recidiva.

5. Recidivas

- Tiempo medio de aparición.
- Estudio descriptivo de los casos.
- Estudio de los factores de recidiva.

III.2.3.2.2. Tumores pancreáticos

Se han valorado:

1. Datos clínicos

- Edad de diagnóstico.

- Sexo.
- Clínica asociada con cada tipo de tumor pancreático.
- Tipo de tumor: insulinoma, gastrinoma, vipoma, glucagonoma, pomas y tumores no funcionantes.

2. Datos de laboratorio y pruebas de imagen

- Valores analíticos determinados: glucemia, insulina, gastrina, péptido C, PP y Somatomedina A.
- Resultados de la prueba de ayuno y el test de secretina.
- Ecografía abdominal.
- TAC abdominal.
- RMN abdominal.
- Gammagrafía con octeótrido.

3. Datos anatomopatológicos: Tamaño del tumor, multicentricidad, localización y estadio tumoral (siguiendo la clasificación TNM) .

4. Seguimiento

- Tiempo de seguimiento medio.
- Tasa de curación.
- Tasa de recidiva.

III.2.3.2.3. Tumores hipofisarios

Se han valorado:

1. Datos clínicos

- Edad de diagnóstico.
- Sexo.

- Clínica asociada.
- Tipo de tumor.

2. Datos de laboratorio y pruebas de imagen

- Valores analíticos determinados: Prolactina, GH, IGF-I y ACTH.
- TAC craneal.
- RMN craneal con gadolinio.

5. Tratamiento aplicado médico o quirúrgico

6. Seguimiento

- Tiempo de seguimiento medio.
- Tasa de curación.
- Tasa de recidiva.

III.2.3.2.4. Otras patologías: tumores carcinoides, tiroidea, suprarrenal y lipomas.

- Edad de diagnóstico.
- Clínica asociada.
- Modo de diagnóstico.
- Valores de laboratorio determinados en el apartado 2.2.1.
- Resultados de las pruebas de imagen: ecografía, TAC y RMN.
- Tratamiento aplicado.

III.2.4. Estudio estadístico

La relación entre variables cuantitativas, se analizó mediante la prueba de Chi-cuadrado para los datos (las observaciones) no apareados y con la prueba de McNemar para los apareados (o repetidos). Para las variables normalmente distribuidas, las diferencias se analizaron mediante la distribución de la t de Student-Fisher de dos colas para datos apareados y con la corrección de Levine para la disimilaridad de las varianzas cuando fue necesario. Para el análisis de la diferencias entre las variables apareadas sin distribución normal, se utilizó la prueba no paramétrica de Wilcoxon. Se aceptaron como significativas las diferencias con una probabilidad $p < 0.05$. Para estudiar la intensidad y significación de la correlación entre variables cuantitativas se utilizó la prueba de correlación de Pearson, para los parámetros con distribución normal y la prueba de Spearman, para los que no seguían una distribución gaussiana.

Para el análisis de los datos, se utilizó el programa estadístico SPSS v.14.0 (Chicago, Il. USA).

RESULTADOS

IV. RESULTADOS

IV.1.- CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES ÍNDICE

Siguiendo los criterios de inclusión, descritos en el apartado III.1.1 de pacientes y método, se han estudiado 36 casos índice:

1. 7 (19.5%) pacientes presentaban al menos dos tumores relacionados con MEN 1.
2. 12 (33.3%) pacientes cumplían los criterios de MEN 1 familiar (sujeto con dos neoplasias y otro miembro de la familia de primer grado que manifieste al menos uno de ellos).
3. 3 (8.3%) sujetos presentaban tumores pancreáticos.
4. 12 (33.3%) pacientes habían sido diagnosticados de HPT antes de los 30 años.
5. 2 (5.6%) casos de HPT recidivado, con un sustrato patológico de hiperplasia.

IV.2.- ANÁLISIS GENÉTICO

IV.2.1. Estudio genético de casos índices

A todos los sujetos considerados como casos índice, se les ha realizado el screening genético con el fin de detectar mutaciones en el gen *menin*. Tras realizar el estudio del ADN a los 36 casos índice, se han detectado alteraciones del gen *menin* en 16 sujetos (44.4%). Veinte casos no presentaron mutación del gen MEN 1, por lo tanto se han considerado casos esporádicos de la patología que presentaban.

Si comparamos la utilidad, para el diagnóstico del síndrome *men 1* de los diferentes criterios indicados en “Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type

1 and Type 2”, observamos que en nuestra población la rentabilidad del estudio genético es mayor cuando se realiza en sujetos que presentan al menos dos tumores relacionados con MEN 1 y en aquellos que cumplen criterios de MEN 1 familiar (tabla XIV).

Tabla XIV. Criterios clínicos de inclusión

CRITERIOS CLÍNICOS	N (36)	Test genético positivo	Fenocopias	Polimorfismo
Dos o más tumores asociados al MEN 1	7	6	-	1
Men 1 familiar	12	10	2	-
Tumores pancreáticos	3	-	-	-
HPTP antes de los 30 años	12	-	-	-
HPTP recidivado	2	-	-	-

IV.2.1.1 Estudio de fenocopias

Basándonos en la definición de fenocopia, (sujeto o sujetos que presentan una expresión fenotípica propia del MEN 1 sin alteración en el gen *menin* en línea germinal), encontramos en nuestra muestra que dos de los 21 casos que no presentaban mutación del gen *menin*, son fenocopias:

- Mujer de 35 años con HPT y prolactinoma, cuya hermana y padre presentaban un HPT.
- Mujer de 26 años con prolactinoma, cuya hermana y madre presentaban un prolactinoma y un HPT más prolactinoma, respectivamente.

IV.2.1.2 Mutaciones encontradas en el estudio genético

Las mutaciones que se han detectado en 16 casos índice son:

- 1650delC-ter558 exon 10 en 9 sujetos (56.3%), (figura 5).
- 1070insC-ter366 exon 7 en un sujeto (6.3%), (figura 6).
- 1650insC-ter530 exon 10 en un sujeto (6.3 %), (figura 6).
- 694 A>T+707-708del CG+insT exon 3 en un sujeto (6.2%), (fig. 7).
- Gln261(CAG/TAG) exon 4 en un sujeto (6.2%), (figura 8).
- Cys421Arg exon 9 en un sujeto (6.3%), (figura 9).
- c.1461-2A>C exon 10 en un sujeto (6.2%).
- Ala541Thr exon 10 en un sujeto (6.2%).

Las posiciones se basan en la secuencia de referencia GenBank U93236 y la nomenclatura utilizada es la recomendada por Johan den Dunnen *et al* (*Human Genome Variation Society*, <http://www.genomic.unimelb.edu.au/mdi/mutnomen/>). Tras detectar las diferentes mutaciones, comprobamos si éstas estaban registradas en la base de datos *The Human Gene Mutation Database* (<http://archive.uwcm.ac.uk/uwcm/mg/hgmd0.html>), encontrando que todas estaban definidas excepto la Cys421Arg exon 9 y la Ala541Thr exon 10.

Para averiguar si las mutaciones no recogidas en la base de datos, eran una mutación o un polimorfismo presente en la población, se buscaron estas alteraciones en 200 individuos no relacionados elegidos al azar:

- En el caso de la mutación Cys421Arg exon 9, en ninguna de las muestra se encontró esta alteración, por lo que de ser un polimorfismo tendría una muy baja frecuencia. Por otra parte, la cisteína de la posición 421 está en el dominio de interacción con Jun-D y es un aminoácido conservado en la proteína menina de ratas y ratones. Todos estos datos apuntan a que se trata de la mutación causante del síndrome.

- En el caso de la mutación Ala541Thr exon 10 al estudiar el ADN de los 200 individuos, se comprobó que se trataba de un **polimorfismo** presente en la población general, por lo que ha sido excluido del estudio.

Figura 4. Resumen del estudio genético

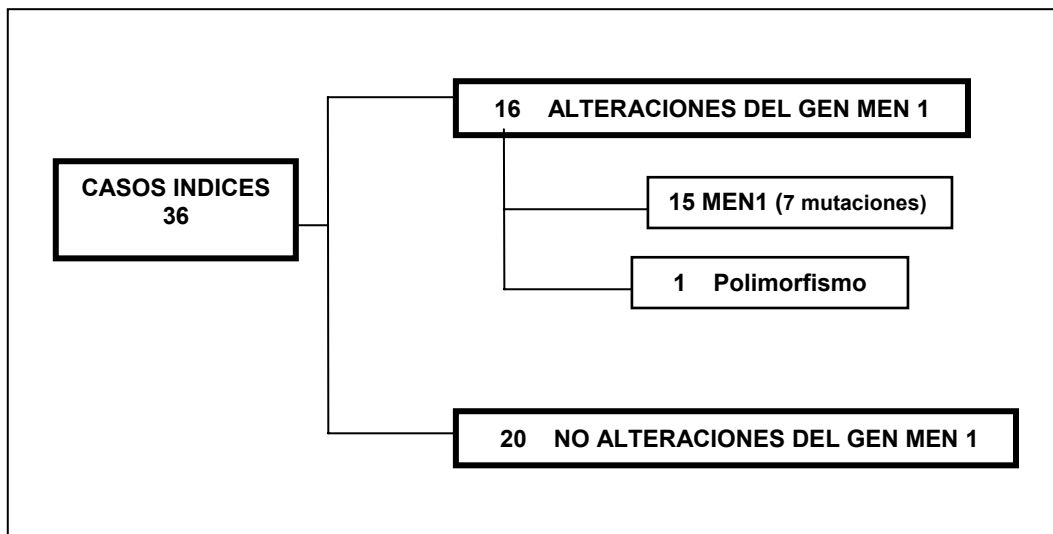


Figura 5. Representación de las mutaciones 1650delC-ter558 exon 10 del gen menin.

La flecha indica la delección de la cisteína.

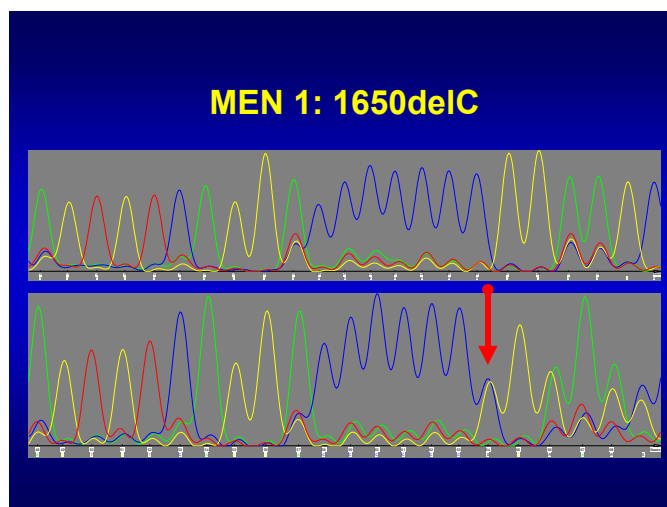


Figura 6. Representación de las mutaciones 1650insC-ter530 exon 10 y 1070insC-ter366 exon 7. Las flechas rojas nos indican las inserciones de la cisteína en cada caso

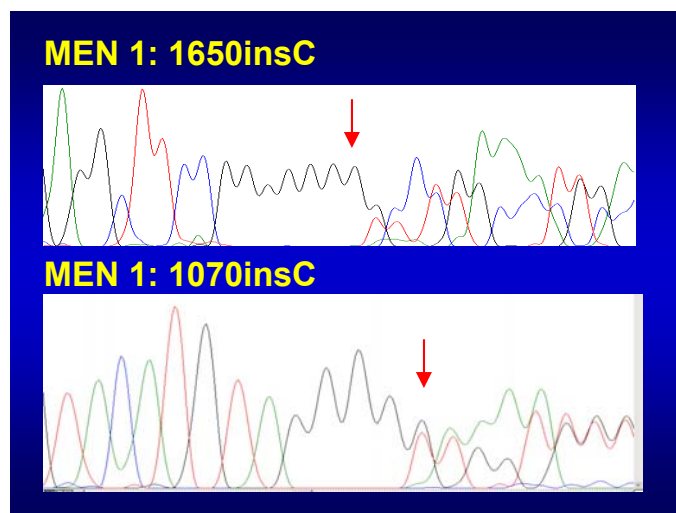


Figura 7. Representación de la mutación 694 A>T+707-708del CG+insT exon 3 o c.694A>T+c.707_708delCGinsT. Las flechas nos indican la posición de las alteraciones encontradas en el ADN.

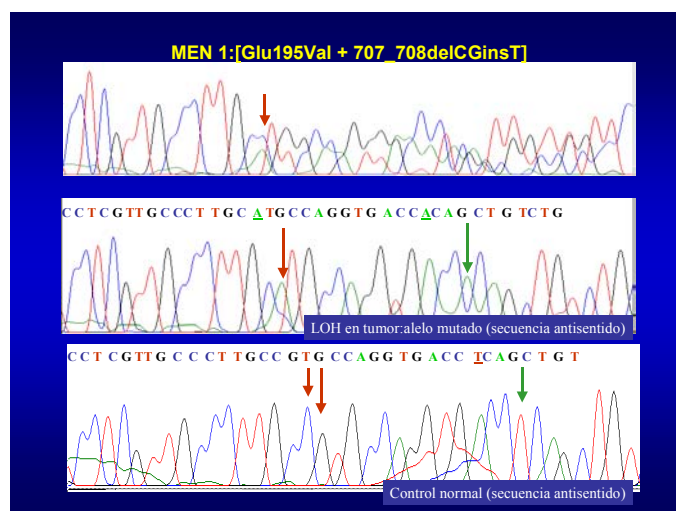
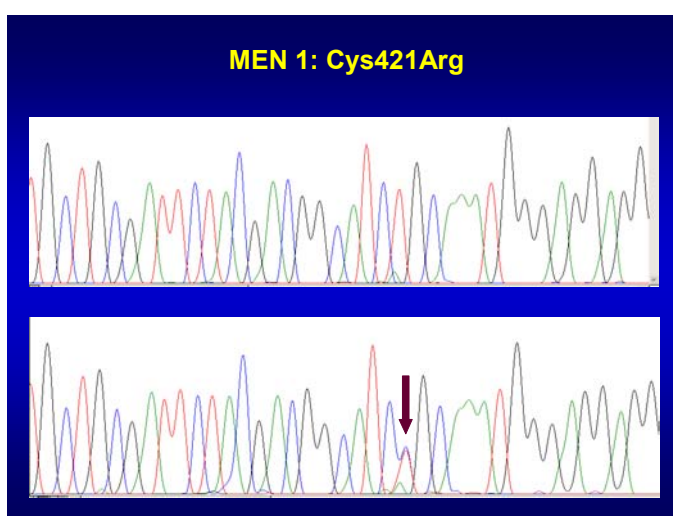


Figura 8. Representación de la mutación Gln261(CAG/TAG) exon 4 o c.1371 T>C. La flecha nos indica el cambio de una cisteína por una tiamina.



Figura 9. Representación de la mutación Cys421Arg exon 9. La flecha indica el cambio de la cisteína por la arginina.



IV.2.2. Estudio genético de las familias. Arboles genealógicos

Tras definir las mutaciones en los 15 casos índices, se ha procedido a la realización del estudio genético a los 130 sujetos de riesgo, detectando 67 (51.54%) portadores y 63 (48.46%) no portadores. La edad media de estos fue 35.5 años (rango 6-70) y 22.8 años (rango: 10-40), respectivamente. Las mutaciones encontradas en los 67 sujetos portadores se describen en la tabla XV donde observamos que la más frecuente han sido 1650delC-ter 558 en el exon 10 en 59 sujetos.

Tabla XV. Frecuencia de las mutaciones del gen *menin* encontradas en la muestra

Mutaciones	N	%
1650delC-ter558 exon 10	59	82.9
triple mutación exon 3	2	3,7
Cys421Arg exón 9	1	2,4
Gln261x(CAG/TAG) exon 4	2	3,7
1070insC-366ter exon 7	3	4,9

De cada una de las familias se realizó el árbol genealógico.

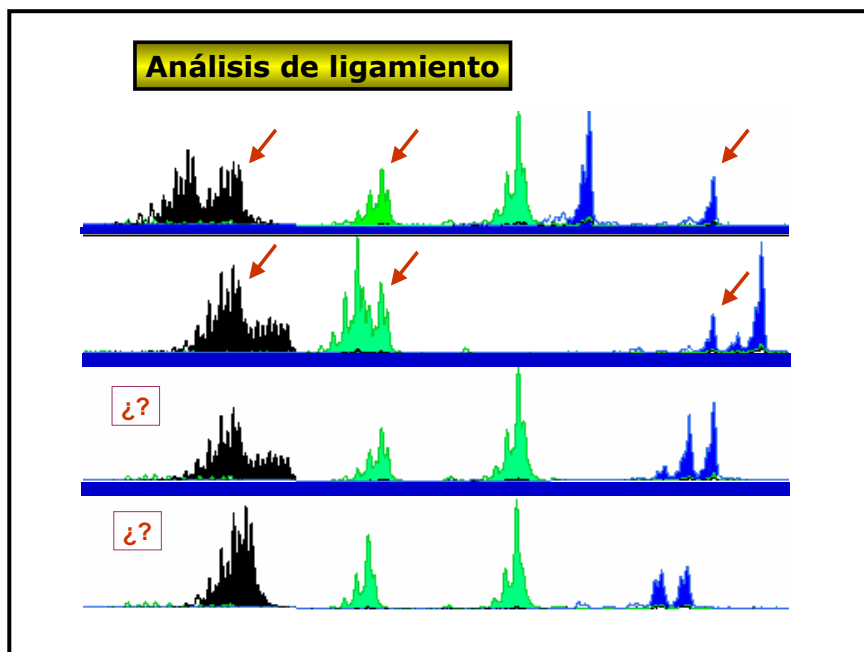
IV.2.3. Estudio del origen común de las familias con la misma mutación. Estudio de microsatélites

Todas las mutaciones han sido detectadas sólo una vez en los probandos, excepto 1650delC-ter558 exon 10, que se encontró en nueve individuos aparentemente no relacionados. La detección de la misma mutación, en nueve familias MEN 1 pertenecientes a una zona geográfica pequeña, nos llevó al estudio de microsatélites con el fin de determinar un posible origen común de la mutación.

El haplotipo asociado a la mutación 1650delC, se determinó analizando al menos a dos portadores de cada familia. Las nueve familias comparten el haplotipo 8-4-6, aunque se detectan recombinaciones en las familias II, IV y V (figura 9).

Para poder asegurar que estas familias tienen un origen común, es necesario conocer la frecuencia de cada uno de esos alelos la población general, por lo que se analizaron esos microsatélites en 100 individuos no relacionados elegidos al azar y se obtuvo que la frecuencia del alelo 8 del microsatélite D11S956 es 0.225, la del alelo 4 de PYGM.CA es 0.038 y 0.150 la del alelo 6 del microsatélite D11S4113. Por tanto, la probabilidad de que una persona tenga ese haplotipo es 0.00128, es decir, aproximadamente una de cada mil personas elegidas al azar. La probabilidad de que ocho personas, una de cada familia con la mutación 1650delC, compartan ese haplotipo sólo por azar sería $5.6 \cdot 10^{-21}$, por lo que podemos confirmar el origen común de esas nueve familias.

Figura 9. Análisis de ligamiento para el estudio de microsatélites



IV.3.- ESTUDIO CLÍNICO

IV.3.1. Características clínicas de los portadores

De los 82 pacientes portadores (incluidos los probandos o casos índice), se ha realizado el screening clínico basado en pruebas bioquímicas y de imagen a 81. El paciente restante rechazó el seguimiento.

Tras su realización, los dividimos en pacientes sin patología y con patología, siendo 18 (22.2%) y 63 (77.8%), respectivamente. La edad media de ambos grupos fue de 23.3 años (rango: 6-56) y 38.5 años (rango: 16-70).

Al compararlos encontramos una relación estadísticamente significativa ($p < 0.0005$) entre un diagnóstico precoz y la no presencia de clínica relacionada con el síndrome MEN 1. La distribución por sexos en los pacientes sin patología, fue 5 mujeres y 13 hombres y en los pacientes con patología 33 mujeres y 30 hombres. No encontramos relación entre la presencia de clínica y el sexo. (Tabla XVI).

Tabla XVI. Distribución de sujetos sin y con patología. Relación entre la presencia de clínica y la edad.

	N	Edad media años (rango;D.T.)	p
Sin patología	18	23.3(6-56; 11.4)	<0.0005
Con patología	63	38.5(16-70; 14.9)	

En la distribución de los sujetos sin patología y con patología por mutación, observamos que en la mutación 1650delC-ter558 exon 10 hay 18 sujetos y 50, respectivamente, mientras que en el resto de mutaciones todos presentan patologías,

no encontrando ninguna relación entre los diferentes genotipos y la presencia de clínica en el momento del diagnóstico. (Tabla XVII)

Tabla XVII. Distribución de sujetos sin y con patología según la mutación del gen *menin*.

MUTACIÓN	Sin patología	Con patología
1650delC-ter558 exon 10	18	50
1650insC-ter530 exon 10	0	1
694 A>T+707-708del CG+insT exon 3	0	2
Cys421Arg exon 9	0	2
Gln261x(CAG/TAG) exon 4	0	3
1070insC-366ter exon 7	0	4
c.1461-2A>C exon 10	0	1
Total	18	63

En el grupo de pacientes con patología, la afectación glandular encontrada tras realizar el estudio clínico ha seguido la siguiente distribución:

-	Hiperparatiroidismo	57 sujetos (70.4 %)
-	Tumores hipofisarios	22 sujetos (27.5 %)
-	Tumores pancreáticos	18 sujetos (22.5 %)
-	Tumores suprarrenales	4 sujetos (4.9 %)
-	Patología tiroidea	4 sujetos (5.2 %)
-	Carcinoide bronquial	1 sujeto (1.3 %)

IV.3.2. Fenotipos

Como puede observarse en la tabla XVIII los fenotipos más frecuentes son: la presencia de HPT aislado en 30 pacientes (37%), y la asociación de HPT y tumor hipofisario en 11 (13.6%). El resto de fenotipos presentan una frecuencia menor del 10%.

Tabla XVIII. Frecuencia de fenotipos encontrados en la población

FENOTIPO	N	%
NO PATOLOGÍA	18	22.2
HPT	30	37
HPT+Tm. Hipofisis	11	13.6
HPT+Tm.Pancreas	8	9.9
HPT+ Tm. Pancreas+ Tm. Hipofisis	6	7.4
Tm. Hipofisis	5	6.2
Tm. Pancreas	2	2.5
HPT+ Carcinoide bronquial	1	1.2

Una vez definidos los diferentes fenotipos los distribuimos por mutaciones, observando que en la mutación 1650delC-ter558 exon 10 los fenotipos más frecuentes son HPT aislado en un 36.8% y la no presencia de tumor en un 26.5%, seguidos de HPT asociado a tumores hipofisarios en un 13.23%. El resto de fenotipos tienen frecuencias menores de 10%.

Si relacionamos los fenotipos con las diferentes mutaciones descritas encontramos que, aún considerando la dispersión de casos, existe asociación significativa ($p < 0.05$) entre la mutación 1650delC exon 10 y la presencia de casos sin patología (tabla XIX). Aunque no es estadísticamente significativa es importante

destacar la asociación entre la aparición de tumor carcinoide y la mutación 1650insC exon 10, también descrita en la literatura.

Tabla XIX. Relación fenotipo/genotipo ($p < 0.0005$)

FENOTIPO	MUTACIONES							Total
	1	2	3	4	5	6	7	
NO PATOLOGÍA	18*	0	0	0	0	0	0	18
Hiperparatiroidismo (HPT)	25	0	1	0	2	2	0	30
HPT+pancreas	5	0	0	1	0	1	1	8
HPT+hipofisis	9	0	0	0	1	1	0	11
HPT+pancreas+hipofisis	5	0	1	0	0	0	0	6
hipofisis	4	0	0	1	0	0	0	5
pancreas	2	0	0	0	0	0	0	2
HPT+carcinoide	0	1*	0	0	0	0	0	1
Total	68	1	2	2	3	4	1	81

Mutaciones: 1.- 1650delC exon 10
 2.- 1650insC exon 10
 3.- 694 A>T+707-708del CG+insT exon 3
 4.- Cys421Arg exon 9
 5.- Gln261x(CAG/TAG) exon 4
 6.- 1070insC exon 7
 7.- c.1461-2A>C exon 10

En la tabla XX observamos la distribución de fenotipos en cada una de las familias estudiadas, no podemos sacar datos concluyentes dado que hay una gran dispersión de los datos.

Tabla XX. Relación fenotipo/familia

FAMILIAS	FENOTIPO								Total
	1	2	3	4	5	6	7	8	
I	0	1	0	2	0	0	0	0	3
II	5	0	0	2	1	2	2	0	12
III	2	0	0	0	3	1	0	0	6
IV	7	13	1	1	1	0	0	0	23
V	1	3	1	0	0	0	0	0	5
VI	3	4	1	1	0	0	0	0	9
VII	0	0	1	0	0	1	0	0	2
VIII	0	4	1	1	0	0	0	0	6
IX	0	0	0	0	0	0	0	1	1
X	0	1	0	0	1	0	0	0	2
XI	0	0	0	2	0	1	0	0	3
XII	0	2	0	1	0	0	0	0	3
XIII	0	2	1	1	0	0	0	0	4
XIV	0	0	1	0	0	0	0	0	1
XV	0	0	1	0	0	0	0	0	1
Total	18	30	8	11	6	5	2	1	81

Fenotipos: 1.- No patología 5.- HPT+ Tm. Páncreas+ Tm. Hipófisis
 2.- HPT 6.- Tm. Hipófisis
 3.- HPT+ Tm. Páncreas 7.- Tm. Páncreas
 4.- HPT+ Tm. Hipófisis 8.- HPT+ Carcinoide bronquial

IV.3.4. Hiperparatiroidismo

De los 82 sujetos portadores, 57 (74%) presentaban HPT. En el seguimiento se han perdido 3 pacientes, por lo cual el estudio del HPT se realiza en 54.

La edad media de los 54 sujetos estudiados con HPT es de 38.3 años (rango: 17- 70; DT:14.1); siendo 29 mujeres y 25 hombres.

La frecuencia de aparición del HPT en las diferentes mutaciones oscila entre un 100%, en las mutaciones Gln261x(CAG/TAG) exon 4, 1650insC exon 10, 1070insC exon 7 y c.1461-2A>C exon, y un 33.3% en la mutación 694 A>T+707-

708del CG+insT exon 3. No encontramos ningún genotipo que predisponga a la mayor frecuencia de aparición de HPT. Tampoco encontramos diferencias en la edad de aparición del HPT en las diferentes mutaciones, (tabla XXI)

Tabla XXI. Mutaciones de los pacientes con HPT y edad media de diagnóstico.

MUTACIÓN	(N)	HPT (%)	Edad media (d.t.)
1650delC-ter558 exon 10	(68)	43 (63.2%)	39.40 (14.7)
1650insC-ter530 exon 10	(1)	1 (100%)	39
triple mutación exon 3	(3)	1 (33.3%)	31
Cys421Arg exon 9	(2)	1 (50%)	31
Gln261x(CAG/TAG) exon 4	(3)	3 (100%)	36 (17.1)
1070insC-366ter exon 7	(4)	4 (100%)	34.5 (13)
c.1461-2A>C exon 10	(1)	1 (100%)	29
Total	(82)	54 (100%)	38.33 (14.1)

La edad de aparición del HPT en las diferentes familias es similar, no encontrando diferencias significativas, (tabla XXII)

Tabla XXII. Frecuencia del HPT en las diferentes familias y edad media de su diagnóstico

FAMILIAS	N	Edad Media (d.t.)
I	3	37.7 (13.4)
II	4	35.2 (5.8)
III	3	45 (8)
IV	15	40.9 (14.9)
V	3	44 (16,6)
VI	6	40.7 (21.4)
VII	1	31
VIII	6	33.7 (17.5)
IX	1	39
X	1	31
XI	2	39 (22.6)
XII	3	36 (17.1)
XIII	4	34.5 (13)
XIV	1	29
XV	1	35

De los 54 pacientes con HPT, 32 (59.2%) estaban asintomáticos y 22 (40.8%) presentaban clínica relacionada con el HPT: dolores óseos el 68.1%, cólicos nefríticos el 60.2%, síntomas depresivos el 30% y epigastralgiás el 27.3%. Al comparar el grupo de pacientes asintomáticos y sintomáticos encontramos que la edad media de los sujetos asintomáticos es menor que la de los sintomáticos (33.2 años vs 45.9 años), siendo esta relación estadísticamente significativa ($p < 0.001$). (Tabla XXIII).

La distribución por sexos en los grupos de pacientes sintomáticos ha sido de 12 mujeres y 10 hombres y en el de pacientes asintomáticos de 17 y 15, respectivamente; no encontrando una relación entre el sexo y la presencia o no de patología.

Tabla XXIII. : Edad media y sexo de los sujetos asintomáticos y sintomáticos.

	N	Edad media (rango; D.T.)	p
Sintomáticos	22	45.9 (28-70; 13.9)*	
Asintomáticos	32	33.2 (17-60; 11.8)	<0.001

Al estudiar si existe relación entre el genotipo y la aparición de clínica no encontramos asociación significativa entre la aparición de clínica secundaria al HPT y el genotipo del paciente (tabla XXIV), ni en relación con la familia a la que pertenece el sujeto (tabla XXV).

Tabla XXIV. Relación genotipo/clínica secundaria a HPT

	Sintomáticos	Asintomáticos
1650delC exon 10	17	26
1650insC exon 10	0	1
694 A>T+707-708del CG+insT exon 3	1	0
Cys421Arg exon 9	1	0
Gln261x(CAG/TAG) exon 4	1	2
1070insC exon 7	1	3
c.1461-2A>C exon 10	1	0

Tabla XXV. Relación familia/clínica secundaria a HPT

FAMILIAS	Sintomáticos	Asintomáticos
I	1	2
II	1	3
III	2	1
IV	8	7
V	2	1
VI	1	5
VII	1	0
VIII	1	5
IX	0	1
X	1	0
XI	0	1
XII	1	2
XIII	1	3
XIV	1	3
XV	1	0

Los valores medios de calcio, fósforo y PTHi fueron 11.6 mg/dl (rango: 10.2-14), 2.6 mg/dl (rango: 1.1-4) y 146.1 ng/ml (rango: 23-610), respectivamente. Si comparamos los valores de calcio, fosforo y PTHi en los pacientes con clínica y sin clínica encontramos que éstos son similares, no existiendo diferencias entre ambos grupos, (tabla XXVI).

Tabla XXVI. Valores medios (desviación típica) de calcio, fósforo y PTHi en pacientes con HPT sintomático y asintomático

	CLINICA	
	SI	NO
Calcemia media	11.7 mg/dl (dt:0.9)	11.5 mg/dl (dt:0.7)
Fosforemia media	2.5 mg/dl (dt:0.5)	2.6 mg/dl (dt:0.6)
PTHi media	154.2 ng/ml (dt:114.6)	140.5 ng/ml (dt:102.2)

De las 32 densitometrías realizadas 20 (62.5%) fueron patológicas. Encontramos osteoporosis en 10 pacientes y osteopenia en los 10 restantes. Al relacionar los valores de la densitometría con la edad, presencia de clínica, los valores de calcio, fósforo, fosfatasa alcalina y PTHi encontramos que existe una relación estadísticamente significativa entre el grado de afectación ósea y la edad de los pacientes ($p < 0.023$), así los pacientes de mayor edad presentan mayor afectación ósea (tablas XXVII y XXVIII).

Tabla XXVII Resultados de la densitometría ósea en los pacientes con HPT.

DENSITOMETRÍA		NORMAL	PATOLÓGICA	
			Osteopenia	Osteoporosis
CLÍNICA	Asintomático	9	5	4
	Sintomático	3	5	6

Tabla XXVIII. Correlación resultado de la densitometría, edad media y valores de laboratorio

	Normal (N=12)	Osteopenia (N=10)	Osteoporosis (N=10)	p
Edad media (d.t)	32 (11)	35.4 (10.9)	48 (14.5)	<0.023
Calcemia (d.t)	11.23 (0.5)	11.37 (0.4)	11.59 (0.8)	ns
Fosforemia (d.t)	2.7 (0.6)	2.6 (0.5)	2.6 (0.7)	ns
PTHi (d.t)	85.9 (24.6)	158.4 (164.2)	173.8 (87.9)	ns
Fosfatasa alcalina (d.t)	169.8 (72.8)	104.2 (61.2)	123.7 (38.4)	ns

A 50 pacientes, se les realizó gammagrafía paratiroidea con MIBI antes de la intervención detectando una glándula en 18 sujetos, 2 glándulas en 21, 3 glándulas en dos casos, 4 glándulas en tres casos y fue negativo o dudoso en 6 casos. No detecto glándulas ectópicas.

La técnica quirúrgica realizada en cada caso fue: paratiroidectomía subtotal en 40 casos (asociando timectomía transcervical bilateral en 28), paratiroidectomía de tres glándulas en 4 casos, paratiroidectomía de dos glándulas en tres casos (asociando en uno timectomía bilateral) y paratiroidectomía de una glándula en cuatro casos. De tres casos restantes: dos están pendientes de cirugía y uno no ha aceptado tratamiento quirúrgico

El seguimiento medio ha sido de 65.2 meses (rango: 6-180). La tasa de curación es de 86.3%.

Recidiva del hiperparatiroidismo.

Durante el seguimiento se han diagnosticado 10 (18.5%) recidivas. La edad media de estos pacientes es de 36.4 años (rango:23-53), siendo 7 mujeres y 3 hombres.

La mutación que presentaban estos pacientes fue 1650delC- ter 558 exon 10 en ocho casos, 694 A>T+707-708del CG+insT exon 3 en un caso y 1070insC-366ter exon 7 en el caso restante. Los pacientes pertenecían a cinco familias.

En los 10 pacientes con HPTP recidivado el diagnóstico inicial de la enfermedad se realizó a partir del estudio clínico. Todos estaban asintomáticos y cinco presentaban afectación ósea en la densitometría (2 osteopenia y 3 osteoporosis). Los valores medios de calcio, fósforo y PTHi fueron 11.6 mg/dl (rango: 10.7-12.6), 2.6 mg/dl (rango: 2-3.4) y 162 ng/ml (rango: 85-300), respectivamente.

La técnica inicial realizada en estos 10 sujetos fue: paratiroidectomía subtotal en 3 casos (asociando timectomía en uno), paratiroidectomía de 3 glándulas en 2 casos, paratiroidectomía de dos glándulas en 3 casos (asociando timectomía en uno y paratiroidectomía de una glándula en dos casos).

Diagnóstico de recidiva

El tiempo medio de aparición de la recidiva tras la primera cirugía fue de 85.8 meses (rango: 6-124) y fue diagnosticada por el aumento de los valores de calcio y PTHi en sangre.

El diagnóstico por imagen se realizó mediante MIBI en todos los casos (en 8 casos se detectó una glándula y en 2 casos dos glándulas, siendo cuatro de ellas “ectópicas”). Se realizó eco cervical y TC en tres pacientes siendo en todos positivos para patología paratiroidea.

Siete pacientes fueron reintervenidos, variando la técnica quirúrgica en cada caso en función de la cirugía inicial y las pruebas de localización, (tabla XXIX). Así se realizó:

- Paratiroidectomía más autotrasplante en un paciente el cual presentaba una recidiva en el remanente de glándula dejado en la cirugía previa, (paratiroidectomía subtotal).
- Se completó la paratiroidectomía subtotal en los 6 casos donde la cirugía inicial fue incompleta.

Tras la segunda cirugía presentan valores de calcio y PTHi normales 6 de los siete pacientes reintervenidos, con un seguimiento de 124.4 meses, (rango: 48-180).

La paciente restante presentó una nueva recidiva. Se trata de una mujer de 36 años a la cual inicialmente se le realizó una paratiroidectomía subtotal y

posteriormente una paratiroidectomía (exéresis del remanente) más autotrasplante. En el seguimiento de la segunda cirugía se le realizaron diferentes estudios de localización, encontrando una quinta glándula ectópica en mediastino superior. En la tercera intervención se le realizó exéresis de esta glándula.

Tabla XXIX. Descripción de los casos con HPT recidivado: resultados MIBI y cirugía.

	MIBI 1ª QX.	1ª cirugía	MIBI Recidiva	Reintervención
1	PTI	Paratiroidectomía subtotal	PTID ectópica	Paratiroidectomía ID+autotrasplante
2	PTID-PTII	Paratiroidectomía 2 gl.	PTSD-PTSI	Paratiroidectomía SD+2/3 PTSI
3	PTII	Paratiroidectomía 1 gl.	PTID ectópica	Paratiroidectomía SD+ectópica en lig.tirotímico
4	PTID	Paratiroidectomía subtotal	PTID	No qx.
5	PTSD-PTID	Paratiroidectomía 2gl. +timectomía	PTII	Paratiroidectomía SI+1/3 PTII
6	negativa	Paratiroidectomía 3 gl. + timectomía	PTID-PTSI	Paratiroidectomía SI+1/3 ID
7	PTSD-PTII	Paratiroidectomía 3 gl.	PTID ectópica	Paratiroidectomía ID+ timectomía *
8	PTSD-PTSI	Paratiroidectomía 2 gl.	PTID ectopica	Paratiroidectomía ID**+ Quiste de PT
9	PTSD-PTSI	Paratiroidectomía subtotal	PTSD	No qx
10	negativo	Paratiroidectomía 1 gl.	PTID	No qx

• *quinta glándula en timo.

• ** glándula ectópica localizada en mediastino superior

PTID: paratiroides inferior derecha PTSD: paratiroides superior derecha

PTII: paratiroides inferior izquierda PTSI: paratiroides superior izquierda

Tras realizar el estudio univariante los factores relacionados de forma significativa con la recidiva del HPT en el síndrome MEN 1 son la técnica quirúrgica sobre las paratiroides, la realización de timectomía y el seguimiento medio, (tabla XXX).

Tabla XXX. Estudio univariante de los factores relacionados con la recidiva.

	Recidiva		p
	Si	No	
Edad de diagnóstico del HPT	36.4	39.4	ns
Clínica			
Asintomáticos	7		ns
Sintomáticos	3		
Mutación			
1650delC- ter 558 exon 10	8	31	
694 A>T+707-708del CG+insT exon 3	1	-	ns
1070insC-366ter exon 7	1	3	
Calcemia (mg/dl)	11.6	11.6	ns
Fosforemia (mg/dl)	2.7	2.6	ns
PTHi	162.7	145	ns
Densitometría			
Normal	-	12	ns
Patológica	5	15	
Técnica quirúrgica			
Paratiroidectomía subtotal	3	37	
Paratiroidectomía 3 glándulas	2	2	0.0005
Paratiroidectomía 2 glándulas	3	-	
Paratiroidectomía 1 glándulas	2	2	
Timectomía bilateral			
Si	2	27	0.0005
No	8	14	
Seguimiento medio (meses)	111	54.3	0.001

IV.3.5. Tumores pancreáticos

De los dieciocho pacientes que presentaron afectación duodeno-pancreática, se han estudiado diecisiete ya que uno se perdió en el seguimiento. La edad media es de 40.6 años (rango: 17- 59), 8 mujeres y 9 hombres.

Las mutaciones más frecuentes detectadas en este grupo fueron la 1650delC exon 10 en 12 casos (70.6%) y la 1070insC-366ter exon 7 en dos casos (11.8%), (tabla XXXI)

La edad media de aparición de los tumores pancreáticos en los pacientes con la mutación 1650delC-ter558 exon 10 es significativamente mayor que en el resto de mutaciones (44.6 años vs 31, 35, 33, 5 y 30 años) ($p<0.04$), (tabla XXXI)

Tabla XXXI. Mutaciones de los pacientes con tumor pancreático y edad media de aparición del mismo en cada mutación.

MUTACIÓN	(N)	Tm. Pancreático (%)	Edad de dx.
1650delC-ter558 exon 10	(68)	12 (17.6%)	44.6*
694 A>T+707-708del CG+insT exon 3	(1)	1 (100%)	31
Cys421Arg exon 9	(2)	1 (50%)	35
1070insC-366ter exon 7	(4)	2 (50%)	33,5
c.1461-2A>C exon 10	(1)	1 (100%)	30
Total	(76)	17 (22.3%)	40,6

* $p<0.04$

La edad media de diagnóstico del tumor duodenopancreático en cada una de las familias es similar, no existiendo diferencias significativas. (Tabla XXXII)

Los tumores encontrados fueron: 9 gastrinomas (4 casos de hipergastrinemia sin tumor localizado), 4 insulinoomas, 3 tumores no funcionantes y un vipoma.

Tabla XXXII. Distribución de los tumores pancreáticos por familias y edad media de diagnóstico del mismo en cada una.

FAMILIA	n	Edad media de dx. (rango)
II	3	39 (35-41)
IV	3	54 (49-59)
III	3	43.7 (33-53)
XIII	2	33.5 (17-50)
VI	1	58
VIII	1	32
VII	1	35
X	1	31
XIV	1	30
XV	1	35
Total	17	40.6 (17-59)

Aunque no existe una relación significativa entre el genotipo y el tipo de tumor duodenopancreático diagnosticado, (tabla XXXIII), encontramos que cuatro de los cinco gastrinomas y tres de las cuatro hipergastrinemias presentan la mutación 1650delC exon 10. La distribución de los diferentes tipos de tumor en cada una de las familias es variable, así no encontramos predisposición familiar a presentar un tipo específico de tumor duodenopancreático, (tabla XXXIV).

Tabla XXXIII. Tipo de tumor pancreático. Distribución por mutación

MUTACIÓN	TIPO TUMOR PANCREAS			
	insulinoma	gastrinoma	no funcionante	vipoma
1650delC-ter558 exon 10	2	7	2	1
694A>T+707-708del CG+insT	1	0	0	0
Cys421Arg exon 9	0	0	0	0
1070insC-366ter exon 7	1	1	0	0
c.1461-2A>C exon 10	0	0	1	0

Tabla XXXIV. Tipo de tumor pancreático. Distribución por familias

FAMILIA	TIPO TUMOR PANCREAS			
	insulinoma	gastrinoma	no funcionante	vipoma
II	0	3	0	0
III	0	2	1	0
IV	0	1	1	1
VI	0	1	0	0
VII	0	1	0	0
VIII	1	0	0	0
X	1	0	0	0
XIII	1	1	0	0
XIV	0	0	1	0
XV	1	0	0	0
Total	3	9	2	1

Si comparamos la edad de aparición de los diferentes tipos de tumores duodenopancreáticos observamos que los insulinomas aparecen a una edad temprana ($p < 0.05$), 28.7 años, a diferencia del resto de tumores, gastrinoma, no funcionantes e hipergastrinemias, que aparecen a una edad media de 47, 41.3 y 48 años respectivamente, (tabla XXXV).

Tabla XXXV. Edad media de diagnóstico de los tumores pancreáticos.

TIPO DE TUMOR	N	Edad media de dx.
Gastrinoma	9	47 (33-69)
Insulinoma	4	28.7 (17-35)*
No funcionante	3	41.3 (30-49)
Vipoma	1	59

* $p < 0.05$

Gastrinomas

La edad media de los cinco pacientes que presentaban un gastrinoma es de 47 años (rango: 35-58), siendo dos mujeres y tres hombres.

La mutación más frecuente en los sujetos con gastrinoma ha sido la 1650delC exon 10 encontrada en cuatro casos, cuya edad media era de 46.25 años. El caso restante de 50 años, presentaba la mutación 1070insC exon 7.

Cuatro pacientes presentaban clínica (síndrome Zollinger-Ellison) y uno era asintomático, siendo diagnosticados por las pruebas bioquímicas.

Los valores medios de gastrina son de 580 pg/dl (332-790); a tres pacientes se les realizó un test de comida siendo positivo en todos. El diagnóstico por imagen se realizó mediante TAC abdominal en todos los casos, detectando la lesión. Se realizó ecoendoscopia y RMN en 2 casos siendo ambas positivas.

La técnica quirúrgica en todos los casos fue pancreatectomía corporo-caudal, enucleación de las lesiones en cabeza pancreática y duodenotomía con revisión del duodeno y exéresis de las lesiones presentes.

El tamaño medio del tumor fue de 1.6 cm. (rango: 0.5-5 cm), siendo en todos los casos múltiple. La localización de los tumores fue: duodeno y páncreas en 2 casos y páncreas en 3 (dos en cuerpo y cola y uno en cabeza).

Dos casos fueron malignos: uno por presentar metástasis hepáticas en la evolución y otro por presentar invasión de grasa peripancreática y ganglios metastásicos.

El seguimiento medio es de 64.8 meses (rango: 24-120). La tasa de curación es de 60%.

Un caso presentó recidiva del gastrinoma. Se trata de una paciente de 53 años a la que inicialmente se le realizó una pancreatectomía corporocaudal y enucleación de un nódulo en cabeza pancreática. El informe anatomopatológico informó de nódulo de 0.5 cm., correspondiente a gastrinoma en cabeza de páncreas y múltiples nódulos menores de 0.2 cm. en cuerpo asociados a focos de nesidioblastosis. 72 meses después de esta cirugía presentó un aumento de los valores de gastrina detectándose en las diferentes pruebas de imagen un gastrinoma de 1 cm. a nivel de cabeza de páncreas por lo que se reintervino realizando se enucleación del mismo.

La edad media de los 4 casos que presentan hipergastrinemia era de 48 años, siendo dos mujeres y dos hombres. De éstos, un caso presentaba clínica de Zollinger-Ellison. Todos los pacientes estaban intervenidos previamente de HPT, no presentando hipercalcemia cuando se estudió la hipergastrinemia. Los valores medios de gastrina en estos sujetos fueron de 302 pg/dl (210-499). Tras realizar los diferentes estudios de localización (eco-endoscopia, TAC abdominal y RNM), en ningún caso se detectó lesión en páncreas y/o duodeno por lo que se optó por el seguimiento. Todos los pacientes recibieron tratamiento con con inhibidores de la bomba de protones, estando asintomáticos.

Insulinomas

La edad media de los cuatro pacientes con insulinoma es de 28.7 años (17-35), siendo dos de ellos hombres.

La mutación encontrada en estos casos ha sido 1650delC exon 10 en dos casos, 694 A>T+707-708del CG+insT exon 3 en un caso y 1070insC exon 7 en el restante.

Los cuatro pacientes presentaban clínica de mareos y sudoración que mejoraba con la ingesta de hidratos de carbono, compatible con crisis de hipoglucemia.

Los valores medios de glucemia, insulina y peptido C fueron 46.2 mg/dl (rango: 33-62), 30.2 uUI/ml (rango: 16.8-45) y 5.2ng/ml (rango: 2.7-9.2) respectivamente. El test de ayuno se realizó a los cuatro pacientes, siendo positivo en todos.

El diagnóstico por imagen fue realizado mediante TAC en los cuatro casos y mediante ecoendoscopia en tres casos. La localización del tumor fue: cuerpo y cola de páncreas en un paciente y cabeza, cuerpo y cola en tres.

En todos los casos se realizó pancreatectomía corporo-caudal y revisión de la cabeza pancreática, enucleando en tres de ellos lesiones localizadas en la cabeza.

El tamaño medio del tumor fue de 2.1 cm. (rango:1.3-3 cm.) y en todos los casos se encontraron múltiples focos de insulinoma en la pieza extirpada.

El seguimiento medio es de 28.7 meses (rango:17-35).

Un caso (el paciente más joven) presentó una recidiva local a los 18 meses de la primera cirugía. En la reintervención, se le practicó enucleación de la lesión presente en la cabeza pancreática, estando posteriormente asintomático con valores de insulina normales (seguimiento tres años). Aunque no existe una relación estadísticamente significativa, la recidiva se ha presentado en el paciente con la mutación en el exon 7, descrita en la literatura como exon relacionado con tumores más persistentes y recidivantes.

Tumores no funcionantes de páncreas

Tres pacientes en el estudio clínico desarrolla tumores de páncreas no funcionantes, siendo la edad media del diagnóstico de 41.3 años (rango:30-49).

La mutaciones encontrada ha sido 1650delC exon 10 en 2 casos (66.7%) y c.1461-2^a>C exon 10 en un caso (33.3%).

Los tres pacientes tras el diagnóstico mediante TAC abdominal fueron intervenidos, realizándose en los tres casos una enucleación de la lesión que se encontraba localizada en el cuerpo-cola de páncreas. El tamaño medio del tumor fue de 3 cm. (rango:2.3-3.5).

En el seguimiento, hasta el momento actual, ningún paciente a presentado recidiva o metástasis a distancias secundarias al tumor pancreático.

IV.3.6. Tumores hipofisarios

Veintidós pacientes (27.5%) presentaban patología hipofisaria, 13 mujeres y 9 hombres, siendo la edad media de diagnóstico de 32 años (rango: 12-60).

La mutación más frecuente encontrada en los pacientes con patología hipofisaria fue la 1650delC exon 10 en 18 casos (81.8%). El resto de mutaciones presentaban una frecuencia menor del 10%. Al relacionar la presencia de patología hipofisaria con los diferentes genotipos, no encontramos relación significativa. En todas las mutaciones la edad de aparición del tumor hipofisario es similar, no existiendo diferencias significativas, (tabla XXXVI).

Tabla XXXVI. Mutaciones de los pacientes con tumor Hipofisario.

MUTACIÓN	(N)	Tm. Hipofisarios (%)	Edad Media (rango)
1650delC-ter558 exon 10	(68)	18 (26.5%)	31(17-60)
694 A>T+707-708del CG+insT exon 3	(3)	1 (33.3%)	31
Cys421Arg exon 9	(2)	1(50%)	30
Gln261x(CAG/TAG) exon 4	(3)	1 (33.3%)	45
1070insC-366ter exon 7	(4)	1 (25%)	40
Total	(80)	22 (27.5%)	32

El tipo de tumor encontrado fue: 20 prolactinomas (2 macroprolactinomas y 18 microprolactinomas) y dos tumor es productores de GH.

De los pacientes con prolactinoma 19 presentaban clínica secundaria a la hiperprolactinemia y ninguno clínica secundaria al crecimiento tumoral. En las determinaciones de laboratorio los valores medios de prolactina en los pacientes con prolactinoma fueron de 1955 ng/ml (rango: 250-7000).

Los dos pacientes que presentaban un tumor productor de GH, diagnosticado por la elevación de GH en sangre, estaban asintomáticos en el momento del diagnóstico.

El diagnóstico por imagen se realizó mediante TAC y RMN (tabla XXXVIII), destacando que en dos casos donde existía hiperprolactinemia el TC no demostró la existencia de tumoración hipofisaria, siendo la RM la que detectó tumor en uno de los casos.

Tabla XXXVIII. Resultados TAC y RMN.

	PATOLÓGICA	NORMAL	NO REALIZADO
TAC	20	2	-
RMN	13	1	8

El tratamiento aplicado fue:

- Quirúrgico en tres casos de macroprolactinoma, realizando cirugía transesfenoidal.

- Médico en 16 casos de microprolactinoma. En todos los casos hubo una mejoría clínica y analítica. Dos pacientes no han seguido tratamiento.

El seguimiento medio es de 3.5 años (rango: 10-2), estando todos controlados (sin crecimiento tumoral ni hiperprolactinemia), excepto una paciente de 41 años, con un macroprolactinoma que presentó una recidiva a los 3 años y está siendo controlada con tratamiento médico.

IV.3.7. Otras alteraciones endocrinas asociadas con MEN 1

a.- Patología suprarrenal

Cuatro pacientes presentan patología suprarrenal, con una edad media de 53 años (rango: 43-58). La mutación responsable del síndrome en los cuatro casos es 1650delC exon 10. El diagnóstico se realizó mediante análisis bioquímico en el caso del feocromocitoma (unilateral) y por las pruebas de imagen los tres restantes (un quiste suprarrenal y dos adenomas no funcionantes).

b.- Patología tiroidea

Cuatro pacientes presentan patología tiroidea. La edad media es 47 años (25-69), siendo tres mujeres y un hombre. La distribución por familias y mutación se expresa en la tabla XXIX.

Tabla XXIX. Distribución por mutación y familia de los pacientes con patología tiroidea.

MUTACIÓN	FAMILIA	N	%
	1998/298	1	25,0
1650delC exon 10	1998/52	2	50,0
	1999/22	1	25,0

La patología tiroidea hallada fue: dos bocios multinodulares, un hipertiroidismo por enfermedad de Graves Basedow y un nódulo tiroideo que correspondió a un adenoma folicular.

c.- Carcinoide bronquial

Una paciente de 38 años, con la mutación 1650insC exon 10 presentó un carcinoide bronquial. Como hemos visto en el estudio de la relación genotipo-fenotipo encontramos una relación entre la mutación 1650insC exon 10 y la aparición de Carcinoide bronquial.

El carcinoide bronquial fue la primera manifestación de la enfermedad, en el estudio preoperatorio del mismo se detectó una hipercalcemia acompañada de un aumento de los valores de PTHi, lo que llevó a sospechar la posibilidad de un Sd. MEN 1, que posteriormente se confirmó con el estudio genético.

Se la realizó una resección del carcinoide bronquial y en un segundo tiempo una paratiroidectomía subtotal más timectomía. El seguimiento es de 5 años y la pacientes está asintomática.

DISCUSIÓN

V. **DISCUSION**

El síndrome MEN 1 es un trastorno hereditario, autosómico dominante. Se caracteriza por la aparición de hiperfunción o hiperplasia en dos o más glándulas endocrinas, afectando principalmente a paratiroides, hipófisis y duodeno-páncreas ^(13, 14,15, 16, 225).

La definición de síndrome MEN 1 implica el diagnóstico de al menos dos de estos tumores en un mismo sujeto, aunque para la inclusión de una familia como MEN 1 se exige que, además del sujeto con dos neoplasias, otro miembro de la familia de primer grado manifieste al menos una de ellas ⁽⁵³⁾.

Los primeros casos de MEN 1 fueron definidos en la década de los 60 y no fue hasta casi 40 años más tarde cuando se descubrió el gen asociado al síndrome, el gen MEN 1, basándose en la hipótesis de Knudson de los “two-hit”, según la cual, para que se desarrolle un tumor es necesario que se inactiven los dos alelos de un gen supresor de tumores ⁽²²⁾. En 1988, se asoció el síndrome a la región cromosómica y en 1997, Chandrasekharappa, identificó y clonó el gen MEN 1 en la región 11q13, demostrándose en ellos la correlación entre la existencia de mutaciones en el gen en la línea germinal de casos familiares y el desarrollo de la enfermedad en los portadores ⁽²⁷⁾.

El desarrollo de los tumores en el síndrome MEN 1 se produce gracias a dos pasos que dan lugar a la inactivación de los dos alelos del gen MEN 1 ⁽²²⁾. El primer paso, consiste en la mutación inactivante del gen y ocurre a nivel germinal, es decir, en todas las células del organismo. El segundo paso, se produce a nivel somático, es decir en el órgano de riesgo, y supone la pérdida de la región cromosómica donde se encuentra el alelo normal. Esto tiene importantes implicaciones en el manejo del

paciente con síndrome MEN 1. En primer lugar, dado que la mutación se hereda a nivel de todas las células, el estudio genético del síndrome se puede realizar a partir de material genético de leucocitos que pueden ser obtenidos a partir de sangre periférica. De tal forma que la ausencia de mutación del gen MEN 1 en estas células implicaría descartar el síndrome en estos individuos. En segundo lugar, la falta de mutación en sangre y la existencia de tumor, excluye el diagnóstico de MEN 1 y asigna la condición de tumor esporádico. Ser portador de la mutación condiciona aspectos diferenciales respecto a los tumores esporádicos que deben ser tenidos en cuenta en el momento del tratamiento y seguimiento.

En sentido estricto, cualquier variación en la secuencia normal del ADN es una mutación, sin embargo, se denomina mutación el cambio del ADN que se asocia al desarrollo de un síndrome. Se reserva el término de polimorfismo para los cambios que se encuentran normalmente en la población general y no alteran la función de la proteína. Actualmente, hay recogidas cerca de 300 mutaciones responsables del MEN 1, siendo el 45% pequeñas deleciones, el 25% cambio de un nucleótido que origina un codón stop, el 15% pequeñas inserciones, el 10% cambios de un aminoácido, el 5% cambios anómalos y menos del 5% grandes reordenamientos. En nuestra experiencia lo más frecuente es la deleción de una cisteína en la posición 1650 (72.7%). Además de la variedad de mutaciones encontradas, éstas están distribuidas a lo largo de todo el gen, y aunque hay zonas en donde se han identificado mutaciones con una frecuencia relativamente mayor, no existen verdaderos puntos calientes. Por ello, podemos encontrar mutaciones a lo largo del gen, en las uniones intron y exon y en zonas de unión entre menin y las proteínas que interactúan con él ^(33,43). Recientemente, se han identificado secuencias promotoras y reguladoras del gen que pueden presentar mutaciones o alteraciones de la metilación. Esto conlleva que en los casos en los que no se encuentra una mutación se puede deber a que esté en zonas del gen fuera de la región codificante o a que sean grandes deleciones o reordenamientos que son imposibles de detectar con técnicas habituales. Por todo ello, la búsqueda de mutaciones debe seguir

una serie de pasos. En primer lugar, se busca la mutación a lo largo de la zona codificante (1830pb) junto con las uniones intrón-exón; generalmente, se realiza con amplificación por PCR y posteriormente, técnicas de detección como pueden ser SSCP, DGGE o secuenciación. En segundo lugar, si no encontramos mutación es necesario buscar grandes reordenamientos con técnicas como el Southern-blot o estudiar alteraciones de las secuencias promotoras y reguladoras del gen ⁽⁴¹⁾.

Cuando se estudian casos de MEN 1 con historia familiar, se detecta mutación en la línea germinal en un 80-90%, mientras que en los MEN 1 denominados esporádicos (pacientes con dos o más tumores del síndrome) este dato se sitúa en torno al 40-60% de ellos, siendo un 10% de novo ^(33, 38, 40- 43, 226). En nuestra serie de los 12 MEN 1 familiares, 10 tenían mutación (83.3%) y de 7 casos de MEN 1, 6 tenían mutación (85.7%). En pacientes con tumor único y sin historia familiar de MEN 1, la probabilidad de que exista mutaciones del gen MEN 1 en línea germinal es muy baja (<2%). Por ello, no se aconseja realizar de forma sistemática el despistaje genético en pacientes con tumores hipofisarios, paratiroideo o tumor carcinoide ^(39, 44, 45, 46,47). En el caso de tumores pancreático, no se aconseja realizar el despistaje en todos los tumores pancreáticos excepto en el gastrinoma. Baudi encuentra que el 5% de los gastrinomas, considerados como esporádicos, presentan mutación del gen MEN 1 a nivel germinal ⁽²²⁷⁾.

La búsqueda de mutaciones MEN 1 es un proceso largo y costoso, siendo necesario rentabilizar el trabajo realizando una apropiada selección de los pacientes a los que se les debe realizar el estudio genético. Se ha planteado en que situaciones es más útil realizar el estudio genético. Dackiw ⁽²²⁶⁾ estudió la rentabilidad del estudio genético para detectar mutación en pacientes con MEN 1 atípicos, denominando así a aquellos sujetos con dos o más tumores, siendo alguno de ellos localizados en glándulas endocrinas diferentes de paratiroides, páncreas e hipófisis, y que además presentan historia familiar. Observó que el 66.7% presentaban mutación germinal del gen MEN 1.

A su vez, demostró que encontraba mutación en todos los sujetos con MEN 1 familiar y por el contrario en ningún paciente con MEN 1 esporádico encontró mutación. En líneas generales, en la actualidad, según el último consenso ⁽⁵³⁾ se aconseja realizar el estudio genético a los pacientes que cumplen con la definición de MEN 1, tanto familiar como esporádico. Además, se debe realizar en caso de pacientes con HPT familiar, tumores paratiroides múltiples en sujetos menores de 30 años, HPT recurrente, gastrinomas a cualquier edad y tumores pancreáticos endocrinos múltiples a cualquier edad. En nuestro estudio, sólo encontramos mutación en aquellos pacientes que cumplían los criterios de MEN 1. El resto de sujetos no presentaban mutación. Una de las causas por las cuales en nuestra serie los demás criterios no aumentan la eficacia del test genético para detectar pacientes con MEN 1, puede ser la realización de la historia clínica de forma exhaustiva. De tal forma que muchos pacientes que inicialmente eran casos de tumor único (gastrinoma único o HPT en edad joven), tras la historia eran casos de MEN 1 por presentar antecedentes familiares.

Una vez detectada una alteración en la secuencia de ADN, debemos tener en cuenta el efecto que tiene sobre la proteína MENIN. Existen mutaciones claramente inactivantes, pero otras pueden no alterar o no la función de menin, por ejemplo los casos donde lo que se produce es un cambio de un aminoácido por otro. En éstos casos debemos ser cautelosos. Por ello, lo primero que debemos realizar al encontrar una alteración del gen MEN 1 es comprobar si ésta está descrita en la base de datos del genoma humano como responsable del síndrome. En el caso de no estarlo, debemos comprobar si se trata de una alteración presente en la población general, es de un polimorfismo. Para descartar que no se trate de un polimorfismo debemos analizar el ADN de al menos 100 individuos control. En nuestra muestra dos, de las nueve alteraciones del gen MEN 1 encontradas, no estaban descritas en la base de datos del genoma humano como responsables del síndrome. Tras analizar el ADN de 200 individuos se comprobó que la alteración Cys421Arg en el exon 9 era una mutación y Ala₅₄₁Thr en el exon 10 un polimorfismo. Además, debemos recordar que las

mutaciones del gen MEN 1 nunca deben aparecer en individuos sanos que por su edad deberían haber desarrollado el síndrome y, por el contrario, debe detectarse en todos los enfermos.

La identificación del gen MEN 1 como responsable del síndrome y el estudio genético de los familiares de riesgo de los probandos, nos permite identificar a los portadores que serán sometidos a estudios clínicos y algo que no es menos importante, evitará la realización de pruebas innecesarias a los sujetos no portadores ⁽²²⁸⁾. En nuestra experiencia a partir de 15 probandos, se han estudiado 130 sujetos de riesgo. Tras realizar el estudio genético se han detectado 67 (51.54%) portadores y 63 (48.46%) no portadores.

Una cuestión muy discutida durante tiempo ha sido determinar a qué edad realizar el estudio genético. El objetivo es comenzar el estudio antes de que se inicie la enfermedad. Basándonos en que la prevalencia del síndrome MEN 1 en menores de 5 años es de 0% y en sujetos entre 10-20 años del 40%, actualmente todos los expertos recomiendan realizar el estudio genético antes de los 5 años. A partir de esta edad algunos autores aconsejan comenzar algunos de los estudios bioquímicos orientados a diagnosticar las patologías del MEN 1 ⁽⁵³⁾.

Tras realizar el estudio genético y detectar los sujetos portadores, estos deben ser sometidos a una serie de pruebas de laboratorio y de imagen con el fin de realizar el diagnóstico de las diferentes patologías del síndrome MEN 1. Actualmente existe consenso sobre las pruebas que se deben realizar (tabla XXX). En cuanto a la edad depende de los autores, generalmente se comienza entre los 5 y 10 años. Según el último consenso cada prueba debe realizarse a una edad en función de la posibilidad de aparición de la enfermedad ⁽⁵³⁾.

Tabla XXX. Programa de despistaje tumoral en portadores de mutaciones del gen MEN 1

NEOPLASIA	Edad de inicio (años)	Análisis anual	Imagen cada 2 años
Hiperparatiroidismo	8	Calcio (mejor iónico), PTHi	ninguno
Gastrinoma	20	Gastrina, Test de estímulo con secretina	ninguno
Insulinoma	5	Glucosa en ayunas, insulina	ninguno
Otros tumores enteropancreáticos	20	Cromogranina A, glucagón, proinsulina	Octreoscan, TC o RNM
Hipófisis	5	Prolactina, IGF-I	RNM
Carcinoide bronquial	20	ninguno	TC

La realización del estudio clínico en base al screening genético, nos permite detectar las diferentes patologías de forma muy precoz, en fase asintomática. Así según algunos autores el diagnóstico por datos bioquímicos nos permite diagnosticar las patologías incluso dos décadas antes de aparecer la clínica ^(57, 228, 229). En nuestra serie tras realizar el estudio clínico a los sujetos portadores encontramos que el 22.2% de los sujetos no presentaban patología, teniendo una edad significativamente menor que 77.8% de pacientes que tenían alguna patología (23.3 años vs 38.5 años; $p < 0.0005$). Esto va a permitir que en los sujetos sin patología inicialmente, el diagnóstico de las diferentes alteraciones del MEN 1 se realice muy precozmente, evitando así la aparición de clínica secundaria a éstas (afectación ósea, nefrolitiasis, úlceras pépticas, etc).

Hasta el momento, no se ha descrito una relación directa entre el genotipo y el fenotipo en los pacientes MEN 1 ^(33, 38, 126, 213, 214). Así podemos encontrar sujetos con la misma mutación y una evolución muy variable de la enfermedad. Esta variabilidad se da tanto en el tipo de tumor que se desarrolla, como en sus características (edad de presentación y agresividad). Por otra parte, encontramos que sujetos con la misma

patología presentan un espectro amplio de mutaciones. A pesar de estos hallazgos, diferentes estudios sugieren la existencia de una relación entre el genotipo y fenotipo, así como entre el genotipo y la evolución de las diferentes patologías. Barts et al. ⁽²¹⁴⁾ en su estudio afirma que se puede predecir el comportamiento biológico de los tumores pancreáticos conociendo la mutación; el 55% de los pacientes con tumores en los exones 2, 9, 10 presentan tumores malignos en comparación con el resto de mutaciones que presentaban un 10% de tumores malignos. Calender et al. ⁽²¹⁵⁾ describió una relación entre la existencia en el estudio genético de mutaciones truncadas y el desarrollo de tres órganos afectados, generalmente con un comportamiento más agresivo. También, describe relación entre el desarrollo de HPTP aislado y mutaciones localizadas en los exones 2 y 7. Por otra parte, Kouvari ⁽²¹⁵⁾ encuentra una relación entre la presencia de tumores hipofisarios y mutaciones en el exon 2, y tumores pancreáticos y mutaciones sin sentido. También se describe relación entre el desarrollo de tumores carcinoides (bronquiales y tímicos) y las mutaciones localizadas en el exon 10. Este autor no encuentra relación entre el genotipo y el desarrollo y la agresividad de la enfermedad. una relación la enfermedad. Todas estas investigaciones sugieren en primer lugar que el tipo de mutación específica y su localización en una familia individual con MEN 1 podrían estar asociada con la manifestación clínica de MEN 1. Y en segundo lugar, descubrir una correlación más específica entre el genotipo y fenotipo es probablemente imposible debido a la heterogeneidad de las mutaciones observadas en el gen MEN 1. En el síndrome MEN 1, se han descrito la existencia de una homogeneidad intrafamiliar, encontrando en la literatura familias dónde es más frecuente encontrar prolactinomas y tumores carcinoides ^(208, 230, 231). Sin embargo, podemos encontrar diferencias intrafamiliares, que se pueden explicar por la posible existencia de genes modificadores del fenotipo ^(38, 232). Estos genes son alelos de baja penetrancia que se asocian a una pequeña o moderada modificación del riesgo de desarrollar un tumor. En el síndrome MEN 1, al contrario que en otras patologías como son el cáncer medular de tiroides o el cáncer de colon familiar no polipósico, no se han estudiado ampliamente los genes moduladores. Las últimas investigaciones centran los

estudios en el gen de la ciclina D1, la amplificación o sobreexpresión de la ciclina 1 se relaciona con la modificación del fenotipo de algunos tumores. Una de las líneas de investigación actuales es determinar como la detección de los alelos ciclina D1 (gen muy próximo al gen MEN 1) podría utilizarse como factores pronóstico en familias de MEN 1, así como en aquellos casos en los que se observa una predisposición familiar a desarrollar uno o varios tipos de cáncer.

El **Hiperparatiroidismo** (HPT) es la afectación más frecuente del MEN 1, siendo su penetrancia a los 50 años cercana al 100%. Se suele manifestar en la segunda época de la vida (30 años antes que el HPT esporádico) ^(17, 57). En nuestra serie, la penetrancia del HPT en los sujetos portadores es del 86.2% a los 40 años y del 100% a los 50 años.

A diferencia del HPT primario (HPTP) donde la afectación uniglandular es la más frecuente, el MEN 1 se caracteriza por presentar una afectación multiglandular cuyo sustrato morfológico parece ser de tipo adenomatoso ya que se trata mayoritariamente de lesiones monoclonales ^(26, 64, 67). Todas las glándulas no se afectan en el mismo momento ⁽⁶⁴⁾, así existen diferencias en cuanto a volumen ⁽⁶⁷⁾, tamaño ⁽⁸⁷⁾ y peso de las glándulas afectas ^(121, 233). Además, aunque raramente, algunos autores han descrito casos de MEN 1 donde hay afectación uniglandular ^(66, 87).

Aunque suele ser asintomático, este concepto es discutido ya que la afectación ósea (osteopenia u osteoporosis) es elevada en los pacientes jóvenes. Burgess ⁽⁶¹⁾ demostró que había osteopenia grave en el 44% de los pacientes MEN 1 que presentaban un HPT con hipercalcemias asintomáticas. En nuestro grupo, de las 32 densitometrías realizadas, 20 fueron patológicas siendo la edad media de 38,2 años, el menor de los sujetos tenía 17 años y clínicamente estaba asintomático. De los 20 pacientes que presentaban afectación ósea (5 osteopenia y 4 osteoporosis), 9 estaban asintomáticos. Según nuestra experiencia la afectación ósea se encuentra relacionada de

forma directa con la edad, aunque no hay que olvidar que suele aparecer de forma muy precoz. Debido a la aparición de afectación ósea precoz, hay autores que defienden realizar una cirugía precoz (en fase de HPT asintomático). Esta conducta sería el medio más eficaz para evitar la pérdida de masa ósea. Una alternativa a la cirugía sería la realización de densitometría anualmente a los pacientes con normocalcemia, de forma que la enfermedad ósea se detectaría en fases muy precoces⁽²³⁴⁾.

A diferencias del HPTP esporádico, donde la gammagrafía con sestamibi localiza un 80-90% de los adenomas, en el caso del HPT en el MEN 1 su sensibilidad disminuye de forma significativa. Por ello, la utilización de la gammagrafía en la cirugía primaria del HPT en el MEN 1 con el fin de localizar las glándulas afectas, es discutida⁽⁶³⁾. La mayoría de autores aconsejan realizar la gammagrafía con el objetivo de localizar posibles glándulas ectópicas y/o supernumerarias, ya que en la literatura se describe que la frecuencia de glándulas supernumerarias en el MEN 1 es de hasta un 30%, mayor a la existente en la población normal, 15% según Akerstrom et al⁽⁸¹⁾. El descubrimiento por gammagrafía de posibles glándulas ectópicas o supernumerarias además de facilitar la cirugía, nos permite extirpar todo el tejido paratiroideo evitando recidivas. En nuestra experiencia, al igual que en la literatura, la sensibilidad del sestamibi para detectar la afectación multiglandular fue muy baja, no encontrando en ningún caso glándulas ectópicas o supernumerarias.

Actualmente los criterios de la indicación del tratamiento quirúrgico para el HPT en el MEN 1 deben basarse en los mismos que el HPT esporádico⁽⁷¹⁾, aunque está discutido el criterio de la gravedad de la afectación ósea. Así, debería indicarse la cirugía no sólo en los casos de osteoporosis, si no también en los casos de osteopenia.

Debido a las características del síndrome (afectación multiglandular, no sincrónica)^(17, 65- 69), realizar un tratamiento precoz implicaría descubrir menos afectación glandular y por tanto más dificultades para una identificación glandular

completa y quizá más riesgo de hipoparatiroidismo. Por otra parte, una cirugía tardía supone una mayor probabilidad de realizar una paratiroidectomía subtotal satisfactoria, pero a costa de que el paciente haya quedado expuesto más tiempo a los efectos de la enfermedad; siendo prudente recomendar la paratiroidectomía de forma individualizada tanto en función de la gravedad del HPTP como de la edad ⁽⁷⁰⁾.

El tratamiento quirúrgico en el HPT del MEN1 debe seguir tres criterios básicos: 1) conseguir y mantener unos valores de calcio normales durante el mayor tiempo posible evitando la persistencia o recurrencia de la hipercalcemia, 2) evitar la hipocalcemia secundaria a la cirugía, cuyas consecuencias en pacientes jóvenes pueden ser peores que su propia enfermedad y 3) facilitar las reintervenciones en la enfermedad recurrente ⁽²³⁵⁾.

Aunque la mayoría de los cirujanos expertos abogan por una cirugía basada en la exploración bilateral realizando paratiroidectomía subtotal o total con autotrasplante, aún existen controversias en el tratamiento quirúrgico del HPT-P del MEN 1. No está indicado realizar cirugía mínimamente invasiva o una cirugía donde se extirpen menos de tres glándulas ^(87, 234, 236, 238). Se recomienda realizar criopreservación, y se debe asociar la timectomía bilateral transcervical. La timectomía tiene como fin eliminar el tejido tímico que puede albergar a glándulas supernumerarias en su interior, las cuales pueden ser la causa de una recurrencia del HPT tras la cirugía ⁽²³⁶⁾. Los resultados de la cirugía del HPT en el MEN 1 son muy dispares. Estas diferencias se deben en primer lugar a que los estudios no son comparables en el tiempo de seguimiento medio, siendo muy dispares. Por otra parte la edad de diagnóstico de los pacientes y la cirugía realizada tampoco son comparables ^(78, 79, 231, 238-241).

Las dos técnicas aceptadas en el tratamiento del HPTP asociado al MEN1: la paratiroidectomía total y la paratiroidectomía subtotal. En teoría ambas técnicas tendrían que tener resultados similares en cuanto a tasas de recurrencia y/o persistencia,

ya que ambas tienen como fin dejar una cantidad de tejido paratiroideo similar a una glándula normal.

La **paratiroidectomía total**, consiste en eliminar el tejido paratiroideo cervical y realizar un autotrasplante a nivel de antebrazo, insertando porciones de tejido paratiroideo de aproximadamente 1-2 mm³ a nivel muscular ⁽⁷⁷⁾. En el caso de pacientes con MEN 1, se aconseja dejar menor número de fragmentos que en el caso del HPT secundario (10-20 respectivamente), debido a la alta capacidad proliferativa del tejido y por tanto al mayor riesgo de la enfermedad recurrente. ⁽²⁴²⁾ Como hemos indicado anteriormente los resultados de esta técnica varían de unos estudios a otros, así las tasas de recurrencia están entre un 0 y 20% ^(76, 83), estas diferencias se deben esencialmente al tiempo de seguimiento de la serie, obteniendo los mejores resultados aquellas que tienen periodos cortos. Al contrario de lo que ocurre con las tasas de recurrencia en este tipo de cirugía las tasas de hipocalcemia, debidas al fracaso del autoinjerto, suelen ser elevadas alrededor del 40-50% ^(80, 243), aumentando así los riesgos que conlleva la hipocalcemia mantenida.

La **paratiroidectomía subtotal** (PTSB), hoy por hoy, es la técnica más utilizada. Algunos autores opinan que paratiroidectomía “subtotal” es un término impreciso que se ha utilizado en la literatura para definir diversos grados de resección paratiroidea ⁽⁷⁰⁾. Estrictamente hablaríamos de PTSB cuando se realiza tras la identificación de cuatro glándulas la exéresis de al menos tres de ellas dejando un remanente de aproximadamente de 50 mg. (equivalente al tamaño de una glándula normal, generalmente referenciado con un clip irreabsorbible). El tamaño de las remanente puede variar de unos cirujanos a otros entre 50-60 mg. ⁽¹²¹⁾ y 70-80 mg. ^(70, 76, 121, 244).

Los resultados obtenidos en cuanto a tasas de persistencia y recurrencia, como se expresa a continuación, varían según las series, oscilando entre un 0% a 88% y 12%

a 33%, respectivamente ^(75, 76, 241, 245, 246). Así por ejemplo: Goudet et al. ⁽⁷⁰⁾ demostraron una tasa de hipercalcemia persistente del 19% y recurrente del 15%. En 1998, Hellman ⁽⁷⁶⁾ encontró, en un estudio prospectivo, tasas de persistencia y recurrente del 22% y 44%, respectivamente. Burgess et al. ⁽²⁴⁵⁾ tras realizar la paratiroidectomía subtotal dejando un remanente de 25 mg. obtiene mejores tasas de persistencia y recidiva que Hellman, siendo de un 8 % y 19%, respectivamente. O'Riordain et al. ⁽⁸⁷⁾ tras intervenir a 54 pacientes, no tubo ninguna persistencia ni recidivas tras realizar la paratiroidectomías subtotal. Kraimps et al. ⁽⁶⁶⁾, en su serie presenta tasas de persistencia y recidiva de un 14% y 36%, respectivamente. En nuestra experiencia no hemos realizado paratiroidectomía total con autoinjerto en ningún caso. La técnica más realizada ha sido la paratiroidectomía subtotal, encontrando en estos casos una tasa recidiva del 7.5%, comparable con el resto de series; cabe esperar que esta tasa aumente cuando el seguimiento de estos pacientes aumente. En un 21.6% (11/51) se realizó una cirugía incompleta (dejando más de una glándula paratiroidea), en estos casos la tasa de recidiva fue significativamente mayor (63.3%), en concordancia con lo expresado por otros autores ^(76, 87).

Al igual que ocurre con las tasas de recidiva, las tasas de hipocalcemia postoperatoria tras realizar una PTSB varía de unas series a otras. Mientras Burgess et al. ⁽²⁴²⁾ no refiere ninguna hipocalcemia. Hellman et al. ⁽⁷⁶⁾, en su serie, presentó tasas de hipoparatiroidismo del 24%. A pesar de estas variaciones, la hipocalcemia es significativamente menor tras la paratiroidectomía subtotal que tras la paratiroidectomía total con autotrasplante, esto en parte se explica a que el remanente paratiroideo que se deja tras una PTSB suele tener mejor viabilidad que el autoinjerto.

El desarrollo de un método de determinación rápida de PTHi, descrito por primera vez por Nussbaum et al. en 1988 ⁽²⁴⁷⁾, ofrece una valiosa manera de probar intraoperatoriamente que se ha realizado una cirugía correcta en el HPT, eliminando todo el tejido paratiroideo. En el caso de adenomas su utilidad está clara, por el

contrario, está discutida en el caso de patología multiglandular, en especial en pacientes con MEN 1 ^(83, 248- 251). Tonelli et col ⁽⁸³⁾ detectó en la enfermedad multiglandular, un descenso gradual de la PTHi, pero dos pacientes con MEN 1 de 16 (12.5%) presentaron un descenso similar al de un adenoma, disminuyendo drásticamente los valores de PTHi tras la exéresis de la primera glándula, de tal forma que en estos casos a pesar de hacer una cirugía incompleta, si hacemos caso estricto a los valores de PTHi la cirugía habría sido curativa. Apoyando lo encontrado por Tonelli, Proye et al. ⁽²⁴⁸⁾ observaron que el 50% de los pacientes con enfermedad multiglandular presentaban una cinética de la PTHi intraoperatoria similar al adenoma. Dada esta alta tasa de falsos positivos, hay autores, que son más estrictos y consideran que en el caso del HPTP-MEN1 el criterio para considerar que la cirugía es correcta sería: descenso de los valores de PTHi del 80% ⁽⁸⁶⁾. En nuestra experiencia en el uso de la PTHi en la cirugía inicial es escasa, no pudiendo obtener datos significativos.

Dadas las altas tasas de recidiva en el HPT asociado a MEN1, se han intentado definir cuales son los factores que influyen en ella. El factor pronóstico más importante es el seguimiento, de tal forma que incluso realizando la misma cirugía aquellas series con mayor tiempo de seguimiento presentan mayores tasas de recidiva ^(70, 76, 87). Otros factores pronósticos de recidiva son la cirugía adecuada, la edad de la intervención y la asociación de timentomía ^(70, 75, 76, 87, 245).

Generalmente, si la cirugía inicial es adecuada esta recidiva o persistencia se debe a la capacidad proliferativa del tejido paratiroideo independientemente de la cirugía realizada. Así, pueden encontrarse recurrencias a nivel del autoinjerto paratiroideo o del remanente que se deja en la PTST. Otras causas de la recidiva son la cirugía inadecuada y la presencia de paratiroides supernumerarias, presentes en hasta el 20-30% de los MEN 1 ⁽⁷⁶⁾. En nuestra experiencia, los factores pronósticos de la recidiva son el tiempo de seguimiento medio, la cirugía adecuada y la asociación de timentomía. Hemos observado que según pasan los años nuestras tasas de recidiva han

ido aumentando, así cuando el seguimiento medio era de 2,6 años (rango:1-14) (año 2004), la tasa de recidiva de nuestra serie era de 6,1 %; aumentando a un 18.5% cuando el seguimiento fue mayor (5.4 años), datos que apoyan lo dicho por otros autores.

La reintervención va orientada a extirpar el tejido patológico, evitando la hipocalcemia. Según Kivlen ⁽⁷²⁾ la cirugía se debe realizar en aquellos casos en que la hipercalcemia sea sintomática o sea necesaria para el control del síndrome Zollinger-Ellison ⁽¹¹⁸⁾. Deben realizarse pruebas diagnósticas (ecografía cervical, sestamibi, TAC y/o arteriografía con determinación selectiva de PTHi) con el fin de localizar el tejido patológico y así facilitar la cirugía ⁽²⁵²⁾. En los casos de reintervención si se ha demostrado útil el uso de la determinación de PTHi intraoperatoria ⁽⁸³⁾, al contrario de lo que ocurre en la primera intervención. Las reintervenciones del HPTP en el MEN 1 suelen tener éxito, con tasas de curación que entre 78% a 91%, aunque en la mayoría de sujetos existe una alta probabilidad de desarrollar HPTP recurrente a los 10 años de seguimiento, por lo cual hablar de curación puede ser erróneo y algunos autores definen el tratamiento del HPTP asociado a MEN 1 como “paliativo” ^(72, 76, 79, 87, 236).

Los **tumores neuroendocrinos duodenopancreáticos (TNEP)** aparecen en un 30-80% de los portadores y constituyen la principal causa de muerte debido a su potencial maligno. Suelen aparecer a una edad temprana, generalmente antes de los 40 años ^(17, 53, 90-92, 253, 254). Ello implica que el estudio clínico del MEN 1 orientado a diagnosticar las patologías pancreáticas se deben realizar en la segunda década de la vida, con el fin de diagnosticar precozmente estos tumores.

Los TNEP más frecuentes son los funcionantes (64%), caracterizados por la producción de hormonas dando lugar a un cuadro clínico característico. Los tumores funcionantes más frecuentes son el gastrinoma y el insulinoma. Más infrecuentes son los glucagonomas, VIPomas, GRFomas, y somatostatonomas ^(16, 180, 255, 256, 257). Los tumores no funcionantes se definen como aquellos tumores que carecen de secreción

hormonal o sólo segregan polipéptido pancreático, representan el 36% de los TNEP de los MEN 1 y suelen dar clínica secundaria a su crecimiento ^(176- 178, 258). Los tumores funcionantes a diferencia de los no funcionantes se suelen diagnosticar precozmente. Gracias a la hipersecreción hormonal que los caracteriza, su diagnóstico se puede realizar mediante pruebas analíticas y suele ser muy precoz. Por el contrario, el diagnóstico de los tumores no funcionantes suele ser mediante las técnicas de imagen, las cuales tienen sus limitaciones cuando el tamaño es pequeño. De ahí que si los estudios no son los correctos, el diagnóstico se realiza cuando los tumores son de mayor tamaño, aumentando así el riesgo de metástasis. La presencia de metástasis a distancia se ha relacionado en la mayoría de estudios con el tamaño del tumor, de tal forma que los tumores mayores de 2.5-3cm. tienen mayor probabilidad de presentar metástasis en el momento del diagnóstico ^(182, 183). Se ha relacionado con una mayor supervivencia el diagnóstico precoz del TNEP (edad temprana y tamaño de la lesión menor de 2.5 cm.) y la extirpación quirúrgica del TNEP. Esto se traduce en la necesidad de un programa de detección precoz de estos tipos de tumores en los pacientes portadores de mutación, para conseguir realizar un tratamiento precoz ^(182, 259).

Hasta el momento, no existe una relación clara entre el genotipo y fenotipo ⁽⁸⁹⁾. Algunos autores han identificado mutaciones localizadas en exones concretos, que se relacionan con tumores de comportamiento más agresivo. Así Kouvaraki et al ⁽¹⁸²⁾ encontraron que los sujetos con tumor duodenopancreáticos y mutaciones en el exon 2 presentaban mayor progresión de la enfermedad, si los comparaba con las demás mutaciones (60% vs 23%, $p < 0.03$). Bartsch et al. ⁽¹²⁶⁾ encontró que los pacientes con mutaciones en los exones 2, 9 y 10 presentaban mayor incidencia de tumores malignos (55% vs 10%, $p < 0.05$) y menor supervivencia (26 vs 92 meses) que en el resto de los exones. En base a estos descubrimientos, podría estar indicado realizar un seguimiento y tratamiento más agresivo en los sujetos con mutaciones en estos exones.

En general, independientemente de si los TNEP son funcionantes o no, el tratamiento de elección, en la mayoría de casos, es la cirugía, aunque sigue siendo discutido cuando realizarla y que técnica hacer, ello se debe a dos razones. En primer lugar se caracterizan por ser lesiones multifocales de pequeño tamaño, generalmente menores de 1 cm., y frecuentemente benignas; y en segundo lugar, suelen estar distribuidos por todo el tejido pancreático. Ello conlleva que al contrario de lo que ocurre con el cáncer medular en el síndrome MEN 2A, donde se puede realizar una tiroidectomía total consiguiendo tasas de curación del 100%; en los TNEP del MEN 1 no se puede hacer una cirugía profiláctica, ya que la pancreatometomía total tiene unas tasas elevadas de morbi-mortalidad ^(182, 260). Son diferentes las conductas aconsejadas por los diferentes autores. El más agresivo fue Skogseid ^(57, 58) que defendió realizar cirugía en aquellos casos de MEN 1 con TNEP si existía un aumento de los niveles de péptido pancreático, incluso en ausencia de lesión en las pruebas de imagen. Defiende esta actitud ya que en su experiencia en los pacientes que tenía elevados los valores séricos de al menos dos péptidos pancreáticos en la cirugía encontraban lesiones con un tamaño medio de 1.3 cm. ^(58, 261). Este autor aconseja realizar: ecografía intraoperatoria, pancreatometomía subtotal distal y enucleación de los tumores existentes en cabeza de páncreas y proceso uncinado. En los casos de gastrinoma se debe añadir una duodenotomía y exploración del duodeno. Thompson ^(123, 176, 255) recomienda la cirugía en los tumores no funcionantes mayores de 1 cm., aconsejando realizar una pancreatometomía subtotal distal (a nivel de la vena mesentérica superior), enucleación de lesiones localizadas en la cabeza y asocia la realización de una linfadenectomía regional, con exploración duodenal en los casos de gastrinoma.

El realizar una técnica u otra, puede verse influenciado por la localización y tamaño de las lesiones. Cuando la lesión está localizada en la cabeza pancreática y proceso uncinado, por su estrecha relación con los conductos pancreáticos, algunos autores recomiendan realizar una duodenopancreatometomía. Con esta técnica consiguen curar la mayor parte de los gastrinomas en el MEN 1, ya que se suelen encontrar en

duodeno, el problema es la elevada tasa de morbilidad que tiene esta técnica con respecto a la pancreatometomía distal ^(126, 165, 178).

La “National Comprehensive Cancer Network” (NCCN) aconseja la cirugía en la mayoría de los TNEP asociados a MEN1, ya sean funcionantes o no, la técnica recomendada es la descrita por Thompson. En casos de tumores grandes (mayores de 5 cm.) o tumores invasivos, al no poder ser enucleados, la NCCN aconseja realizar duodenopancreatometomía más linfadenectomía de ganglios peripancreáticos y periduodenales ⁽²⁶²⁾.

El tumor más frecuente es el **gastrinoma**, siendo el 50% malignos, en nuestra serie el 40% son malignos. Su localización más frecuente es duodenal 60-80%, aunque suele ser múltiple y asociarse a lesiones pancreáticas ⁽⁹³⁾. La cuarta parte de los gastrinomas tienen un comportamiento agresivo, con una supervivencia a los 10 años del 30%; el 75% restante suelen tener un crecimiento lento e indolente, con una supervivencia a los 10 años del 95% ^(95- 98, 105, 263).

La mortalidad está directamente relacionada con el crecimiento agresivo de los tumores ^(264, 265). Denominamos tumores no agresivos a aquellos que no crecen o su aumento es menor del 25% de su volumen inicial, independientemente de que tenga metástasis hepáticas o no. Por el contrario, los tumores con un comportamiento agresivo son aquellos que en un mes aumentan su tamaño en más de un 25% o aparecen nuevas lesiones ⁽⁹⁴⁾. En su evolución hasta un 70% de los casos presentan metástasis, siendo las más frecuentes ganglionares y hepáticas ^(94, 265). También pueden aparecer metástasis óseas ⁽²⁶⁶⁾.

Su localización es dificultosa ya que suelen ser de pequeño tamaño (<0,5 cm y multifocales) y las pruebas de imagen (TAC y RMN) suelen tener una sensibilidad muy baja para lesiones <1cm. A diferencia de los gastrinomas esporádicos, en el MEN 1

suelen ser duodenales (lesiones submucosas múltiples) ^(93, 99, 267, 268), por ello es de gran utilidad para su diagnóstico la ecoendoscopia. A pesar del desarrollo del TAC, la RMN y la ecoendoscopia, aun hay un número considerable de casos de hipergastrinemia dónde no se encuentra el tumor, en estos casos podría estar indicado realizar arteriografía selectiva y muestreo venoso selectivo determinando valores de gastrina basal y tras estímulo con calcio, con esta prueba podemos localizar lesiones hipervasculares y la zona del páncreas dónde se produce la hipersecreción.

Los factores de mal pronóstico del gastrinoma más importantes son el tamaño >4 cm. y la presencia de metástasis. También se definen como factores de mal pronóstico la elevación importante de la gastrina tras el ayuno ^(143, 269), la presencia de metástasis óseas y la localización del gastrinoma; así los tumores pancreáticos suelen de mayor tamaño y más agresivos que los duodenales ⁽²⁶⁶⁾.

La indicación quirúrgica está discutida debido a los buenos resultados del tratamiento médico y a que existen casos en los que sólo aparece una hipergastrinemia, sin localización del tumor (aproximadamente un 15% de los casos) ^(255, 270- 272). En general, la mayoría de autores aconsejan el tratamiento quirúrgico en el caso de tumores de 2.5 cm. o mayores, realizando: duodenotomía, pancreatectomía corporocaudal, enucleación de lesiones en cabeza de páncreas y linfadenectomía locorregional ^(119, 120, 122, 123, 254, 270, 271). Las tasas de curación en la mayoría de las series suelen ser bajas, entre un 10-25% ^(119, 125, 273- 275), aunque algunos autores presentan publicaciones con un 100% de curación ^(93, 255, 276). Estas diferencias se deben a que estos trabajos tienen un seguimiento corto en el que no incluyen el test de la secretina, que es el método más útil y sensible para detectar recurrencias en caso principalmente al han informado de curas ⁽¹³⁰⁾.

El segundo tumor más frecuente es el **insulinoma** (25%), suele aparecer a una edad temprana (alrededor de los 25 años) ⁽¹⁷⁹⁾. Típicamente, son tumores múltiples, de

pequeño tamaño y difícil localización. Suelen tener un comportamiento benigno, siendo excepcionalmente maligno.

Una vez realizado el diagnóstico del insulinoma mediante la sospecha clínica (triada de Whipple) y las pruebas de laboratorio (determinación de insulina sérica y péptido C y test de ayuno), debemos localizar el tumor para realizar seguidamente el la cirugía. La localización del tumor puede ser realizada por TAC, eco endoscopia, ecografía intraoperatoria. En caso de no localizarse con estas técnicas invasivas estaría indicado realizar una arteriografía y un muestreo venoso con determinación de insulina, ambas pruebas tienen una sensibilidad de un 85% y 78% respectivamente ^(151, 277, 278).

En todos los casos de insulinoma está indicado el tratamiento quirúrgico, se basa en la realización de una pancreatometomía corporocaudal y enucleación de lesiones en cabeza de páncreas, para la localización de las lesiones es útil la ecografía intraoperatoria ⁽¹³⁹⁾. Tras el tratamiento quirúrgico las tasas de recurrencia son más elevadas que en el caso de los insulinomas esporádicos ⁽²⁷⁹⁾, esto se debe a la capacidad proliferativa de todas las células pancreáticas en los casos de MEN 1. También hay que recordar que aunque no se da de forma frecuente en algunos casos de MEN 1 la hiperinsulinemia se puede deber a una nesidioblastosis que puede estar asociada o no a tumor. Esto puede hacer que aumenten en estos casos las tasas de recidiva tras la cirugía.

Los **tumores pancreáticos no funcionantes**, representan entre el 30-40% de los TNEP del MEN 1 ⁽¹⁸⁰⁾. La penetrancia es difícil de determinar debido a su evolución lenta e insidiosa que hace que en muchas ocasiones no sean diagnosticados ^(58, 179). Así, en series de autopsias realizadas a sujetos con MEN 1, más del 80% de los sujetos presentaban lesiones pancreáticas, que no habían sido diagnosticadas ⁽²⁶⁰⁾. La penetrancia aumenta de forma significativa con la edad, alcanzando el 34% a los 50 años ⁽¹⁸⁰⁾. En nuestra serie se describen tres tumores funcionantes (3.7%), pero cuando

ha aumentado el tiempo de seguimiento los pacientes portadores (1 año) el porcentaje de tumores no funcionantes se ha duplicado, siendo actualmente de 8.6%.

Cuando el diagnóstico es clínico generalmente se suele manifestar como una masa de gran tamaño dando cuadros inespecíficos de dolor abdominal y náuseas. Cuando el diagnóstico se realiza a través de las pruebas de imagen, suele ser asintomático. La prueba más sensible es el TAC abdominal, debiendo ser realizado cada dos años en todos los sujetos portadores de mutación y con pruebas bioquímicas normales ^(53, 104, 141).

Los TNEP no funcionantes presentan un índice de malignidad por encima del 50%⁽²⁸⁰⁾. En los diferentes estudios se han relacionado con una disminución de la supervivencia el tamaño del tumor (mayor de 3 cm.) y la presencia de metástasis hepáticas ^(261, 281).

Ante el diagnóstico de un TNEP no funcionante en la mayoría de casos está indicada la cirugía, aunque puede estar discutido cuando realizarla y que realizar ^(183, 282, 283). Hay autores que indican el tratamiento quirúrgico cuando el tumor tiene entre 2-3 cm. ⁽¹⁸³⁻¹⁸⁵⁾. La cirugía no está exenta de complicaciones, encontrando tasas de mortalidad que van desde el 3.8% al 17.6% ⁽²⁸⁵⁾, y tasas de morbilidad, asociada al déficit hormonal, que pueden oscilar entre un 25-80 % dependiendo de la extensión de la cirugía ⁽²⁸⁵⁻²⁸⁸⁾. Otros han recomendado extirpación quirúrgica precoz, cuando el tumor se localiza en las pruebas de imagen, o incluso antes, cuando hay un aumento de los valores de polipéptido pancreático ^(218, 281- 283, 286, 289). Esta actitud agresiva se basa en que hasta un 39% de las muertes en el MEN 1 se deben a la presencia de metástasis de TNEP y generalmente suelen aparecer a edades tempranas ⁽²¹⁹⁾. Además hasta un 33% de los TNEP menores de 1 cm. presentan metástasis hepáticas ⁽²⁸⁰⁾. Nuestro grupo, realiza la resección de los TNEP no funcionantes a partir de 2 cm.

En cuanto al tipo de cirugía, lo más importante es saber que el objetivo del tratamiento quirúrgico es prevenir la progresión de la enfermedad, evitando las recidivas (descritas en hasta un 40% tras la cirugía⁽²⁸⁶⁾) y reducir al mínimo las tasas de morbi-mortalidad. La enucleación reduce las complicaciones secundarias a la insuficiencia exocrina y endocrina pero al dejar un mayor remanente pancreático aumenta las tasas de recidiva. Las resecciones pancreáticas mayores previenen la aparición de tumores a largo plazo pero por el contrario, como es de esperar, aumentan las comorbilidades. Según la GET el tipo de cirugía debe ir orientada a conservar la máxima cantidad de tejido pancreático y dependerá del tamaño, número de lesiones y ubicación de las mismas (cabeza, cuerpo o cola de páncreas)^(126, 180).

Los **tumores hipofisarios** aparecen en un 10-60% de los portadores^(14, 15, 56, 91, 191, 205), siendo el más frecuente el prolactinoma. Los pacientes con MEN 1 pueden desarrollar otro tipo de tumores hipofisarios que dan lugar a la secreción excesiva de diferentes hormonas: hormona de crecimiento, similar a la insulina factor de crecimiento 1 (IGF-1)⁽²⁰⁵⁾, o corticotrophin (ACTH), que pueden causar la enfermedad de Cushing.

Generalmente, son microadenomas (menores de un cm.) y suelen responder al tratamiento médico^(191, 290). Pueden desarrollarse precozmente, a partir de los 5 años, siendo más agresivos cuando aparecen en sujetos jóvenes, tendiendo a invadir estructuras vecinas y con menor respuesta a los agentes terapéuticos. En raras ocasiones, es necesaria su exéresis que se suele realizar por vía transesfenoidal.

Los tumores carcinoides son poco frecuentes (2%). La localización más frecuente es tímica y bronquial, siendo más raros los gástricos. Los carcinoides bronquiales suelen tener un comportamiento benigno y son más frecuentes en mujeres, asociándose a tumores hipofisarios. Los carcinoides tímicos, por el contrario, son más frecuente en varones y presentan un comportamiento más agresivo⁽²³¹⁾.

Otras patologías asociadas al MEN1 son la patología adrenal y tiroidea. La afectación adrenal se suele caracterizar por ser una hiperplasia bilateral, no funcionantes; aunque también se han descrito casos de hiperaldosteronismo y feocromocitoma. En nuestra serie ambas patologías son poco frecuentes apareciendo en un 2.8% y 1.4%, respectivamente ^(58, 59, 210, 291, 292).

Los pacientes con MEN 1, presentan una reducción de la esperanza de vida de casi el 20% frente a los sujetos normales. La mortalidad del MEN 1 está relacionada con las neoplasias duodenopancreáticas que tienen comportamiento maligno y a las complicaciones secundarias al HPT muy evolucionado (isquemia coronaria). De tal forma que: el diagnóstico precoz del síndrome mediante el estudio genético y el posterior diagnóstico y tratamiento de las patologías del MEN 1 en fase iniciales, nos permite tasas de curación del 100%; igualando la esperanza de vida de los sujetos con MEN 1 a la de la población general.

CONCLUSIONES

VI.- CONCLUSIONES

1. En nuestra experiencia el criterio clínico con mayor rentabilidad para la realización del estudio genético para el diagnóstico de MEN 1 es paciente que cumplen criterios de MEN 1; es decir sujeto con dos o más tumores relacionados con el síndrome MEN 1 (paratiroides, hipófisis y páncreas) o sujeto con dos neoplasias de las anteriores y un familiar de primer grado con uno o más neoplasias.
2. Se han detectado en la Comunidad de Murcia, siete mutaciones distintas localizadas en el gen *menin* y responsables del síndrome en los sujetos portadores. A partir de los 15 sujetos índices se han detectado 67 portadores y 63 no portadores.
3. Tras el estudio de los microsatélites D11S956, PYGM.CA, D11S4113 se ha demostrado el origen común de las nueve familias con la mutación 1650delC-ter558 exon 10.
4. No encontramos asociación genotipo-fenotipo evidente. En nuestra muestra encontramos relación entre la mutación 1650insC exon 10 y la aparición de HPT asociado a carcinóide bronquial, relación descrita en algunos trabajos.
5. No encontramos relación entre la mutación del gen MEN 1 y la presentación y evolución de las diferentes patologías.

BIBLIOGRAFÍA

VII.- BIBLIOGRAFÍA

1. Thakker R V & Ponder BAJ Multiple endocrine neoplasia. *Clinical Endocrinology and Metabolis*. 1988; 1031-1068. Ed MC Sheppard. London: Balliere Tindall.
2. Thakker RV Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *Endocrinology*. 1995; 2815-2831. Eds LJ DeGroot, GK Besser, HG Burger, JL Jameson, DL Loriaux, JC Marshall, WD Odell, JT Potts & AH Rubinstein. Philadelphia: WB Saunders. MC Sheppard. London: Balliere Tindall.
3. Marx SJ Multiple endocrine neoplasia type 1. *In Genetic Basis of Human Cancer*. 1998; 489-506. Eds B Vogelstein & KW Kinzler. New York: McGraw Hill.
4. Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia-syndromes of the twentieth century. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998; 83: 2617-2620.
5. Erdheim J. Zur normalen und pathologischen Histologie der Glandula thyreoidea, parathyreoidea und Hypophysis. *Beitr Pathol Anat* 1903; 33:158-236.
6. Davidoff, L. M. and Cushing, H. "Studies in Acromegaly - VI. The Disturbances of Carbohydrate Metabolism", *Arch Intern Med*. 1927; 39: 751-779.
7. Lloyd, Putnam C. A case of hypophyseal tumor with associated tumor-like enlargement of the parathyroids and islands of Langerhans. *Bull. Johns Hopkins Hosp*. 1929; 45:1,
8. Wermer P. Genetic aspects of adenomatosis of endocrine glands. *Am J Med* 1954; 16: 363-371.

9. Zollinger RM & Ellison EH. Primary peptic ulcerations of the jejunum associated with islet cell tumours of the pancreas. *Ann Surg.* 1955;142: 709-728.
10. P.Wermer. Genetic aspect of adenomatosis of endocrine glands. *Am J Med.* 1954; 16: 363-371.
11. Thakker RV. Endocrine tumor syndromes. 2006 In: DeGroot LJ, Jameson JL, editors. *Endocrinology.* Philadelphia: Elsevier Saunders. p 3509–3531)
12. Calender A, Giraud S, Cougard P, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 in France: clinical and genetic studies. *J Intern Med* 1995; 238: 263–268.
13. Skogseid, B., Rastad, J. & Oberg, K. Multiple endocrine neoplasia type 1. Clinical features and screening. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1994; 23: 1-18
14. Trump D, Farren B, Wooding C, et al. Clinical studies of multiple endocrine neoplasia type 1(MEN1). *QJM* 1996; 89: 653–669.;
15. Marx S, Spiegel AM, Skarulis MC, Doppman JL, Collins FS, Liotta LA. Multiple endocrine neoplasia type 1: clinical and genetic topics. *Ann Intern Med.* 1998; 129: 484–494.
16. Gibril F, Schumann M, Pace A, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 and Zollinger-Ellison syndrome: a prospective study of 107 cases and comparison with 1009 cases from the literature. *Medicine (Baltimore)* 2004; 83: 43– 83.
17. Brandi ML, Marx SJ, Aurbach GD, Fitzpatrick LA. Familial multiple endocrine neoplasia type I: a new look at pathophysiology. *Endocr Rev* 1987; 8: 391–405
18. Burrow, G.N., Wortzman, G., Rewcastle, N.B., Holgate, R.C. & Kovacs, K. Microadenomas of the pituitary and abnormal sellar tomograms in an unselected autopsy series. *N Engl J Med.* 1981; 304: 156-158.

19. Sorva, A., Valvanne, J. & Tilvis, R.S. Serum ionised calcium and the prevalence of primary hyperparathyroidism in age cohorts of 75, 80 and 85 years. *J Intern Med.* 1992; 231: 309-312.
20. Vanderpump, M.P., French, J.M., Appleton, D., Tunbridge, W.M. & Kendall-Taylor, P. The prevalence of hyperprolactinaemia and association with markers of autoimmune thyroid disease in survivors of the Whickman Survey cohort. *Clin Endocrinol.* 1998; 48: 39-44.
21. Knudson AG. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. . *Proc Natl Acad Sci USA.* 1971; 68: 820-823.
22. Knudson AG. Antioncogenes and human cancer. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1993; 90: 10914-10921.
23. Pannett AA, Thakker RV. Somatic mutations in MEN type 1 tumors, consistent with the Knudson “two-hit” hypothesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 4371–4374.
24. Larsson C, Skogseid B, Oberg K, Nakamura Y, Nordenskjold M. Multiple endocrine neoplasia type 1 gene maps to chromosome 11 and is lost in insulinoma. *Nature.* 1988; 332: 85–87.
25. Friedman E, Sakaguchi K, Bale AE, et al. Clonality of parathyroid tumors in familial multiple endocrine neoplasia type 1. *N Engl J Med.* 1989; 321: 213–218.
26. Thakker RV, Bouloux P, Wooding C, et al. Association of parathyroid tumors in multiple endocrine neoplasia type 1 with loss of alleles on chromosome 11. *N Engl J Med.* 1989; 321: 218–224.
27. Chandrasekharappa SC, Guru SC, Manickam P, et al. Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia-type 1. *Science* 1997; 276: 404-407.
28. Debelenko LV, Emmert-Buck MR, Manickam P, et al. Haplotype analysis defines a minimal interval for the multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) gene. *Cancer Research* 1997; 57: 1039-1042.

29. Guru SC, Goldsmith PK, Burns AL, et al. Menin, the product of the MEN1 gene, is a nuclear protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 1630–1634.
30. Knudson, A.G.: Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1977; 68: 820.
31. Agarwal SK, Kennedy PA, Scacheri PC, et al. Menin molecular interactions: insights into normal functions and tumorigenesis. *Horm Metab Res.* 2005; 37: 369–374.
32. Agarwal SK, Guru SC, Heppner C, et al. Menin interacts with the AP1 transcription factor JunD and represses JunD-activated transcription. *Cell.* 1999. 96: 143–152.
33. Bassett JH, Forbes SA, Pannett AA, et al. Characterization of mutations in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Am J Hum Genet.* 1998; 62: 232–244.
34. Teh BT, Kytola S, Farnebo F, et al. Mutation analysis of the MEN1 gene in multiple endocrine neoplasia type 1, familial acromegaly and familial isolated hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83: 2621–2626.
35. Hirai SI, Ryseck RP, Mehta F, Bravo R & Yaniv M. Characterization of JunD: a new member of the jun protooncogene family. *EMBO Journal* 1989; 8: 1433–1439.
36. Pannett AAJ & Thakker RV. Meta-analysis of 31 studies reporting 344 mutations in the multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) gene. *Journal of Bone and Mineral Research.* 1999; 14: 5321
37. Mutch MG, Dilley WG, Sanjurjo F, et al. Germline mutations in the multiple endocrine neoplasia type 1 gene: Evidence for frequent splicing defects. *Hum Mutat.* 1999; 13: 175–185

38. Agarwal SK, Kester MB, Debelenko LV, et al. Germline mutations of the MEN1 gene in familial multiple endocrine neoplasia type 1 and related states. *Hum Mol Genet.* 1997; 7: 1169–1175
39. Heppner C, Kester MB, Agarwal SK, et al. Somatic mutation of the MEN1 gene in parathyroid tumors. *Nat Genet.* 1997; 16: 375–378.
40. Poncin, J., Abs, R., Velkeniers, B., Bonduelle, M., et al. Mutation analysis of the MEN1 gene in Belgian patients with multiple endocrine neoplasia type 1 and related diseases. *Hum Mutat.* 1999; 13: 54-60.
41. Pannett AA, Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1. *Endocr Relat Cancer.* 1999; 6: 449–473
42. Lemmens I, van de Ven WJ, Kas K, et al. Identification of the multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) gene. The European Consortium on MEN1. *Hum Mol Genet.* 1997; 6:1177– 83.
43. Giraud S, Zhang CX, Serova-Sinilnikova O, et al. Germ-line mutation analysis in patients with multiple endocrine neoplasia type 1 and related disorders. *Am J Hum Genet.* 1998; 63: 455–467.
44. Vortmeyer AO, Böni R, Vortmeyer AO, Böni R, Pak E, Pack S & Zhuang Z. Multiple endocrine neoplasia type 1 alterations in MEN1-associated and sporadic lipomas. *J Natl Cancer Inst.* 1998; 90: 398-399.
45. Boni R, Vortmeyer AO, Pack S, et al. Somatic mutations of the MEN1 tumor suppressor gene detected in sporadic angiofibromas. *J Invest Dermatol.* 1998; 111: 539-540.
46. Prezant TR, Levine J & Melmed S. Molecular characterization of the Men 1 tumor suppressor gene in sporadic pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83: 1388-1391.
47. Debelenko LV, Brambilla E, Agarwal SK, et al. Identification of MEN1 gene mutations in sporadic carcinoid tumors of the lung. *Hum Mol Genet.* 1997; 6: 2285-2290

48. Zhuang Z, Vortmeyer AO, Pack S, et al. Somatic mutations of the MEN1 tumor suppressor gene in sporadic gastrinomas and insulinomas. *Cancer Res.* 1997; 57: 4682-4686.
49. Zhuang Z, Ezzat SZ, Vortmeyer AO, et al. Mutations of the MEN1 tumor suppressor gene in pituitary tumors. *Cancer Res.* 1997; 57: 5446-5451.
50. Carling T, Correea P, Hessman O, et al. Parathyroid MEN1 gene mutations in relation to clinical characteristics of non-familial primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83: 2951-2954.
51. Hessman O, Lindberg D, Skogseid B, et al. Mutation of the multiple endocrine neoplasia type 1 gene in nonfamilial, malignant tumors of the endocrine pancreas. *Cancer Res.* 1998; 58: 377-379.
52. Gortz B, Roth J, Speel EJM, et al. MEN1 gene mutation analysis of sporadic adrenocortical lesions. *I J Cancer.* 1999; 80: 373-379.
53. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 5658-5671.
54. Cougard, P., Calender, A., Proye, C., et al. L'hyperparathyroïdie, signal privilegie du depistage des neoplasies endocriniennes multiples de type 1 (NEM1). *Rev. Fr. Endocrinol. Clin.* 1995; 36:360,
55. Benson L, Ljunghall S, Akerstrom G, Oberg K. Hyperparathyroidism presenting as the first lesion in multiple endocrine neoplasia type 1. *Am J Med.* 1987; 82: 731-737.;
56. Marx SJ Multiple endocrine neoplasia type 1. 2001. In: Scriver CR Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*, 8th Ed. New York: McGraw-Hill; 943-966;
57. Skogseid BS, Eriksson B, Lundqvist G, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1: A 10-year prospective screening study in four kindreds. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991; 73: 281-287.

58. Skogseid B, Oberg K, Eriksson B, et al. Surgery for asymptomatic pancreatic lesion in multiple endocrine neoplasia type I. *World J Surg.* 1996; 20: 872–873.
59. Skarulis MC. Clinical expressions of multiple endocrine neoplasia type 1 at the National Institutes of Health. *Ann Intern Med.* 1998; 129: 484–494.
60. Skogseid B, Oberg K. Experience with multiple endocrine neoplasia type 1 screening. *J Intern Med* 1995; 238: 255–261.
61. Burgess JR, David R, Greenaway TM, Parameswaran V, Shepherd JJ. Osteoporosis in multiple endocrine neoplasia type 1. *Arch Surg* 1999; 134: 1119–1123;
62. Hedback, G., Tissel, L.E., Bengtsson, B.A., Hedman, I., Oden, A.: Premature death in patients operated on for primary hyperparathyroidism. *World. J. Surg.* 1990; 14: 829.
63. De Feo ML, Colagrande S, Biagini C, et al. Parathyroid glands: combination of (99m)Tc MIBI scintigraphy and US for demonstration of parathyroid glands and nodules. *Radiology.* 2000; 214: 393–402.
64. Doherty GM, Lairmore T, Moley JF, et al.: MEN-1 parathyroid adenoma development over time. *World J Surg.* 2004; 28 (11): 1139-42.
65. Skogseid B, Doherty GM. Multiple endocrine neoplasia type 1: clinical and genetic features. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999; 31(suppl 2): 131-4.
66. Kraimps J-L, Duh Q-Y, Demeure M, Clark OH. Hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia syndrome. *Surgery.* 1992; 112: 1080-8.
67. Marx SJ, Menczel J, Campbell G, Aurbach GD, Spiegel AM, Norton JA. Heterogeneous size of the parathyroid glands in familial multiple endocrine neoplasia type 1. *Clin Endocrinol.* 1991; 35: 521-6.
68. Harach HR., Jasani B. Parathyroid hyperplasia in multiple endocrine neoplasia type 1: a pathological and immunohistochemical reappraisal. *Histopathology.* 1992; 20: 305-13.

69. Oberg K., Skogseid B., Ericksson N. Multiple endocrine neoplasia type I. *Acta Oncol.* 1989; 28: 383-7.
70. Goudet P., Cougard P., Verge's B, et al. Hyperparathyroidism in Multiple Endocrine Neoplasia Type I: Surgical Trends and Results of a 256-Patient Series from Groupe d'Etude des Ne'oplasies Endocriniennes Multiples Study Group *World J. Surg.* 2001; 25: 886-890.
71. Bilezikian JP, Potts JT, Fuleihan EH, et al. Summary statement from a Workshop on Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: a Perspective for the 21st Century. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:5353-61.
72. Kivlen MH., Bartlett DL., Libutti SK., et al. Reoperation for hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 1. *Surgery.* 2001; 130 (6); 991-998.
73. Hubbard JG, Sebag F, Maweja S, Henry JF. Subtotal parathyroidectomy as an adequate treatment for primary hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 1. *Arch Surg.* 2006;141(3):235-9.
74. Sheperd J. The natural history of multiple endocrine neoplasia type 1: highly uncommon or highly unrecognized? *Arch. Surg.* 1991; 126: 935.
75. Dotzenrath C, Cupisti K, Goretzki PE, et al. Long-term biochemical results after operative treatment of primary hyperparathyroidism associated with multiple endocrine neoplasia types I and IIa: is a more or less extended operation essential? *Eur J Surg.* 2001; 167: 173-8.
76. Hellman P, Skogseid B, Oberg K, Juhlin C, Akerstrom G, Rastad J. Primary and reoperative parathyroid operations in hyperparathyroidism of multiple endocrine neoplasia type 1. *Surgery* 1998; 124: 993-999.
77. Wells SA Jr, Ellis GJ, Gunnells JC, Schneider AB, Sherwood LM. Parathyroid autotransplantation in primary parathyroid hyperplasia. *N Engl J Med.* 1976; 295: 57-62.

78. Herfarth KK, Bartsch D, Doherty GM, et al. Surgical management of hyperparathyroidism in patients with multiple endocrine neoplasia type 2A. *Surgery*. 1996; 120: 966-74.
79. Hellman P., Skogseid B., Juhlin C., Akerstrom G., Rastad., J. Findings and long-term results of parathyroid surgery in multiple endocrine neoplasia type 1. *World. J. Surg.* 1992; 16: 718- 723.
80. Arnalsteen LC, Alesina PF, Quiereux JL, et al. Long-term results of less than total parathyroidectomy for hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 1. *Surgery*. 2002; 132: 1119-1125.
81. Akerstrom G, Malmaeus J, Bergstrom R. Surgical anatomy of human parathyroid glands. *Surgery*. 1984; 95: 14-21.
82. Rizzoli R., Green J., Marx SJ. Primary hyperparathyroidism in familial multiple endocrine neoplasia type I: long-term follow-up of serum calcium levels after parathyroidectomy. *Am J Med*. 1985; 78: 467-74.
83. Tonelli F., Spini S., Tommasi M., et al. Intraoperative parathormone measurement in patients with multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome and hyperparathyroidism. *World J Surg*. 2000; 24: 556-563.
84. Weber CJ., Ritchie JC. Retrospective analysis of sequential changes in serum intact parathyroid hormone levels during conventional parathyroid exploration. *Surgery*. 1999; 126: 1139-1143.
85. Clerici T, Brandle M, Lange J, Doherty GM, Gauger PG. Impact of intraoperative parathyroid hormone monitoring on the prediction of multiglandular parathyroid disease. *World J Surg*. 2004; 28: 187-192.
86. Dackiw APB, Sussman JJ, Fritsche HA, et al. Relative contributions of technetium Tc 99m sestamibi scintigraphy, intraoperative gamma probe detection, and the rapid parathyroid hormone assay to the surgical management of hyperparathyroidism. *Arch Surg*. 2000; 135: 550-555.

87. O’Riordain DS, O’Brien T, Grant CS, Weaver A, Gharib H, van Heerden JA. Surgical management of primary hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 1 and 2. *Surgery* 1993; 114: 1031-1039.
88. Shepherd JJ., Burgess JR., Greenaway TM., Ware R. Preoperative sestamibi scanning and surgical findings at bilateral, unilateral, or minimal reoperation for recurrent hyperparathyroidism after subtotal parathyroidectomy in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Arch Surg.* 2000; 135: 844-848.
89. Ki Wong F., Burgess F., Nordenskjold M., et al. Multiple endocrine neoplasia type 1. *Semin Cancer Biol.* 2000; 10: 299–312.
90. Burgess JR., Greenaway TM., Shepherd JJ. Expression of the MEN1 gene in a large kindred with multiple endocrine neoplasia type 1. *J Intern Med* 1998; 243: 465–470
91. Carty SE., Helm AK., Amico JA., et al. The variable penetrance and spectrum of manifestations of multiple endocrine neoplasia type 1. *Surgery.* 1998; 124: 1106–1114.
92. Dean PG., van Heerden JA., Farley DR., et al. Are patients with multiple endocrine neoplasia type 1 prone to premature death?. *World J Surg.* 2000; 24: 1437–1441.
93. Pipeleers-Marichal M., Somers G., Willems G., et al. Gastrinomas in the duodenum of patients with multiple endocrine neoplasia type 1 and the Zollinger-Ellison syndrome. *N Engl J Med* 1990; 322: 723–727.
94. Gibril F., Venzon DJ., Ojeaburu JV. et al. Prospective study of the natural history of gastrinoma in patients with MEN1: Definition of an aggressive and a nonaggressive form. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5282–5293..
95. Yu F., Venzon DJ., Serrano J., et al. Prospective study of the clinical course, prognostic factors and survival in patients with longstanding Zollinger-Ellison syndrome. *J Clin Oncol.* 1999; 17: 615–630.

96. Stabile BE., Passaro Jr. Benign and malignant gastrinoma. *Am J Surg.* 1985; 49:144–150.
97. Zollinger RM. Gastrinoma: factors influencing prognosis. *Surgery.* 1985; 97: 49–54
98. Weber HC., Venzon DJ., Lin JT., et al. Determinants of metastatic rate and survival in patients with Zollinger-Ellison syndrome: a prospective long-term study. *Gastroenterology.* 1995; 108: 1637–1649 .
99. Thompson NW, Vinik AI & Eckhauser FE. Microgastrinomas of the duodenum. *Ann Surg.* 1989; 209: 396–404.
100. Mignon M, Lamorthe B, Cadiot G. Zollinger-Ellison syndrome. *Rev Prat.* 1994 Jun 15;44(12):1620-8.
101. Benya RV., Metz DC., Venzon DJ., Fishbeyn VA., Strader DB., Orbuch M., Jensen RT. Zollinger-Ellison syndrome can be the initial endocrine manifestation in patients with multiple endocrine neoplasia-type 1. *Am J Med.* 1994; 97: 436–444.
102. Jensen RT., Gardner JD. Gastrinoma. 1993. In: Go VLW, DiMagno EP, Gardner JD, Lebenthal E, Reber HA, Scheele GA, eds. *The pancreas: biology, pathobiology, and disease.* 2nd ed. New York: Raven Press, 931-78.
103. Ellison EH., Wilson SD. The Zollinger-Ellison syndrome: re-appraisal and evaluation of 260 registered cases. *Ann Surg.* 1964; 160: 512-30.
104. Cadiot G., Lebtahi R., Sarda L., et al. Preoperative detection of duodenal gastrinomas and peripancreatic lymph nodes by somatostatin receptor scintigraphy. Groupe D'etude Du Syndrome De Zollinger-Ellison. *Gastroenterology.* 1996; 111(4): 845-54.
105. Vasen HF, Lamers CBH, Lips CJM: Screening for the multiple endocrine neoplasia syndrome type 1. *Arch Int Med* 1989;149: 2717–2722.
106. Skogseid BS, Oberg K, Benson L, et al. A standardized meal stimulation test of the endocrine pancreas for early detection of pancreatic endocrine

- tumors in multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome: Five years experience. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987; 64: 1233–1240.
107. Olson JA., Debenedetti M., Wells SA., et al. Islet cell neoplasia in multiple endocrine neoplasia, type 1: Development of a provocative screening test. *Surgical Forum.* 1996; 47: 170–173.
108. Frucht H., Howard JM., Slaff JL., et al. Secretin and calcium provocative tests in the Zollinger-Ellison syndrome: a prospective study. *Ann Intern Med.* 1989; 111: 713–722.
109. Metz DC., Pisegna JR., Fishbeyn VA., Benya RV., Jensen RT. Control of gastric acid hypersecretion in the management of patients with Zollinger-Ellison syndrome. *World J Surg.* 1993; 17: 468–480.
110. Pisegna JR, Norton JA, Slimak GG, Metz DC, Maton PN, Jensen RT. Effects of curative resection on gastric secretory function and antisecretory drug requirement in the Zollinger-Ellison syndrome. *Gastroenterology.* 1992; 102: 767–778.
111. Orbuch M, Doppman JL, Strader DB, et al. Imaging for pancreatic endocrine tumor localization: recent advances. 1995 In: Mignon M, Jensen RT, eds. *Endocrine tumors of the pancreas: recent advances in research and management.* Basel: Karger; 268–281.
112. Sugg SL, Norton JA, Fraker DL, et al. A prospective study of intraoperative methods to diagnose and resect duodenal gastrinomas. *Ann Surg* 1993; 218: 138-44.
113. Gauger P. G., Scheiman J. M., Wamsteker E.-J., et al. Role of endoscopic ultrasonography in screening and treatment of pancreatic endocrine tumours in asymptomatic patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Br J Surg.* 2003; 90(6): 748-754.
114. Yim JH, Siegel BA, DeBenedetti MK, et al.: Prospective study of the utility of somatostatin receptor scintigraphy in the evaluation of patients with multiple endocrine neoplasia type I. *Surgery.* 1998; 124: 1037–1042.

115. Meko JB, Doherty GM, Siegel BA, et al. Evaluation of somatostatin-receptor scintigraphy for detecting neuroendocrine tumors. *Surgery* 1996; 20: 975–984.
116. Gibril F, Reynolds JC, Doppman JL, et al. Somatostatin receptor scintigraphy: its sensitivity compared with that of other imaging methods in detecting primary and metastatic gastrinomas: a prospective study. *Ann Intern Med.* 1996; 125: 26-34.
117. Mignon M, Cadiot G, Marmuse JP, Lewin MJ. Yale J. Is gastrinoma a medical disease? *Biol Med.* 1996 May-Jun; 69(3): 289-300.
118. Norton JA, Cornelius MJ, Doppman JL, et al: Effect of parathyroidectomy in patients with hyperparathyroidism, Zollinger-Ellison syndrome, and multiple endocrine neoplasia type I: a prospective study. *Surgery.* 1987; 102: 958–966
119. Norton JA, Fraker DL, Alexander HR, et al. Surgery to cure the Zollinger-Ellison syndrome. *N Engl J Med.* 1999;341: 635–644.
120. Norton JA. Surgical treatment and prognosis of gastrinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2005; 19 (5): 799–805.
121. Thompson NW. The surgical management of hyperparathyroidism and endocrine disease of the pancreas in the multiple endocrine neoplasia type 1 patient. *J Intern Med.* 1995; 238: 269-80.
122. Gauger PG, Thompson NW. Early surgical intervention and strategy in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metabol.* 2001; 5: 213-23.
123. Thompson NW. Management of pancreatic endocrine tumors in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Surg Oncol Clin N Am* 1998; 7: 881-91.
124. Mignon M, Cadiot G. Natural history of gastrinoma: lessons from the past. *Ital J Gastroenterol Hepatol.* 1999 Oct; 31 (2): S98-103.

125. Norton JA: Neuroendocrine tumors of the pancreas and duodenum [Review]. *Curr Prob Surg.* 1994; 31: 77–156.
126. Bartsch DK, Langer P, Wild A et al. Pancreaticoduodenal endocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1. Surgery or surveillance? *Surgery.* 2000; 128: 958–966.
127. Stadil F, Treatment of gastrinomas with pancreaticoduodenectomy. 1995 In Mignon M & Jensen RT (eds.) *Endocrine tumors of the pancreas: recent advances in research and management Series: frontiers in gastrointestinal research.* Basel, Switzerland: S. Karger, , pp. 333–341.
128. Declore R & Friesen SR. Role of pancreaticoduodenectomy in the management of primary duodenal wall gastrinomas in patients with Zollinger–Ellison syndrome. *Surgery.* 1992; 112: 1016–1022.
129. Imamura M, Kanda M, Takahashi K et al. Clinicopathological characteristics of duodenal microgastrinomas. *World J Surg.* 1992; 16: 703–709.
130. Fishbeyn VA, Norton JA, Benya RV et al. Assessment and prediction of long-term cure in patients with Zollinger–Ellison syndrome: the best approach. *Ann Intern Med.* 1993; 119: 199–206.
131. Service FJ. Hypoglycemic disorders. *New Engl J Med.* 1995; 332: 1144–1152.
132. Laroche GP, Ferris DO & Priestley JT. Hyperinsulinism. *Arch Surg.* 1968; 96: 765–772.
133. Stefanini P, Carboni M & Patrassi N. Beta-islet cell tumors of the pancreas: results of a study on 1067 cases. *Surgery.* 1974; 75: 597–609.
134. Whipple AO & Franz VK. Adenoma of islet cells with hyperinsulinism. *Am Surg.* 1935; 101: 1299–1335.
135. Clive S. Grant M Insulinoma D **Best Practice & Res Clin Gastroenterol.* 2005; 19 (5): 783–798.

136. Van Heerden JA & Edis AJ. Insulinoma: diagnosis and management. *Surg Rounds*. 1980; 42–51.
137. MartínezG, Roldán E, Hawkins F. Insulinoma Estudio clínico y terapéutico. 2004. In: Tebar and Rodríguez. Neoplasias endocrinas Múltiples. EDIKAMED. P80-88.
138. Kaplan EL. Insulinoma-Surgical and diagnostic approach. 1998. In: van Heerden JA (ed), *Common Problems in Endocrine Surgery* . Chicago, Year Book Medical, p272.
139. Doherty GM, Doppman JL, Shower TH, et al. Results of a prospective strategy to diagnose, localize and resect insulinoma. *Surgery*. 1991; 17:427.
140. Ardengh JC, Rosenbaum P, Ganc AJ et al. Role of EUS in the preoperative localization of insulinoma compared with spiral CT. *Gastrointest Endosc* 2000; 51: 552.
141. Roche T, Lightdale CJ & Botet JF. Localization of pancreatic endocrine tumors by endoscopic ultrasonography. *New Engl J Med*. 1992; 326: 1721–1726.
142. Zimmer T, Stoßel U, Bänder M et al. Endoscopic ultrasonography and somatostatin receptor scintigraphy in the preoperative localisation of insulinomas and gastrinomas. *Gut*. 1996; 39: 562–568.
143. Sheppard BC, Norton JA, Doppman JL, et al. Management of islet cell tumors in patients with multiple endocrine neoplasia: A prospective study: *Surgery*. 1989; 106: 1108.
144. Hashimoto L & Walsh R. Preoperative localization of insulinoma is not necessary. *J Am Coll Surg*. 1999; 189(4): 368–373.
145. Angelini L, Bezzi M, Tucci G et al. The ultrasonic detection of insulinomas during surgical exploration of the pancreas. *World J Surg*. 1987; 11: 642–647.

146. Bottger TC, Junginger T. Is preoperative radiographic localization of islet cell tumors in patients with insulinoma necessary? *World J Surg.* 1993; 186.
147. Fidler J, Fletcher J, Reading C et al. Preoperative detection of pancreatic insulinomas on multiphasic helical CT. *AJR.* 2003; 181(3): 775–780.
148. Semelka RC, Cumming MJ, Shoenut JP, et al. Islet cell tumors: comparison of dynamic contrast-enhanced CT and MR imaging with dynamic gadolinium enhancement and fat supresión. *Radiology* 1993; 186: 799.
149. Pavone P, Mitchell DG, Leonetti F et al. Pancreatic beta cell tumors: MRI. *J Comput Assit Tomogr.* 1993; 17: 403.
150. Doppman JL, Chang R & Fraker DL. Localization of insulinomas to regions of the pancreas by intra-arterial stimulation with calcium. *Ann Intern Med.* 1995; 123: 269.
151. Cohen MS, Picus D, Lairmore TC, et al: Prospective study of provocative angiograms to localize functional islet cell tumors of the pancreas. *Surgery.* 1997; 122: 1091–1100.
152. Fulton RE, Sheedy PT & McIlrath DC. Preoperative angiographic localization of insulin-producing tumors of the pancreas. *Am J Roentgenol.* 1975; 123: 367–377.
153. Dunnick NR, Long JA & Krudy A. Localizing insulinomas with combined radiographic methods. *Am J Roentgeno.* 1980; 135: 747–752.
154. NortonJA, ShawkerTH, DoppmanJL et al. Localization and surgical treatment of occult insulinomas. *Ann Surg.* 1990; 212: 615–620.
155. Demeure MJ, Klonoff DC, Karam JH et al. Insulinomas associated with multiple endocrine neoplasia type I: the need for a different surgical approach. *Surgery.* 1991; 110: 998–1005.
156. Proye C, Pattou F, Carnaille B, et al. Intraoperative insulin management during surgical management of insulinomas. *World J Surg.* 1998; 22: 1218.

157. Modlin IM, Lewis JJ, Ahlman H, et al. Management of unresectable malignant endocrine tumors of the pancreas. *Surg Gynecol Obstet.* 1993; 176: 507.
158. Goode PN, Fardon JR, Anderson J. Diaxoxide in the management of patients with insulinoma. *World J Surg.* 1986; 10: 586.
159. Gill GV, Rauf O, MacFarlane IA. Diaxoxide treatment for insulinoma: A national UK survey. *Postgrad Med J.* 1997; 73: 640.
160. Fajans SS, Floyd JCJ & Thiffault CA. Further studies on diazoxide suppression of insulin release from abnormal and normal islet tissue in man. *Ann NY Acad Sci.* 1968; 150: 261–280.
161. Ulbrecht JS, Schmeltz R & Aarons JH. Insulinoma in a 94-year-old woman: long-term therapy with verapamil. *Diabetes Care.* 1986; 9: 186–188.
162. De Marinis L & Barbarino A. Calcium antagonists and hormone release. I. Effects of verapamil on insulin release in normal subjects and patients with islet-cell tumor. *Metabolism.* 1980; 29: 599–604.
163. Maton PN. Use of octreotide acetate for the control of symptoms in patients with islet cell tumors. *World J Surg.* 1993; 73: 640.
164. Bassett JHD, Williamson C, Pang J, et al. Glucagonomas in multiple endocrine neoplasia type 1. *J Endocrinol.* 1997; 152: P68.
165. Lévy-Bohbot N, Merle C, Goudet P, et al. Groupe des Tumeurs Endocrines. Prevalence, characteristics and prognosis of MEN 1-associated glucagonomas, VIPomas, and somatostatinomas: study from the GTE (Groupe des Tumeurs Endocrines) registry. *Gastroenterol Clin Biol.* 2004 Nov; 28(11): 1075-81.
166. Chastain MA. The glucagonoma síndrome: a review of its features and discusion of new perpectives. *Am J Med Sc.i* 2001; 321: 306-320.

167. Wermes RA, Fatourehchi V, Wynne AG, et al. The glucagonoma syndrome: clinical and pathological features in 21 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1996; 75: 53.
168. Lipp RW, Schnedl WJ, Stauber R, Ranner G, Leb G, Krejs GJ. Scintigraphic long-term follow-up of a patient with metastatic glucagonoma. *Am J Gastroenterol*. 2000; 95: 1818-1820.
169. Gutiérrez V, Cobo M, Olea D, García J, Ramírez C, Bautista D, Alcalde J. Glucagonoma with two pancreatic masses and pulmonary metastases as debut of MEN-1. *Clin Transl Oncol*. 2007 Oct; 9(10): 674-7.
170. Alvarez Fernandez Represa J, Fernandez Rodriguez D, Pérez Contin MJ, Peña ML, Martínez-Sarmiento J, Carreras JL, Mayol Martínez J. Pancreatic glucagonoma: detection by positron emission tomography. *Eur J Surg*. 2000; 166: 175-176.
171. Krausz Y, Bar-Ziv J, de Jong RB, Ish-Shalom S, Chisin R, Shibley N, Glaser B. Somatostatin-receptor scintigraphy in the management of gastroenteropancreatic tumors. *Am J Gastroenterol*. 1998 Jan; 93(1): 66-70.
172. Akerström G, Hellman P. Surgery on neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2007 Mar; 21(1): 87-109.
173. Maton PN. The use of the long-acting somatostatin analogue, octeotide acetate, in patients with islet cell tumors. *Gastroenterol Clin North Am*. 1989; 18: 897.
174. Berković MC, Altabas V, Herman D, Hrabar D, Goldoni V, Vizner B, Zjacić-Rotkvić V. A single-centre experience with octreotide in the treatment of different hypersecretory syndromes in patients with functional gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Coll Antropol*. 2007 Jun; 31(2): 531-4.
175. Bellows CH, Chaque S, Jaffe B. Pancreatic polypeptide islet cell tumor: case report and review of the literature. *J Gastrointest Surg*. 1998; 2: 526-532.

176. Thompson NW. Multiple endocrine neoplasia type 1: surgical therapy. *Cancer Treat Res.* 1997; 89: 407–419.
177. Grama D, Skogseid B, Wilander E, et al. Pancreatic tumors in multiple endocrine neoplasia type 1: clinical presentation and surgical treatment. *World J Surg.* 1992; 16: 611–619.
178. Tonelli F, Fratini G, Falchetti A, et al. Surgery for gastroenteropancreatic tumours in multiple endocrine neoplasia type 1: review and personal experience. *J Intern Med.* 2005; 257: 38–49.
179. Skogseid B, Rastad J, Akerstrom G. Pancreatic endocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1. 2001 In: Doherty GM, Skogseid B, eds. *Surgical Endocrinology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 511–524.
180. Triponez F., Dosseh D., Goudet P., et al. Epidemiology data on 108 MEN 1 patients from the GTE with isolated nonfunctioning tumors of the pancreas. *Ann Surg.* 2006; 243,(2): 265- 72.
181. Rosch T, Lightdale CJ, Botet JF, et al. Localization of pancreatic endocrine tumors by endoscopic ultrasonography. *N Engl J Med.* 1992; 326: 1721–1726.
182. Kouvaraki MA., Shapiro SE., Cote GJ., Lee JE., Yao JC., Waguespack SG, Gagel RF., Evans DB, Perrier ND. Management of Pancreatic Endocrine Tumors in Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. *World J Surg.* 2006; 30: 643–653.
183. Lairmore TC, Chen VY, DeBenedetti MK, et al. Duodenopancreatic resections in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Ann Surg.* 2000; 231: 909–918.
184. Mutch MG, Frisella MM, DeBenedetti MK, et al. Pancreatic polypeptide is a useful plasma marker for radiographically evident pancreatic islet cell tumors in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Surgery.* 1997; 122: 1012–1019.

185. Goudet P, Calender A, Cougard P, et al. Multiple endocrine neoplasia type I or Werner syndrome: what is important to know about surgery of a rare disease. *Ann Chir.* 2002; 127: 591–599.
186. Falchetti A, Marini F, Luzi E, Tonelli F, Brandt ML. Multiple endocrine neoplasms. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2008; Mar; 22(1): 149-63.
187. Stratakis CA, Schussheim DH, Freedman SM, et al. Pituitary macroadenoma in a 5-year-old: an early expression of multiple endocrine neoplasia type 1. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85: 4776–4780.
188. Pang JT & Thakker RV Multiple endocrine neoplasia type 1. *European Journal of Cancer.* 1994; 30: 1961-1968.
189. Boureille VB, Goudet P, Murat A et al. Pituitary disease in MEN type 1 (MEN 1): Data from the France-Belgium MEN 1 Multicenter Study. *Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 457.
190. Verge SB., Franc, Boureille O, et al. Pituitary Disease in MEN Type 1 (MEN1): Data from the France-Belgium MEN1 Multicenter Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 457–465.
191. Corbetta S, Pizzocaro A, Peracchi M, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 in patients with recognized pituitary tumours of different types. *Clin Endocrinol (oxf.)* 1997; 47: 507-512.
192. Faglia G. Epidemiology and pathogenesis of pituitary adenomas. *Acta Endocrinol.* 1993; 129: 1–5.
193. Burgess JR, Shepherd JJ, Parameswaran V, Hoffman L, Greenaway TM. Spectrum of pituitary disease in multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): clinical, biochemical, and radiological features of pituitary disease in a large MEN1 kindred. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81: 2642–2646.
194. Burgess JR, Shepperd JJ, Parameswaran V, Hoffman L, Greenaway TM. Prolactinomas in a large kindred with multiple endocrine neoplasia type 1:

- clinical features and inheritance pattern. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81: 1841–1845.
- 195.** McCutcheon IE. Management of individual tumor syndromes-pituitary neoplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1994; 1: 37–51.
- 196.** Koppelman MCS, Jaffe MJ, Rieth KG, Caruso RC, Loriaux DL. Hyperprolactinemia, amenorrhea, and galactorrhea. A retrospective assessment of twenty-five cases. *Ann Intern Med.* 1984; 100: 115–121.
- 197.** Molitch ME. Prolactinoma. In: Melmed S. ed. Cambridge: Blackwell Science Inc. 1995; 443–477
- 198.** Herrera Pombo JL. Manejo de las hiperprolactinemias. *Rev Clin Esp.* 2001; 201: 336-338.
- 199.** Colao A, Annunziato L, Lombardi G. Treatment of prolactinomas. *Ann Med.* 1998; 30: 452–459.
- 200.** Webster J Clinical management of prolactinomas. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinology Metab.* 1999; 13: 395–408.
- 201.** Orrego JJ, Barkan AL. Pituitary disorders. Drug treatment options. *Drugs.* 2000; 59: 93–106.
- 202.** Pinzone JJ, Katznelson L, Danila DC, Pauler DK, Miller CS, Klibanski A. Primary medical therapy of micro- and macroprolactinomas in men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85: 3053–3057.
- 203.** Verles J, Abs R, Maiter D, et al. Cabergoline in the treatment of hyperprolactinemia: a study of 455 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84: 2518-2522.
- 204.** Molitch ME, Thoner MO, Wilson C. Management of prolactinomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82: 996-1000.
- 205.** Schuppe HC, Neumann NJ, Schock-Skasa G, et al: Secondary infertility as early symptom in a man with multiple endocrine neoplasia-type 1. *Hum Reprod.* 1999; 14: 252–254.

206. Lucas T. Adenoma productor de GH. Estudio clínico y terapéutico. 2004. In: Tebar and Rodríguez. Neoplasias endocrinas multiples. EDIKEMED. España. P.46-55
207. Duh QY, Hybarger CD, Geist R, Gamsu G, Goodman PC, Gooding GA & Clark OH. Carcinoids associated with multiple endocrine neoplasia syndromes. *Am J Surg.* 1987;154: 142-148.
208. Teh BT, Zedenius J, Kytola S, et al. Thymic carcinoids in multiple endocrine neoplasia type 1. *Ann Surg.* 1998; 228: 99-105.
209. Schussheim DH, Skarulis MC, Agarwal SK, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1: new clinical and basic findings. *Trends Endocrinol Metab.* 2001; 12: 173–178.
210. Skogseid B, Larsson C, Lindgren PG, et al. Clinical and genetic features of adrenocortical lesions in multiple endocrine neoplasia type 1. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992; 7: 76-81.
211. Darling TM, Skarulis MC, Steinberg SM, et al. Multiple facial angiofibromas and collagenomas in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Arch Dermatol.* 1997; 133: 853–857
212. Morelli A, Falchetti A, Weinstein L, et al. RFLP analysis of human chromosome 11 region q13 in multiple symmetric lipomatosis and multiple endocrine neoplasia type 1 -associated lipomas. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 207: 363–368
213. Kouvaraki MA, Lee JE, Shapiro SE, et al. Genotype-phenotype analysis in multiple endocrine neoplasia type 1. *Arch Surg.* 2002; 137: 641–647.
214. Bartsch D., Kopp I., Bergenfelz et al. MEN1 gene mutations in 12 MEN 1 families and their associated tumors. *Eur. J. Endocrinol.* 1998; 139: 416.
215. Calender A., Giraud S., Cougard P, et al Multiple endocrine neoplasia type 1 in France: clinical and genetic studies. *J. Intern. Med.* 1995; 238: 263

216. Burgess, J.R., Greenaway, T.M. & Shepherd, J.J. Expression of the MEN 1 gene in a large kindred with multiple endocrine neoplasia type 1. *Journal of Internal Medicine*, 1998 243, 465±470.
217. Wilkinson S, Teh BT, Davey KR, et al.: Cause of death in multiple endocrine neoplasia type 1. *Arch Surg*. 1993; 128: 683–690.
218. Dean PG, van Heerden JA, Farley DR, et al.: Are patients with multiple endocrine neoplasia type 1 prone to premature death? *World J Surg* 2000; 24: 1437–1441.
219. Doherty GM, Olson JA, Frisella MM, et al.: Lethality of multiple endocrine neoplasia type I. *World J Surg*. 1998; 22: 581–586; discussion 586–587.
220. Kopp P. A long-sought needle in the haystack: the multiple endocrine neoplasia type 1 gene. *Eur J Endocrinol*. 1997; 137: 222-223.
221. Burgess, J.R., Greenaway, T.M. & Shepherd, J.J. Expression of the MEN 1 gene in a large kindred with multiple endocrine neoplasia type 1. *Journal of Internal Medicine*. 1998; 243: 465-470.
222. Burgess J.R., Greenaway T.M., Parameswaran V., Challis D.R., David R. & Shepherd J.J. Enteropancreatic malignancy in MEN 1 ÿ risk factors and pathogenesis. *Cancer*. 1998; 83: 428-434
223. Calender A, Goudet P., Multiple endocrine neoplasia type 1. MEN 1-Wermer syndrome. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2003; 64(5 Pt 1): 383-8.
224. Calender A, Vercherat C, Chambe B, Dupasquier S, Fromaget M, Cordier M., New insights in genetic testing of multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN 1). *Pathologica*. 2003; 95(5): 268-71
225. Komminoth P., Heitz P.U., Kloppel G.: Pathology of MEN-1: morphology, clinicopathologic correlations and tumor development. *J. Intern. Med*. 1998; 243:455
226. Dackiw A., Cote GJ., Fleming JB., et al. Screening for MEN1 mutations in patients with atypical endocrine neoplasia. *Surgery* 1999; 126: 1097-104.

227. Baudin E., Bidart JM., Rougier Ph., et al. Screening for Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 and Hormonal Production in Apparently Sporadic Neuroendocrine Tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84: 69–75.
228. Kopp I., Bartsch D., Wild A., et al. Predictive Genetic Screening and Clinical Findings in Multiple Endocrine Neoplasia Type I Families. *World J Surg.* 2001; 25: 610–616.
229. Kent R.B., van Heerden, J.A., Weiland, L. Nonfunctioning islet cell tumors. *Ann Surg.* 1981; 193:185.
230. Petty EM, Green JS, Marx SJ, Taggart RT, Farid N, Bale AE.. Mapping the gene for hereditary hyperparathyroidism and prolactinoma (MEN1Burin) to chromosome 11q: evidence for a founder effect in patients from Newfoundland. *Am J Hum Genet.* 1994; 54:1060–66.
231. Teh BT, McArdle J, Chan SP, et al.. Clinicopathologic studies of thymic carcinoids in multiple endocrine neoplasia type 1. *Medicine* 1997; 76: 21–29.
232. Olufemi SE, Green JS, Manickam P, et al.. Common ancestral mutation in the MEN1 gene is likely responsible for the prolactinoma variant of MEN1 (MEN1Burin) in four kindreds from Newfoundland. *Hum. Mutat.* 1998;11:264–69
233. Grimelius L, Akerstrom G, Bondeson L, Juhlin C, Johansson H, Ljughall S, Rastad J. The role of the pathologist in diagnosis and surgical decision making in hyperparathyroidism. *World J Surg.* 1991; 15:698–705.
234. Berger AC, Alexander HR (2001) Management of hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 1. In: Doherty GM, Skogseid B (eds) *Surgical endocrinology*. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, pp 495–510.
235. Hubbard J., Sebag F., Maweja S., Henry JF. Primary hyperparathyroidism in MEN 1 – how radical should surgery be? *Langenbeck's Arch Surg.* 2002; 386: 553–557.

236. Dotzenrath C, Cupisti K, Goretzki PE, et al. Long-term biochemical results after operative treatment of primary hyperparathyroidism associated with multiple endocrine neoplasia type I and IIa: is a more or less extended operation essential? *Eur J Surg* 2001; 167:173–8.
237. Wells, S.A., Farndon, J.R., Dale, J.K., Leight, G.S., Dilley, W.G.: Long term evaluation of patients with primary parathyroid hyperplasia managed by total parathyroidectomy and heterotopic autotransplantation. *Ann Surg.* 1980; 192:451.
238. Van Heerden JA, Kent RB III, Sizemore GW, et al. Primary hyperparathyroidism in patients with multiple endocrine neoplasia syndromes. Surgical experience. *Arch Surg* 1983; 118: 533–6.
239. Brandi ML, Aurbach GD, Fitzpatrick LA, et al. Parathyroid mitogenic activity in plasma from patients with familial multiple endocrine neoplasia type 1. *N Engl J Med.* 1986; 314:1287–93.
240. Zimering MB, Katsumata N, Sato Y, et al. Increased basic fibroblast growth factor in plasma from multiple endocrine neoplasia type 1: relation to pituitary tumor. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76:1182–7.
241. Lee CH, Tseng LM, Chen JY, Hsiao HY, Yang AH. Primary hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 1: individualized management with low recurrence rates. *Ann Surg Oncol.* 2006;13(1):103-9.
242. Mallette LE, Blevins T, Jordan PH, Noon GP. Autogenous parathyroid grafts for generalised primary parathyroid hyperplasia: contrasting outcome in sporadic hyperplasia versus multiple endocrine neoplasia type 1. *Surgery.* 1987; 101: 738–745.
243. Hellman, Skogseid B, Doherty GM. Multiple endocrine neoplasia type 1: clinical and genetic features. *Ital J Gastroenterol Hepatol.* 1999; 31(suppl 2): S131-4.

244. Mariette C, Pellissier L, Combemale F, Quievreux JL, Carnaille B, Proye C. Reoperation for persistent or recurrent primary hyperparathyroidism. *Langenbecks Arch Surg.* 1998; 383: 174-9.
245. Burgess JR, David R, Parameswaran V, et al. The outcome of subtotal parathyroidectomy for the treatment of hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 1. *Arch Surg.* 1998; 133:126–9.
246. Malmaeus J, Benson L, Johansson H, et al. Parathyroid surgery in the multiple endocrine neoplasia type I syndrome: choice of surgical procedure. *World J Surg* 1986; 10: 668–723-8.
247. Nussbaum, S.R., Thompson, A.R., Hutcheson, B.A. Intraoperative measurement of parathyroid hormone in the surgical management of hyperparathyroidism. *Surgery* 1988; 104:1121,
248. Proye, C.A.G., Goropoulos, A., Franz, C., Carnaille, B., Vix, M., Quievreux, J.L., Couplet-Lebon, G., Racadot, A. Usefulness and limits of quick intraoperative measurements of intact (1-84) parathyroid hormone in the surgical management of hyperparathyroidism: sequential measurements in patients with multiple gland disease. *Surgery* 1991;110:1035.
249. Irvin, G.L., III, Dembrow, V.D., Prudhomme, D.L. Operative monitoring of parathyroid gland hyperfunction. *Am. J. Surg.* 1991; 162: 299.
250. Irvin, G.L., III, Dembrow, V.D., Prudhomme, D.L. Clinical usefulness of intraoperative “quick parathyroid hormone” assay. *Surgery* 1993; 114: 1019.
251. Madira, W.: Comparison of intraoperative PTH measurement with frozen section during parathyroid surgery. *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* 1993; 75:26.
252. Jaskowiak N, Norton JA, Alexander HR, Doppman JL, Shawker T, Skarulis M, et al. A prospective trial evaluating a standard approach to reoperation for missed parathyroid adenoma. *Ann Surg* 1996; 224: 308-20.
253. Ki Wong F, Burgess F, Nordenskjold M, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1. *Semin Cancer Biol* 2000;10: 299–312.

254. Norton JA, Alexander HR, Fraker DL, et al. Comparison of surgical results in patients with advanced and limited disease with multiple endocrine neoplasia type 1 and Zollinger- Ellison syndrome. *Ann Surg.* 2001; 234: 495-505.
255. Thompson NW. Current concepts in the surgical management of multiple endocrine neoplasia type 1 pancreatic-duodenal disease: results in the treatment of 40 patients with Zollinger-Ellison syndrome, hypoglycaemia or both. *J Intern Med.* 1998; 243: 495–500.
256. Cadiot G, Vuagnat A, Doukhan I, et al. Prognostic factors in patients with Zollinger-Ellison syndrome and multiple endocrine neoplasia type 1. Groupe d'Etude des Neoplasies Endocriniennes Multiples (GENEM and groupe de Recherche et d'Etude du Syndrome de Zollinger-Ellison (GRESZE). *Gastroenterology.* 1999; 116: 286 –293.
257. Norton JA, Jensen RT. Resolved and unresolved controversies in the surgical management of patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Ann Surg.* 2004; 240: 757–773.
258. Schussheim DH, Skarulis MC, Agarwal SK, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1: new clinical and basic findings. *Trends Endocrinol Metab.* 2001; 12: 173–178.
259. Fraker DL, Norton JA, Alexander HR, et al.: Surgery in Zollinger–Ellison syndrome alters the natural history of gastrinoma. *Ann Surg.* 1994;220:320–330.
260. Thompson NW, Lloyd RV, Nishiyama RH, et al. MEN1 pancreas: a histological and immunohistochemical study. *World J Surg.* 1984; 8: 561–574.
261. Skogseid B, Oberg K, Akerstrom G, et al. Limited tumor involvement found at multiple endocrine neoplasia type 1 pancreatic exploration: can it be predicted by preoperative tumor localization? *World J Surg.* 1998; 22: 673– 678.

262. Clark OH, Ajani J, Benson AB III, et al. Nccn Oncology Practice Guidelines, version 1. 2005. National Comprehensive Cancer Network, Jenkin town, PA, 2005.
263. Melvin WS, Johnson JA, Sparks J, Innes JT, Ellison EC. Long-term prognosis of Zollinger-Ellison syndrome in multiple endocrine neoplasia. *Surgery*. 1993; 114: 1183–1188.
264. Zayene A, Bonnaud G, Vuagnat A, Cadiot G, Mignon M. Survival factors in patients with endocrine liver metastases. *Gut* 1997; 41: A184.
265. Sutliff VE, Doppman JL, Gibril F, Yu F, Serrano J, Venzon DJ, Jensen RT. Growth of newly diagnosed, untreated metastatic gastrinomas and predictors of growth patterns. *J Clin Oncol*. 1997; 15: 2420–2431
266. Gibril F, Doppman JL, Reynolds JC, et al. Bone metastases in patients with gastrinomas: a prospective study of bone scanning, somatostatin receptor scanning, and MRI in their detection, their frequency, location and effect of their detection on management. *J Clin Oncol*. 1998; 16: 1040–1053.
267. Norton JA & Jensen RT. Unresolved surgical issues in the management of patients with the Zollinger–Ellison syndrome. *World J Surg*. 1991; 15: 151–159.
268. Roy P, Venzon DJ, Shojamanesh H et al. Zollinger–Ellison syndrome: clinical presentation in 261 patients. *Medicine* 2000; 79: 379–411.
269. Burgess JR, Greenaway TM, Parameswaran V, Challis DR, David R, Shepherd JJ. Enteropancreatic malignancy associated with multiple endocrine neoplasia type 1. *Cancer* 1998; 83: 428–434.
270. Jensen RT. Management of the Zollinger-Ellison syndrome in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *J Intern Med*. 1998; 243: 477–488.
271. Sheppard BC, Norton JA, Doppman JL, Maton PN, Gardner JD, Jensen RT. Management of islet cell tumors in patients with multiple endocrine neoplasia: a prospective study. *Surgery*. 1989; 106: 1108–1117.

272. Hirschowitz BI. Clinical course of nonsurgically treated Zollinger- Ellison syndrome. In: Mignon M, Jensen RT, eds. Endocrine tumors of the pancreas: recent advances in research and management. Vol. 23 of Frontiers of gastrointestinal research. Basel, Switzerland: Karger, 1995:360-71.
273. Norton JA, Doppman JL & Jensen RT. Curative resection in Zollinger–Ellison syndrome: Results of a 10- year prospective study. *Ann Surg.* 1992; 215: 8–18.
274. Howard TJ, Zinner MJ, Stabile BE et al. Gastrinoma excision for cure. A prospective analysis. *Ann Surg.* 1990; 211: 9–14.
275. Norton JA & Jensen RT. Current surgical management of Zollinger–Ellison syndrome(ZES) in patients without multiple endocrine neoplasia-type 1 (MEN1). *Surg Oncol.* 2003; 12: 145–151.
276. Thompson NW, Bondeson AG, Bondeson L et al. The surgical treatment of gastrinoma in MEN 1 syndrome patients. *Surgery.* 1989; 106: 1081–1085.
277. Phay JE., Moley JF., Lairmore TC. Multiple Endocrine Neoplasias. *Sem Surg Oncol* 2000; 18:324–332.
278. Doppman JL. Insulinoma localization studies: question and answers. *AJR Am Roentgenol* 1997; 168:1376.
279. Doherty G. Neoplasia endocrina múltiple tipo 1. *J Surg Oncol.* 2005; 89: 143-150.
280. Lowney JK, Frisella MM, Lairmore TC, et al. Pancreatic islet cell tumor metastasis in multiple endocrine neoplasia type 1: correlation with primary tumor size. *Surgery.* 1998;124:1043–1048.
281. Doherty GM. Multiple endocrine neoplasia type 1: duodenopancreatic tumors. *Surg Oncol.* 2003;12:135–143.
282. Doherty GM, Thompson NW. Multiple endocrine neoplasia type 1: duodenopancreatic tumours. *J Intern Med.* 2003;253:590 –598.

283. Akerstrom G, Hessman O, Skogseid B. Timing and extent of surgery in symptomatic and asymptomatic neuroendocrine tumors of the pancreas in MEN 1. *Langenbecks Arch Surg.* 2002; 386:558–569.
284. Birkmeyer JD, Siewers AE, Finlayson EV, et al. Hospital volume and surgical mortality in the United States. *N Engl J Med.* 2002;346:1128–1137
285. Slezak LA, Andersen DK. Pancreatic resection: effects on glucose metabolism. *World J Surg.* 2001;25:452–460.
286. Hausman MS Jr, Thompson NW, Gauger PG, et al. The surgical management of MEN-1 pancreatoduodenal neuroendocrine disease. *Surgery.* 2004; 136:1205–1211.
287. Kendall DM, Sutherland DE, Najarian JS, et al. Effects of hemipancreatectomy on insulin secretion and glucose tolerance in healthy humans. *N Engl J Med.* 1990; 322: 898–903.
288. Kahl S, Malfertheiner P. Exocrine and endocrine pancreatic insufficiency after pancreatic surgery. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2004;18:947–955.
289. Dralle H, Krohn SL, Karges W, et al. Surgery of resectable non-functioning neuroendocrine pancreatic tumors. *World J Surg.* 2004;28:1248–1260.
290. Tanaka C, Yoshimoto K, Yamada S, et al. Absence of germline mutations of the multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) gene in familial pituitary adenoma in contrast to MEN1 in Japanese. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:960–65.
291. Burgess JR, Harle RA, Tucker P, et al. Adrenal lesions in a large kindred with multiple endocrine neoplasia type 1. *Arch Surg.* 1996;131:699–702.
292. Beckers A, Abs R, Willems PJ, et al. Aldosterone-secreting adrenal adenoma as a part of multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): loss of heterozygosity for polymorphic chromosome 11 deoxyribonucleotide acid markers, including the MEN1 locus. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992; 75:564–570.

