



CLÍNICA Y GENÉTICA DE LA NEOPLASIA ENDOCRINA MULTIPLE 1 Y 2

Christopher Febres-Aldana¹, Anthony Febres-Aldana², Ruth Fernández-Ruiz³,

Miguel Villasmil⁴

1. Department of Pathology and Laboratory Medicine. Mount Sinai Medical Center, FL.
2. Escuela de Medicina “Luis Razetti” Universidad Central de Venezuela (U.C.V). Caracas
3. Medicina Interna, University of Iowa Hospitals and Clinics, Iowa City, Iowa.
4. Gastroenterología, Hospital de Clínicas Caracas (H.C.C). Caracas, Venezuela.

Correspondencia: ¹ Edf. Hospital de Clínicas Caracas, Av. Panteón con Av. Alameda, Urb. San Bernardino, Apartado Postal 1011. Caracas, Venezuela Teléfono

Email: chrisceo.gene@gmail.com

RESUMEN

El término Neoplasia Endocrina Múltiple (NEM) abarca múltiples síndromes hereditarios autosómicos que se expresan como endocrinopatías. Estos pacientes son portadores de mutaciones en líneas germinales que poseen elevada penetrancia y predisponen al desarrollo tumoral en células endocrinas. En la NEM tipo 1, las mutaciones del gen supresor de tumor *MEN1* incrementan el riesgo de adenoma paratiroideo, tumores pancreáticos y tumores de la hipófisis anterior, mientras que en la NEM tipo 2, las mutaciones del protooncogen *RET* incrementan el riesgo de carcinoma medular de tiroides, tumores de

paratiroides y feocromocitoma. La presencia de habito Marfanoide y neuromas mucosos permite la diferenciación entre NEM tipo 2B y tipo 2A. El reconocimiento y diagnóstico preciso de los individuos y familias que están a riesgo de poseer una mutación de *RET* en línea germinal es fundamental para la prevención y el manejo de neoplasias potencialmente mortales. En esta revisión, se resumen las características clínicas, estrategias diagnósticas, patogénesis, y aspectos relacionados con el asesoramiento genético de las NEM tipo 1 y tipo 2.

PALABRAS CLAVE: Síndrome Neoplásico, Neoplasia Endocrina Múltiple, Asesoramiento Genético.

CLINICAL AND GENETICS OF MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASMS 1 AND 2

ABSTRACT

Multiple Endocrine Neoplasia (MEN) consist of several autosomal- dominantly inherited syndromes that are expressed as endocrinopathies. The highly penetrant germline mutations predispose patients to tumor development in hormone-secreting cells. In MEN type 1, mutations in the tumor suppressor gene *MEN1* increase the risk of developing pituitary, parathyroid and pancreatic islet tumors, whereas in MEN type 2, mutations of the proto-oncogene *RET* increase the risk for medullary thyroid carcinoma, parathyroid tumors and pheochromocytoma. Identification of marfanoid habitus and mucosal neuromas allow to differentiate MEN type 2B from type 2A. Accurate clinical diagnosis of individuals and families at risk of harboring a germline *RET* mutation is critical for the prevention and management of potentially life-threatening neoplasms. This review summarizes the clinical description of MEN type 1 and type 2, as well as, diagnosis, pathogenesis, testing strategies, and aspects for genetic counseling.

KEY WORDS: Neoplastic Syndromes, Multiple Endocrine Neoplasia, Genetic Counseling.

INTRODUCCIÓN

El término neoplasia endocrina múltiple (NEM; síndrome poliglandular) se refiere a un conjunto de síndromes hereditarios autosómicos dominantes que son originados por mutaciones de genes involucrados en la regulación del crecimiento celular. Cada síndrome está constituido no solo por tumores benignos

productores de hormonas, sino además de tumores malignos y tumores no funcionantes. Según el último consenso oficial (1), se reconocen dos tipos de NEM, tipo 1 (síndrome de Wermer) y tipo 2; junto a las subcategorías tipo 2-A (síndrome de Sipple), tipo 2-B (o tipo-3) y carcinoma medular de tiroides familiar (CMTF) **Tabla 1.**

Tabla 1. Características y Componentes de las Neoplasias Endócrinas Múltiples

Características	NEM 1	NEM 2		
		A	B	CMTF
Epónimo	Síndrome de Wermer	Síndrome de Sipple		
Descripción Inicial	1954	1961	1975	
Prevalencia	1 en 30.000	1 en 40.000	1 en 40.000	
Edad de Presentación	>30 años	< 20años	<10años	<20 a >50 años
Mortalidad	Variable. 50% a los 50 años	15-20% (5% con tiroidectomía profiláctica)	>50% a los 2 años del diagnóstico de CMT	Similar a NEM2A
Gen Afectado	<i>MEN1</i>	<i>RET</i>		
Componente				
Tumor Pancreático	30-80%			

Tumor Carcinoide	2-10%			
Adenoma Hipofisiario	15-60%			
Tumor de Paratiroides	95%	20-40%	<1%	
Carcinoma Medular de Tiroides		>95%		
Tumor de la Corteza Adrenal	20-40%			
Feocromocitoma	< 1%	>33%	50%	
Meningioma y Ependimoma	10-60%			
Hábito Marfanoide			80%	
Neuroma mucoso múltiple			>95%	
Lipomas	30%			
Angiofibromas	85%			
Amiloidosis Cutánea		30%		raro
Colagenomas	63-72%			
Enfermedad de Hirschsprung		sí		sí

La asociación entre los diferentes componentes de la NEM- tipo 1 fue reportada inicialmente en 1954 por Paul Wermer (2) y la primera asociación entre cáncer de tiroides y feocromocitoma fue establecida por Jhon H. Sipple en 1961(3). Aunque algunos pacientes con neuromas fueron reportados al mismo tiempo, la distinción entre tipo 2-A y 2-B no fue hecha sino hasta 1975 (4). Algunos autores

incluyen el complejo de Carney como un tipo de NEM, ya que se caracteriza por la presencia de la enfermedad adrenocortical pigmentaria primaria, adenoma hipofisario, tumores de células de Sertoli, nódulos tiroideos, y otros tumores no endocrinos (mixomas cutáneos y cardiacos, schwannomas melanóticos, y lentiginos) (5,6). De igual forma, el síndrome de McCune-Albright, la enfermedad de Von

Hippel-Lindau y la neurofibromatosis tipo 1 también pueden ser consideradas como síndromes de NEM. Recientemente se ha asociado mutaciones del gen *CDKN1B* con la génesis de tumores de paratiroides e hipófisis, siendo denominada NEM tipo 4 (7). Se presenta una breve descripción de la genética y métodos diagnósticos de los constituyentes definitorios de las NEM tipo 1 y tipo 2, como bases para su manejo clínico y asesoramiento genético.

DEFINICIÓN DE LAS NEOPLASIAS ENDOCRINAS MÚLTIPLES

Las NEM se encuentran definidas por la combinación de diversas endocrinopatías:

1. **La NEM tipo 1** (OMIM 131100) se define por la combinación de 2 de los 3 tumores principales: 1. hiperfunción de las cuatro glándulas parótidas (adenoma paratiroideo 90%), 2. tumor de los islotes pancreáticos (incluyendo gastrinoma 40%, insulinoma 10%, glucagonoma, tumor productor de péptido intestinal vasoactivo (VIPoma), o tumor productor de polipéptido pancreático 2%), y 3. tumor de la pituitaria anterior (prolactinoma

20%, somatotropinoma, corticotropinoma, o tumores no funcionantes 5%). La forma familiar es definida por al menos un caso con criterios de NEM tipo 1 junto al menos un familiar de primer grado con alguno de los 3 tumores definitorios de la enfermedad (1,8). 2. La NEM tipo 2 (OMIM 171400) es definida por la presencia del carcinoma medular de tiroides (CMT)(1,9). En **NEM tipo 2-A** junto al CMT se presenta un feocromocitoma (50%), e hiperparatiroidismo causado por la hiperplasia de las glándulas parótidas (20-40%). Por otro lado existe el CMTF, que no se encuentra asociado a endocrinopatías (1).

3. La **NEM tipo 2-B** es la variante más grave siendo definida por la presencia de CMT y feocromocitoma, asociados a neuromas mucosos, fibras nerviosas corneales, habito Marfanoide, y ausencia de hiperparatiroidismo (<1%) (1,10,11). Esta representa alrededor del 5% de todos los casos de la NEM tipo 2, mientras el tipo 2-A representa el 75% y CMT familiar el 20% restante (1,12). Además se puede observar neuropatía periférica,

hiperhidrosis facial, atrofia testicular, anomalías y caries dentales extensas (13). La NEM tipo 2-B posee peor pronóstico debido a que el CMT es más agresivo, resultando en <50% de supervivencia a los 10 años (11).

3. PATOGÉNESIS Y GENÉTICA

3.1 El Gen Supresor de Tumor *MEN1*

El locus del gen *MEN1* (*Multiple Endocrine Neoplasia I*) se encuentra localizado en el cromosoma 11q13(14). La expresión de la NEM tipo 1 al parecer sigue el modelo de tumorigénesis de doble golpe (*two hits*) de Knudson **figura 1**, donde el alelo *MEN1* mutado

representa una mutación de líneas germinales presente en todas las células al momento del nacimiento. La segunda mutación es una mutación somática que ocurre en las células endocrinas predispuestas y conduce a la pérdida del alelo restante, dándole la capacidad de supervivencia a las células necesaria para el desarrollo del tumor (15). Esto puede explicar porque las manifestaciones endocrinas y no endocrinas en pacientes con NEM tipo 1 comienzan alrededor de la cuarta y quinta década de la vida, más temprano que sus contrapartes esporádicas.

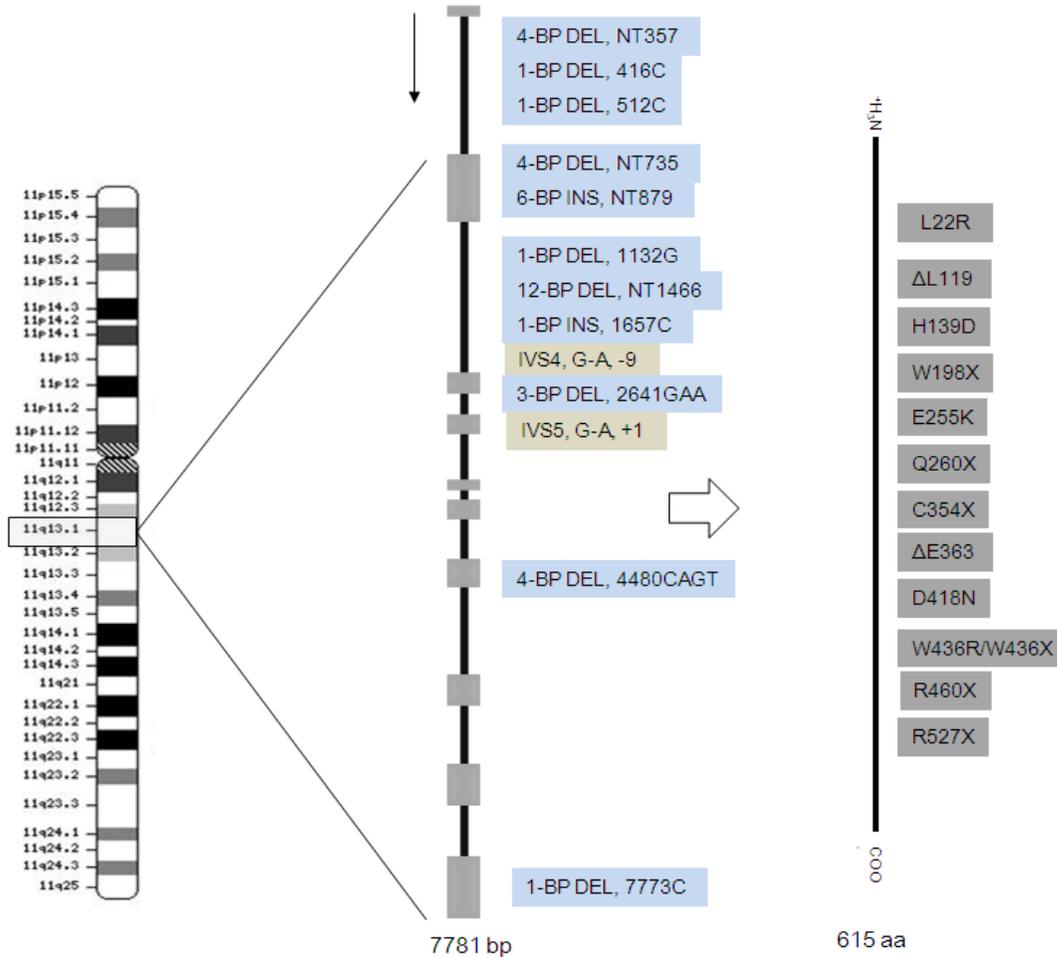


Figura 1. Se muestra el cromosoma 11 enfatizando el locus del gen *MEN1*, dividiendo cualitativamente el gen en sus respectivos intrones (línea negra) y exones (recuadros grises). De acuerdo con “*Online Mendelian Inheritance in Man*” (www.ncbi.nlm.nih.gov/omim) se conocen 5 mutaciones “*missense*”, 6 mutaciones “*nonsense*” y dos deleciones puntuales relacionadas con la pérdida de función de *MEN1*. Así mismo, 8 deleciones, 2 inserciones y 2 inversiones en diferentes regiones del gen están en relación con el fenotipo de la enfermedad.

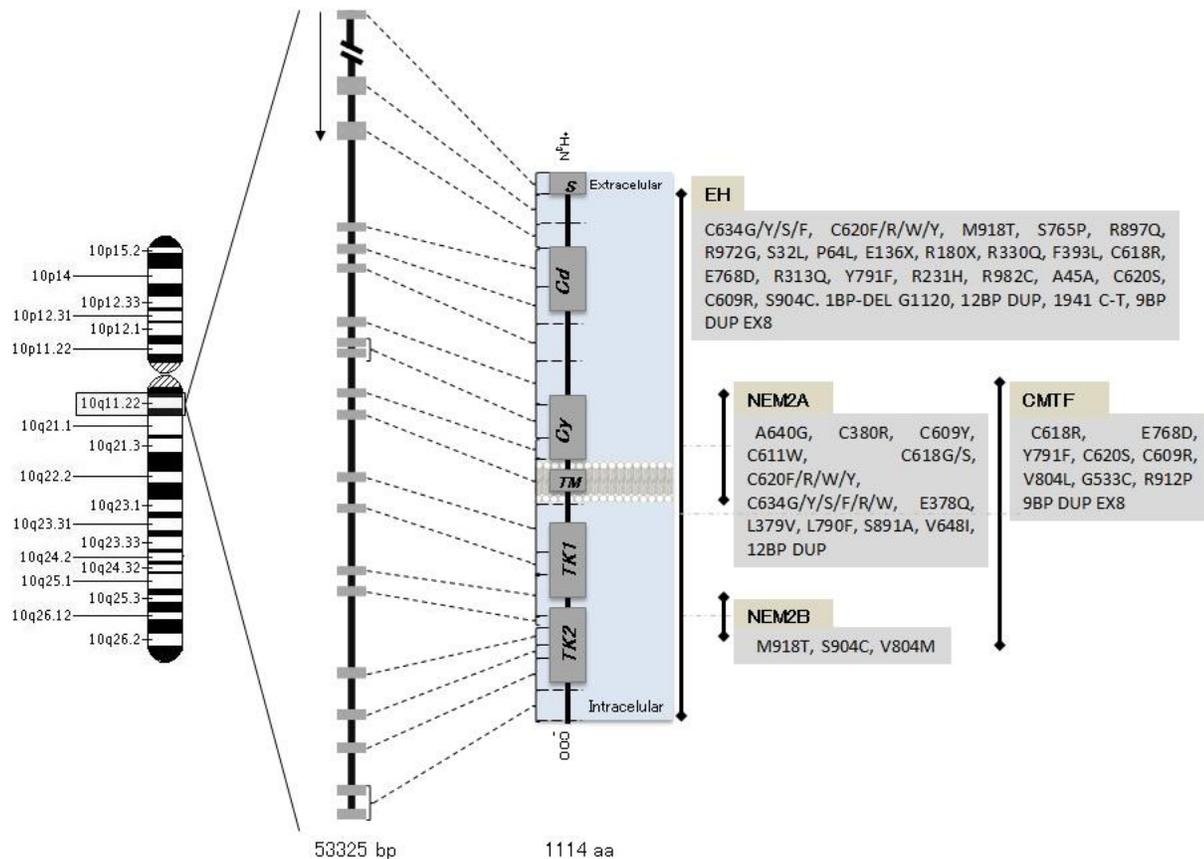


Figura 2. El modelo de Knudson propone que los defectos genómicos relacionados con la NEM se fundamentan en dos eventos genéticos denominados golpes. En el caso de *MEN1*, el primer golpe consiste en la pérdida de función de uno de los alelos a partir de una mutación esporádica. El segundo golpe consiste en la pérdida de función del otro alelo, bien sea a partir de un rearrreglo cromosómico que altere la expresión del gen ó por una mutación. En el caso de *RET*, la ganancia de función a partir de una mutación esporádica o por la herencia de un alelo mutado constituye el primer golpe. El segundo golpe puede ser la ganancia de función por una trisomía, la mutación del otro alelo, la duplicación del gen o la pérdida de función del alelo normal por una mutación en el alelo sano

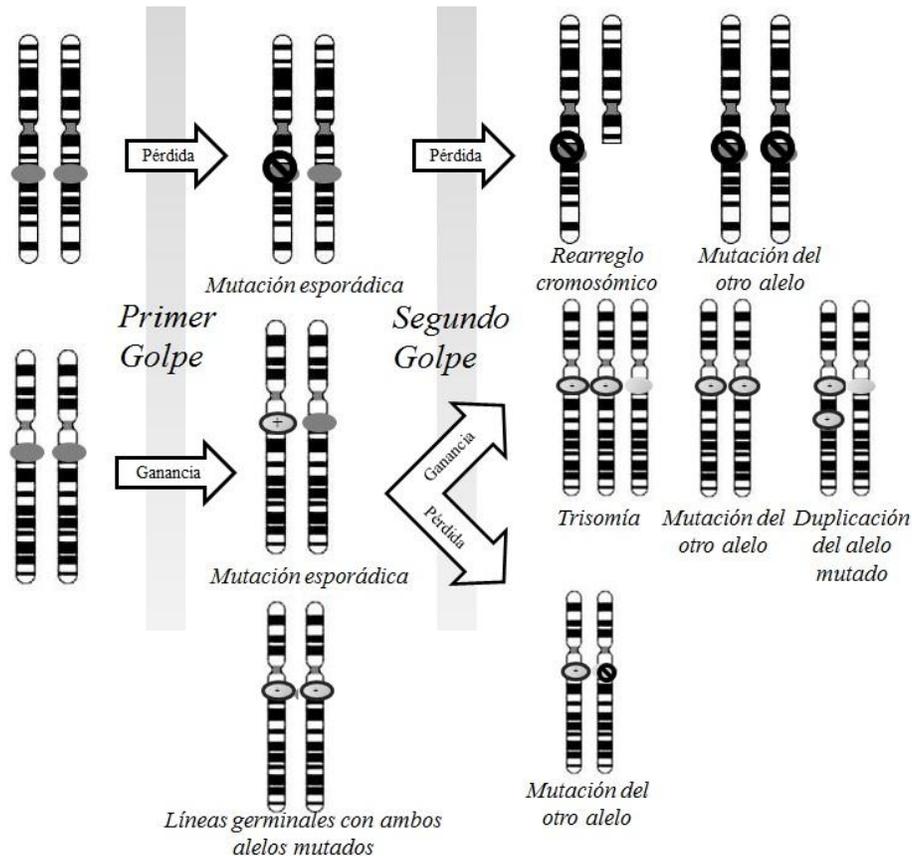


Figura 3. Se muestra el cromosoma 10 enfatizando el gen *RET*, separándolo en sus intrones (líneas negras) y exones (recuadros grises) y como contribuyen estos a la estructura primaria de *ret*. Se señalan los dominios *S* (secuencia de señal), *Cd* (secuencia homologa a cadherinas), *Cy* (dominio rico en cisteínas), *Tm* (transmembrana), *TK1* y *2* (tirosina quinasa). Nótese que el sitio de la mutación se correlaciona muy bien con el fenotipo de la enfermedad, donde las mutaciones relacionadas con NEM2A se ubican preponderantemente hacia el dominio TM, las de NEM2B se ubican entre las regiones TK1, TK2 e interquinasa, las relacionadas con el CMTF se ubican hacia la segunda mitad de la proteína y las relacionadas con la Enfermedad de Hirschsprung (EH) se ubican a lo largo de toda la proteína

El gen *MEN1* está constituido por 10 exones que codifican alrededor de 610 aminoácidos de una proteína nuclear denominada menina. Se han encontrado más de 400 mutaciones diferentes en familias con NEM tipo 1 y casos esporádicos. Las mutaciones se distribuyen sobre toda la región codificadora sin que exista una región crítica, y están relacionadas con la pérdida de función proteica ya sea pérdida total ó por la generación isoformas truncadas, por lo que se propone que *MEN1* es un gen supresor de tumor. Alrededor del 10-20% de los pacientes con NEM tipo1 no tienen mutaciones en la región codificadora de *MEN1*, y pueden tener mutaciones en el promotor o de regiones no traducidas (15). Las funciones de la menina están relacionadas con la regulación de la cromatina y en consecuencia regulación de la transcripción. La menina es capaz de unirse al co-represor mSin3A y promover el reclutamiento de desacetilasas de histonas y un complejo de actividad metiltransferasa, influenciado la expresión de genes incluyendo a

la telomerasa transcriptasa inversa, en estos modelos la pérdida de la menina se ha relacionado con la inmortalización de linajes celulares(16-18). Evidencia experimental señala que la actividad de la menina no está limitada a la regulación del empaquetamiento del DNA sino que incluye genes relacionados con procesos de reparación de ADN (15,19). Finalmente, también puede asociarse con la proteína supresora de tumor Nm23H1. Esta interacción le permite a la menina actuar como una GTPasa atípica en los centrosomas y mantener la integridad cromosómica, lo cual explica porque las células de pacientes con NEM tipo 1 tienen tantas aberraciones cromosómicas (20). El mecanismo que conduce a la selectividad tisular por las mutaciones de *MEN1* se desconoce. Aunque la menina ha sido identificada como una proteína supresora de tumor, también se ha asociado con la promoción de tumorigénesis en leucemia y cáncer de próstata. Su variable presentación clínica puede ser reflejo de factores epigenéticos adicionales

que modulan el impacto de la pérdida de *MEN1* de forma diferencial en los tejidos donde la menina tiene un papel supresor (21).

3.2 El Proto-oncogen *RET*

La NEM tipo 2 es heredada como un rasgo autosómico dominante con penetrancia relacionada al envejecimiento. La descendencia de los individuos afectados tiene un riesgo del 35% de desarrollar una enfermedad clínicamente significativa. El 95% de los casos poseen una mutación en el gen *RET* (*Rearranged during transfection*) (1,15). No hay predilección racial y predomina en el sexo masculino en una relación 2:1. En general, los tumores tienen una edad de aparición temprana y son más bilaterales o multifocales que sus contrapartes esporádicas (22). Los exones 10, 11, 13, 14, 15 y 16 del gen *RET* son los afectados (15). Es un protooncogen que codifica un miembro de la familia de receptores tirosinas quinasa denominado ret, localizado la región pericentromérica del cromosoma 10q11.2 (23). El receptor ret posee dos dominios citoplasmático con actividad tirosina quinasa

(últimos 10 exones) y un gran dominio extracelular (primeros 10 exones) con afinidad a cuatro ligandos, posee una región homologa a cadherina y una región rica en residuos de cisteína que regula su estado conformacional y le confiere la capacidad de dimerizar (homodimerización) (12,22). *RET* codifica cinco transcriptos que dan origen a 2 isoformas de proteínas con 1072 y 1114 residuos (22), además existen cerca 10 isoformas diferentes (12). Este gen posee un total de 20 exones y un 'splicing' alternativo para la región codificadora del dominio extracelular y del exón 3(22,24). La expresión de *RET* se observa durante varios estados del desarrollo de líneas celulares derivadas de los arcos branquiales, incluyendo paratiroides; de la cresta neural, incluyendo cerebro, ganglios simpáticos y parasimpáticos, células C de la tiroides, medula adrenal, ganglios entéricos; y en células del sistema urogenital (25). Además, se expresa en altos niveles en tumores derivados de la cresta neural, incluyendo neuroblastomas, feocromocitomas y CMT (22,25). Las formas activas de ret pueden

conferir la capacidad de transformación oncogénica celular tanto en modelos *in vivo* como *in vitro*. Algunos reordenamientos resultantes en la juxtaposición del dominio tirosina quinasa con otras secuencias de genes 5', han sido identificadas en el 10- 25% del carcinoma papilar de tiroides en humanos (22). La proteína codificada es central en la migración embriológica. Al interactuar con algunos de sus ligandos (el factor neurotrófico de células gliales [GDNF], neurturina, artemina, persefina) y su co-receptor de la familia GFR α 1-4, se induce la homodimerización de ret con la posterior autofosforilación y activación de los dominios tirosina quinasa, promoviendo la activación de múltiples quinasa citoplasmáticas incluyendo las quinasa activadas por mitógenos, promoviendo la proliferación y supervivencia celular (12). Las mutaciones de *RET* caracterizadas en líneas germinales (98% de los pacientes) se concentran en una pequeña fracción del ORF (*open reading frame*), por el contrario las mutaciones de *MEN1* están muy dispersas alrededor del ORF siendo la mutación

más prevalente en el codón 83 representando a penas el 6%(15). Esto justifica porque la técnica de secuenciación para *RET* tiene una tasa de falsos negativos baja (5%) y de *MEN1* es alta (30%), lo cual tiene implicaciones para el asesoramiento genético. Adicionalmente, a diferencia del gen *MEN1* para la NEM tipo 1, en el caso de NEM tipo2 si existe una fuerte correlación entre la naturaleza y posición de la mutación de *RET* y el fenotipo de enfermedad que es observado (22). En la NEM tipo 2-A, el 95% de las mutaciones se encuentran en los exones 10, 11 y 14. Estos cambios afectan los codones 609, 611, 618 y 620 cuando el exón 10 es el afectado, y el codón 634 si el exón 11 es el afectado. En todos los casos, la mutación conduce a la sustitución de un residuo de cisteína por otro aminoácido. La mutación más frecuente en el NEM tipo 2-A consiste en la sustitución de cisteína por arginina en el codón 634 (52%) (22). La región afectada es el dominio extracelular que de forma análoga a las mutaciones de otros receptores tirosina quinasa incrementa la dimerización de ret (26). Por otra

parte, la mayoría de los casos de CMTF involucran mutaciones de *RET* en los mismos aminoácidos afectados en NEM tipo 2-A. Algunas mutaciones son más específicas de CMTF, cuales incluyen los aminoácidos 533 del dominio extracelular y 791-891 del dominio citoplasmático, teniendo un comportamiento recesivo si los codones 804 y 883 son los afectados (15). En la NEM tipo 2B, las mutaciones de *RET* en el exón 16 (codón 918) son encontradas en el 95% de los casos (22,23,27). La mutación resulta en el reemplazo de metionina por treonina. El exón 15 y los codones 883 y 922 también han sido implicados (12). La región afectada es el dominio tirosina quinasa y la mutación afecta la especificidad y fosforilación de sustratos (↑ actividad catalítica y autofosforilación). Se han encontrado algunas mutaciones *de novo* en pacientes con NEM tipo 2-B y su descendencia pero no en sus progenitores, en estos casos el alelo afectado siempre ha sido el de origen paterno (28). En diversos estudios se han identificado la presencia de mutaciones en CMT esporádicos

pero no en el ADN constitucional del mismo paciente. La mutación del codón 918 ha sido observada en el 23- 67% de los casos. Las mutaciones del codón 768 son observadas en el CMT de tipo familiar (glutamato por aspartato), así como en casos esporádicos (22). El mecanismo de génesis tumoral *in vivo* consiste en un desequilibrio alélico, específicamente entre el alelo mutante y otros tipos de este alelo siguiendo el modelo de Knudson. Aunque todas las mutaciones de *RET* en NEM tipo 2 pueden ser activantes, las diferencias del fenotipo de la enfermedad entre cada subtipo de enfermedad sugiere que las diferentes mutaciones de *RET* son tejido- específicas. Por ejemplo, algunas mutaciones inactivantes debido a deleciones del promotor de *RET* están asociadas a defectos neurológicos, tales como colon aganglionar (ej. Enfermedad de Hirschsprung) (9).

4. DIAGNÓSTICO DE LOS COMPONENTES DE LAS NEM

4.1 Tumores de Paratiroides

El hiperparatiroidismo primario es la manifestación clínica más común de NEM tipo

1, alcanzando un 100% de penetrancia a la edad de 50 años. La edad de presentación del tumor paratiroideo asociado a NEM-1 se encuentra entre los 20-25 años, alrededor de unas 3 décadas más temprano que su contraparte esporádica. Estos tumores se caracterizan principalmente por hiperplasia multiglandular, de tamaño asimétrico y de origen policlonal(1). La hipercalcemia ($[Ca^{+2}]_{sérica} > 10.5 \text{ mg/dL}$) como resultado de la sobreproducción de hormona paratiroidea (PTH; $> 60 \text{ pg/mL}$) conduce a la expresión clínica de estos tumores(29). Además incrementa la secreción de gastrina por gastrinomas, por lo que la paratiroidectomía disminuye los niveles de calcio y así reduce la liberación de gastrina en NEM tipo 1 en ocasiones haciendo subclínico el tumor pancreático. Por otra parte, el hiperparatiroidismo primario puede ocurrir en el 20-30% de los pacientes con NEM tipo 2A (1). La localización de los adenomas puede ser obtenida con alta sensibilidad mediante gammagrafía planar con Tc^{99m} -sestamibi (MIBI) (30). La paratiroidectomía temprana

minimiza el tiempo de exposición al hiperparatiroidismo, aunque no está claro el momento de intervención. A pesar de la cirugía, un 50% de los pacientes presentan recurrencia del hiperparatiroidismo, requiriendo reintervenciones. Como alternativa, es posible realizar paratiroidectomía total, sin embargo se ha descrito un alto riesgo de hipoparatiroidismo ($> 60\%$ de los casos) (31-34). En vista de que en la NEM tipo 1 los tumores malignos de las paratiroides son muy poco frecuentes, es posible tratarlos utilizando medicamentos calcimiméticos que actúan como moduladores alostéricos de los sensores de calcio en las paratiroides, disminuyendo la secreción de PTH. Adicionalmente, se ha descrito un efecto inhibitorio sobre la hiperplasia paratiroidea(35,36). El calcinacet actúa de esta forma y está aprobado para su uso en hiperparatiroidismo secundario y en carcinoma de paratiroides(37-40). En el caso de la NEM tipo 2A se ha descrito la paratiroidectomía mínimamente invasiva, con bajo riesgo de

recurrencias e hipoparatiroidismo persistente (34,41).

4.2 Tumores Pancreáticos

Los tumores endocrinos pancreáticos (TEP) en NEM tipo 1 se originan de células de los islotes pancreáticos tabla 2, puede ser funcionantes con producción de hormonas tales como gastrina, insulina, polipéptido intestinal vasoactivo, glucagón, neurotensina y somatostatina, o no funcionantes, caracterizados por la liberación de

polipéptido pancreático y muestran por lo general un curso maligno. Esto tumores, particularmente el gastrinoma se pueden originar también del duodeno. La penetrancia alcanza un 80-90% en pacientes mayores de 60 años. Un tumor de islotes pancreáticos puede causar síntomas del exceso de hormonas después de los 40 años, además las pruebas bioquímicas e imagenológicas pueden evidenciar la presencia del tumor en pacientes asintomáticos durante la tercera década (1).

Tabla 2. Características de los Tumores Endocrinos Pancreáticos en pacientes con NEM tipo 1

Tumor Pancreático	Presentación Clínica	Penetrancia ^{††} /Sitio	Potencial de Malignidad	Pruebas Diagnosticas Adicionales*
No funcionante	Asintomático por lo general	~60-100% ^{**} Páncreas	↑ (64-92%) en tumores de >1.5cm (hígado)	1. Niveles de Cromogranina A 2. Niveles de Polipéptido pancreático
Gastrinoma	Síndrome de Zollinger- Ellison	50% Duodeno (80%) y páncreas (20%)	60%, en tumores >2cm de localización pancreatica (linfonódulos e hígado)	- Niveles de gastrina >100ng/mL - Prueba regional con inyección de secretagogo arterial
Insulinoma	Hipoglicemia	21% Páncreas/ ectópico (3%)	↓(~10%) >2cm, tasa mitótica de ki-67>2%	-Niveles de Insulina en ayuno >20U/mL. - Niveles de péptido-C >0.66mM

				- Prueba de estimulación con Ca ⁺² intraarterial
Glucagonoma	Síndrome de Glucagonoma [†]	3% Páncreas	↑(70%)	- Niveles de glucagón
VIPoma	Síndrome de Verner-Morrison [‡]	1% Duodeno y páncreas	40%	- Niveles de VIP >75pg/mL
Somatostatinoma	Colelitiasis, esteatorrea, aclorhidria, hiperglicemia	<1% Páncreas, duodeno/ yeyuno	↑(70%)	- Niveles de Somatostatina - OctreoScan

* Los estudios de imágenes convencionales y la ultrasonografía endoscópica son pruebas de rutina en caso de sospecha de un Tumor pancreático; **Pacientes asintomáticos, demostrado mediante ultrasonografía endoscópica; †Diabetes, eritema migratorio necrolítico, pérdida de peso; ‡Diarrea, hipopotasemia, aclorhidria. ††*Penetrancia*: La frecuencia en que un individuo quien es portador de una mutación presenta las manifestaciones asociadas dicha mutación. Si la penetrancia de un alelo enfermo es 100%, indica que todos los individuos portadores de este alelo expresaran el fenotipo asociado.

Las lesiones son típicamente multicéntricas, variando entre microadenomas a macroadenomas. Los estudios imagenológicos (ultrasonido, TAC, RM) son de poca utilidad cuando la lesión es <1cm(42). La gammagrafía OctreoScan es útil, pero su sensibilidad depende del número y subtipo de receptores de somatostatina. Algunos péptidos análogos de somatostatina marcados con Galio (DOTA-TOC, DOTA-TATE, y DOTA-NOC) pueden incrementar su sensibilidad (43). La ultrasonografía endoscópica ha emergido como

un procedimiento para lesiones de 5mm, aunque es dependiente de operador (44). La mayoría de los tumores entero-pancráticos que se producen en el contexto de la NEM tipo 1 son susceptibles a tratamiento farmacológico, mientras que el papel de la cirugía es controversial, debido a que usualmente son múltiples tumores y/o metastásicos (45-47). La mayoría de estos tumores incrementan los niveles séricos de cromogranina A, de polipéptido pancreático o, en menor frecuencia, insulina/proinsulina, glucagón o calcitonina (48). Las resecciones

agresivas sólo están indicadas en tumores grandes, avanzados, con metástasis locales (49). En casos en los que existen múltiples tumores (o metástasis), análogos de somatostatina (octreotide) reducen el crecimiento tumoral, especialmente si la hipergastrinemia no se resuelve con la cirugía (48,49). El segundo tumor funcional enteropancreático más frecuente asociado a la NEM tipo 1 es el insulinoma. Cirugía es su terapia de elección en presencia de episodios de hipoglicemia sintomática. La probabilidad de cura quirúrgica es alta, aunque pudiera presentarse hipoglicemia recurrente (49). Otros tumores funcionantes asociados a la NEM tipo 1 como los VIPomas, glucagonomas y somatostatatomas son raros, usualmente grandes y con alto riesgo de malignidad, por lo cual deben ser tratados con cirugía radical de ser posible (50).

4.3 Tumores de la Hipófisis Anterior

La incidencia de adenomas hipofisarios puede variar entre un 15 a 60%, siendo la primera manifestación clínica de NEM tipo 1 en el 25% de los casos esporádicos pero menos del 10% de

los casos familiares. Por lo general, los síntomas dependen de los niveles de la hormona producida y/o efectos compresivos del tumor (1). Los tumores son microadenomas (<1cm) en dos tercios de los casos. Los tumores pueden ser evidenciados mediante TAC y RMN (30). Alrededor del 60% de los tumores hipofisarios asociados a NEM tipo 1 son productores de prolactina (prolactinomas; típicamente concentración sérica >100ng/mL), el 25% son productores de hormona del crecimiento, 3% secretores de adrenocorticotropina (ACTH) y el resto son no funcionantes (51). El tratamiento de tumores hipofisarios no difiere de los casos esporádicos e incluye remoción quirúrgica vía transesfenoidal, así como tratamiento farmacológico e incluso radioterapia (52,53). Aun en pacientes tratados quirúrgicamente, los tumores pueden recurrir, por lo que es necesario continuar con las pruebas de monitoreo, como prolactina, IGF-1 y resonancia magnética de silla turca, cada 1-3 años (35).

4.4 Tumor Carcinoide

Los tumores carcinoides en NEM tipo 1 pueden originarse del timo, bronquios, y estomago. Aunque pueden sintetizar péptidos y otros factores como aminas pequeñas (ACTH, calcitonina, GHRH, serotonina o histamina), por lo general no son funcionantes. El carcinóide tímico se presenta predominantemente en hombres y su curso parece ser más agresivo, constituyendo junto con los tumores malignos de páncreas, la principal causa de muerte en NEM tipo 1(50). Por tanto, se recomienda la realización de timentomía transcervical durante la cirugía de paratiroides. Por el contrario, el carcinóide bronquial es más común en mujeres y posee mejor pronóstico. El carcinóide de células símil- enterocromafines gástrico tipo II puede ser reconocido de forma incidental durante un estudio endoscópico en la evaluación del síndrome de Zollinger- Ellison. Los tumores carcinoides son usualmente múltiples, menores de 1.5cm y asociados con proliferación extratumoral de células símil- enterocromafines (1).

4.5 Carcinoma Medular de Tiroides (CMT)

El CMT es la primera manifestación neoplásica de NEM tipo 2 debido a su elevada penetrancia. Se origina en las células parafoliculares C de la glándula tiroides (9). Es un tumor neuroendocrino productor de calcitonina (valor normal < 10pg/mL) que corresponde al 5% de todos los cánceres de tiroides, del cual el 30% se puede presentar formando parte de un NEM tipo 2(54). La historia natural del CMT es muy variable puesto que su agresividad difiere dependiendo si se trata de un tumor esporádico (70-75%) ó familiar (55). La progresión de CMT en el escenario de la NEM 2-B es la de peor pronóstico con una tasa de supervivencia es de 50% a los 2 años del diagnóstico (11,54). En el síndrome NEM 2-B, el CMT se caracteriza por ser bilateral y multicéntrico, pudiéndose manifestar en la infancia (11). Previamente a su aparición, el cuadro clínico es asintomático con hiperplasia de células C ó carcinoma microscópico (13,56). Habitualmente el CMT no se diagnostica en etapa preinvasiva, se asocia a metástasis linfática regional en un 45% al momento del diagnóstico y en un 50% al

momento de la primera cirugía (54, 56,57). Se puede diseminar por vía hematológica a órganos como pulmón, huesos e hígado, lo cual coincide con la expresión clínica de diarrea crónica. El estudio de CMT se debe iniciar en forma temprana, idealmente antes de los 5 años de vida (58), ya que puede presentarse a edades tan tempranas como los 12 meses de edad. La determinación de niveles de calcitonina basal y/o post estimulación con pentagastrina ó calcio permite su identificación en casi todos los casos (59,60). El CMT es capaz de concentrar radioisótopos que son específicos de tejido neuroendocrino, tales como I123-metaiodobenzilguanidina (MIBG), Tc99m-acido captosuccinico, y análogos de somatostatina como In111- octreotide, lo que facilita su localización (30). La prevención del carcinoma medular de tiroides (CMT) es quirúrgica. Tiroidectomía total profiláctica debe ser realizada antes de que haya progresión a malignidad, lo cual depende del genotipo, pero en general, debe ser en los primeros 6 meses de

vida en NEM tipo 2B y en los primeros 5-10 años de vida en NEM tipo 2^a (61-63).

4.6 Feocromocitoma

La primera descripción de un feocromocitoma fue hecha en 1886 y es atribuida a Felix Fränkel(64). Alrededor de un 5% se heredan como rasgo autosómico dominante, aislado ó dentro del síndrome NEM tipo 2. La enfermedad de von Hippel-Lindau es otro síndrome cancerígeno asociado a feocromocitomas (65). Cuando se asocia a una NEM, se manifiesta en la segunda o tercera década de vida, siendo multicéntrico y bilateral (50-80%) (66,67). La manifestación clínica más frecuente es la hipertensión arterial, que es casi siempre resistente al tratamiento convencional (68). Se ha reportado como causa de muerte súbita. La metástasis por feocromocitomas ocurre raramente en pacientes con NEM tipo 2 (0- 25%) (1). La excreción urinaria total de catecolaminas que excede los 100- 300µg/24 horas (adrenalina [S:29%; E:99.6%], noradrenalina [S:50%; E:99.6%], dopamina [S:86%; E:100%]) y niveles séricos

>2000pg/mL son patognomónicos. La mejor opción diagnóstica es la medición de metanefrina y normetanefrina plasmática (S:96%; E:85%) y urinaria ($\geq 1,3$ - 1,8 mg/24 horas [S:88%; E:99%]) ya que poseen elevada sensibilidad y especificidad, aunque no hay un consenso que limite a la realización de una prueba en particular(69-71). El patrón de metabolitos plasmáticos varía en cada forma hereditaria de feocromocitoma, siendo la elevación de metanefrina específica de NEM tipo 2 y neurofibromatosis tipo 1, normetanefrina para enfermedad de von Hippel-Lindau, y metoxitiramina para otras formas hereditarias (72). Si estos exámenes son negativos, pueden ser realizados otros estudios complementarios que incluyen la determinación de cromogranina A y pruebas de estimulación con glucagón y supresoras con clonidina (71,73). Posterior al diagnóstico se debe localizar el tumor. Los estudios imagenológicos incluyen TAC (S:98%, E:70%), RMN (S:100%, E:67%), estudio con MIBG (S:78%, E:100%), OctreoScan, y PET(71,74). En general la

mayoría de son intra- abdominales (95%), la localización extra- adrenal más común son las áreas para- aorticas superior e inferior (75%), vejiga (10%), tórax (10%), cabeza, cuello y pelvis (5%)(71,73). Todos los pacientes con o sin evidencias de exceso de producción de catecolaminas, deben recibir tratamiento médico con antagonistas alfa-adrenérgicos (doxazosin, prazosin o fenoxibenzamina) con o sin antagonistas beta-adrenérgicos y/o alfa-metiltirosina, por al menos 2 semanas previas a la cirugía (75). En caso de persistencia o recurrencia de enfermedad, una opción de tratamiento consiste en la utilización de [I]131 MIBG. De los pacientes con feocromocitomas malignos, existe alrededor de un 50% de supervivientes a los 5 años (75).

4.7 Neuroma Mucoso Múltiple

Los neuromas mucosos son el rasgo más característicos de NEM tipo 2-B, por lo que también se le conoce como síndrome de neuromas mucosos (76). Pueden ser el primer rasgo clínico y en casos severos son congénitos o se presentan durante el primer año de vida

(10,56). Casi todos los pacientes desarrollan neuromas mucosos múltiples, los cuales se ubican en la región centrofacial y el tracto digestivo como consecuencia de una ganglioneuromatosis generalizada (13,76,77). Los ganglioneuromas causan anomalías esqueléticas y dentales cuando se ubican en la cavidad oral (10,77). Los neuromas consisten en una proliferación encapsulada de nervio y células paraneurales con formación de fibras de colágeno. Son neuromas verdaderos, por lo cual deben diferenciarse de los neurofibromas, asociados a la neurofibromatosis (78). Los ganglioneuromas gastrointestinales son responsables de las manifestaciones gastrointestinales y están presentes en el 30% y aunque son más comunes en el intestino delgado y en el intestino grueso, también se presentan en otros sitios del tubo digestivo, en hígado, vesícula biliar y páncreas (13,77).

4.8 Hábito Marfanoide

El fenotipo Marfanoide puede ser observado en la mayoría de los pacientes con NEM tipo 2-B, el cual simula las características de un síndrome

de Marfan. El fenotipo incluye un cuerpo alto y delgado, con extremidades superiores e inferiores largas y delgadas, en ocasiones laxitud e hiperelasticidad de las articulaciones junto a músculos proximales hipotónicos (atrofia neurogénica identificada en la electromiografía). Hay una desproporción entre los segmentos corporales superiores e inferiores. En la NEM tipo 2-B no se presentan anomalías aórticas, luxación del cristalino, homocistinuria o anomalías de mucopolisacáridos, que sí lo están en el síndrome de Marfan verdadero (1,9,13).

4.9 Manifestaciones Cutáneas de la NEM tipo 1 y 2-A

Las manifestaciones clínicas iniciales en NEM tipo 1 pueden incluir calcinosis cutis debido a hiperparatiroidismo primaria, eritemas generalizados durante paroxismos del síndrome Verner- Morrison, y eritema migratorio necrolítico como parte del síndrome de glucagonoma(80). Solo los angiofibromas faciales, colagenomas, y lipomas pueden ser considerados como manifestaciones directas.

Los angiofibromas faciales son pápulas en forma de cúpula de coloración rosácea que aparecen tardíamente alrededor de la tercera y cuarta década de la vida (81). Los colagenomas son lesiones bien definidas, pápulas ó nódulos con una consistencia firme a la palpación. En pacientes (>70%) con NEM tipo 1 se pueden observar docenas de estas lesiones distribuidas principalmente en tronco y cuello (82). Los lipomas son relativamente raros en este síndrome y a menudo solitarios (83). La amiloidosis cutánea primaria ha emergido como una característica poco común en NEM tipo 2A y aun más rara en el CMTF. Los cambios cutáneos se deben a la deposición de amiloide derivado de citoqueratinas en la dermis papilar, se presentan principalmente en el dorso como lesiones maculares hiperpigmentadas, pruriginosas y distribuidas en forma de parche, y se relacionan en un 30% de los pacientes con NEM tipo 2A cuando la mutación de *RET* involucra al codón 634 y 804(84).

4.10 Manifestaciones Oculares de la NEM tipo 2-B

La manifestación ocular más común es la prominencia de nervios corneales. Otras características son aumento de volumen y eversión palpebral, desplazamiento del conducto lagrimal y de pestañas, neuromas subconjuntivales, disminución del lagrimeo y dilatación pupilar, aumento de la presión intraocular, xeroftalmia y xerostomía (76).

5. Programa de Supervivencia y Asesoramiento Genético

En el síndrome NEM tipo 1 algunos tumores no son susceptibles a cirugía preventiva, por lo que se recomienda insertar al paciente asintomático en programas de seguimiento para su detección temprana y así reducir la morbilidad y mortalidad asociada (8). De acuerdo al último consenso internacional publicado en el 2001(1), dicho programa debe incluir por lo menos los siguientes estudios bioquímicos y radiológicos:

1. Determinación de la concentración sérica de prolactina a partir de los 05 años; concentración de calcio en ayunas a partir de los 08 años; y concentración sérica en ayunas de gastrina a partir de los 20 años.

2. Realización de RMN de cabeza desde los 05 años cada 3-5 años; TAC ó RMN de abdomen desde los 20 años y cada 3-5 años.

3. Considerar: determinación de concentración sérica de PTH en ayunas; TAC de tórax anual; gammagrafía para receptor de Somatostatina anual; y Octreotide scan anual. El análisis molecular es recomendado para pacientes que cumplan con el criterio clínico de NEM 1(85). La identificación del gen mutado permite no solo la confirmación diagnóstica, sino además la identificación de parientes portadores de dicha mutación (8). Cuando no se identifican mutaciones de *MEN1* en un pedigrí típico, se debe obtener una confirmación genética mediante análisis de linaje ó haplotipo al menos en dos generaciones de los miembros afectados (1). El análisis de haplotipo puede ser realizado usando marcadores específicos de locus que flanquean la región de *MEN1* (86). La pobre correlación genotipo- fenotipo y amplia variabilidad de ocurrencia del tumor hace difícil la formulación de conductas clínicas agresivas (inclusive en pacientes que portan una mutación

similar). En el caso del síndrome NEM tipo 2, si hay buena correlación entre el genotipo y fenotipo de enfermedad (87). La tiroidectomía profiláctica guiada por genotipo es el pilar para la prevención del CMT, prolongando la supervivencia de estos pacientes. En este sentido en 1999(1), el riesgo de CMT en infantes fue estratificado en tres categorías de acuerdo a las mutaciones de RET: Nivel 1. Mutaciones en los codones 883, 918, y 922 requieren tiroidectomía total < 06 meses de edad. Nivel 2. Mutaciones en los codones 611, 618, 620 y 634, la tiroidectomía total debe ser realizada < 05 años de edad. Nivel 3. Mutaciones en los codones 609, 768, 790, 791, 804, y 891, la tiroidectomía puede ser realizada >05 años de edad. El programa de supervivencia de la NEM tipo 2 debe incluir la exclusión de feocromocitomas mediante mediciones anuales de catecolaminas, si los codones afectados son los siguientes: 609, 611, 618, 620, 630, 634, 790, V804L, 883, 918 o 922(87).

CONCLUSION

Las neoplasias endocrinas múltiples son enfermedades cancerígenas con un patrón de herencia mendeliano dominante y se encuentran asociadas con una gran variedad de tumores endocrinos y no- endocrinos. A pesar que son condiciones raras, su diagnóstico temprano e identificación de casos a riesgo son la única posibilidad de efectuar medidas terapéuticas efectivas que sean capaces de mejorar la morbimortalidad de estos pacientes. La secuenciación de los genes *MEN1* y *RET* ha permitido la caracterización de los mecanismos involucrados en la oncogénesis de estos síndromes, sin embargo solo en el caso de las NEM tipo 2 se ha traducido en programas de supervivencia efectivos con buena relación costo- beneficio. Los problemas de secuenciación de *MEN1* y la amplia variabilidad de expresión fenotípica de sus mutaciones no permiten predecir con exactitud la aparición de los tumores de páncreas y carcinoides, cuales son los responsables de la mortalidad asociada. La identificación de los componentes de las

NEM se ha ido depurando con las nuevas técnicas de radiodiagnóstico y bioquímicas, considerando que en nuestro país los estudios genómicos no están ampliamente implementados, el diagnóstico clínico es el método del cual disponemos. Esta limitante debe ser superada en un futuro, dado que las novedosas técnicas genómicas conducirán el tratamiento no solo de desordenes monogénicos como las NEM sino también de enfermedades poligénicas complejas.

REFERENCIAS

1. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, et al. Consensus: Guidelines for Diagnosis and Therapy of MEN Type 1 and Type 2. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(12):5658-71.
2. Wermer P. Genetic aspects of adenomatosis of endocrine glands. *Am J Med.* 1954;16(3):363-71.
3. Sipple JH. The association of pheochromocytoma with carcinoma of the thyroid gland 1961;31:163-6.

4. Khairi MR, Dexter RN, Burzynski NJ, et al. Mucosal neuroma, pheochromocytoma and medullary thyroid carcinoma: multiple endocrine neoplásica type 3. *Medicine (Baltimore)* 1975;54(2):89-112.
5. Stratakis CA. Genetics of Carney complex and related familial lentiginoses, and other multiple tumor syndromes. *Front Biosci.* 2000;5:D353-66.
6. Carney JA, Gordon H, Carpenter PC, et al. The complex of myxomas, spotty pigmentation, and endocrine overactivity. *Medicine (Baltimore)*. 1985;64:270-83.
7. Marinoni I, Pellegata NS. p27kip1: a new multiple endocrine neoplásica gene? *Neuroendocrinology.* 2011;93(1):19-28.
8. Marini F, Falchetti A, Del Monte F, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1. *Orphanet J Rare Dis.* 2006;2:1:38.
9. Eng C. *Seminars in Medicine of the Beth Israel Hospital, Boston: The RET Proto-Oncogene in Multiple Endocrine Neoplasia Type 2 and Hirschsprung's Disease.* *N Engl J Med.* 1996;335(13):943-51.
10. Pujol RM, Matias-Guiu X, Miralles J, et al. Multiple idiopathic mucosal neuromas: a minor form of multiple endocrine neoplasia type 2B or a new entity? *J Am Acad Dermatol.* 1997;37(2 Pt 2):349-52.
11. Frank K, Raue F, Gottswinter J, et al. Importance of early diagnosis and follow-up in multiple endocrine neoplasia (MEN II B). *Eur J Pediatr.* 1984;143(2):112-16.
12. Toledo SPA, Cortina MA, Toledo RA, Lourenço, DM. Impact of RET proto-oncogene analysis on the clinical management of multiple endocrine neoplasia type 2. *Clinics.* 2006;61(1):59-70.
13. O'Riordain DS, O'Brien T, Crotty TB, et al. Multiple endocrine neoplasia type

- 2B: More than an endocrine disorder. *Surgery*. 1995;118:936-42.
14. Agarwal SK, Lee BA, Sukhodolets KE, et al. Molecular pathology of the MEN1 gene. *Ann NY Acad Sci*. 2004;1014:189-98.
15. Marx SJ. Molecular genetics of multiple endocrine neoplasia types 1 and 2. *Nat Rev Cancer*. 2005;5(5):367-75.
16. Kim H, Lee JE, Cho EJ, et al. Menin, a tumor suppressor, represses JunD-mediated transcriptional activity by association with an mSin3A-histone deacetylase complex. *Cancer Res*. 2003;63(19):6135-9.
17. Hughes CM, Rozenblatt-Rosen O, Milne TA, et al. Menin associates with a trithorax family histone methyltransferase complex and with the *hoxc8* locus. *Mol Cell*. 2004;13(4):587-97.
18. Lin SY, Elledge SJ. Multiple tumor suppressor pathways negatively regulate telomerase. *Cell*. 2003;113(7):881-9.
19. Francis J, Lin W, Rozenblatt-Rosen O, et al. The menin tumor suppressor protein is phosphorylated in response to DNA damage. *PLoS One*. 2011;6(1):e16119.
20. Tomassetti P, Cometa G, Del Vecchio E, et al. Chromosomal instability in multiple endocrine neoplasia type 1. Cytogenetic evaluation with DEB test. *Cancer Genet Cytogenet*. 1995;79:123-26.
21. Gracanin A, Dreijerink KM, van der Luijt RB, et al. Tissue selectivity in multiple endocrine neoplasia type 1-associated tumorigenesis. *Cancer Res*. 2009;69(16):6371-4.
22. Mulligan LM, Ponder BA. Genetic basis of endocrine disease: multiple endocrine neoplasia type 2. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995; 80(7): 1989-1995.
23. Frilling A, Weber F, Tecklenborg C, et al. Prophylactic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia: the impact of molecular mechanisms of RET proto-

- oncogene. *Langenbecks Arch Surg.* 2003;388(1):17-26.
24. Lorenzo M, Eng C, Mulligan L, et al. Multiple mRNA isoforms of the human RET prom-oncogene generated by alternative splicing. *Oncogene.* 1995;10:1377-83.
25. Nakamura T, Ishizaka Y, Nagao M, et al. Expression of the ret proto-oncogene product in human normal and neoplastic tissues of neural crest origin. *J Path.* 1994;172:255-60.
26. Eng C, Smith D, Mulligan L, et al. Activation of RET as a dominant transforming gene by germline mutations of MEN2A and MEN2B. *Science.* 1995;267:381-83.
27. Landsvater RM, Jansen RP, Hofstra RM, et al. Mutation analysis of the RET proto-oncogene in Dutch families with MEN 2A, MEN 2B and FMTC: two novel mutations and one de novo mutation for MEN 2A. *Hum Genet.* 1996;97(1):11-4.
28. Carlson K, Bracamontes J, Jackson C, et al. Parent-of-origin effects in multiple endocrine neoplasia type 2B. *Am J Hum Genet.* 1994;55:1076-82.
29. Cooper MS. Disorders of calcium metabolism and parathyroid disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011;25(6):975-83.
30. Scarsbrook AF, Thakker RV, Wass JA, et al. Multiple endocrine neoplasia: spectrum of radiologic appearances and discussion of a multitechnique imaging approach. *Radiographics.* 2006;26(2):433-51.
31. Schreinemakers JM, Pieterman CR, Scholten A, et al. The optimal surgical treatment for primary hyperparathyroidism in MEN1 patients: a systematic review. *World J Surg.* 2011;35(9):1993-2005.
32. Pieterman CR, van Hulsteijn LT, den Heijer M, et al. Primary Hyperparathyroidism in MEN1 Patients: Preferred Surgical Procedure and

- Relation With Genotype--a Cohort Study With Long-Term Follow-Up. *Ann Surg.* 2012 Mar 30. [En Prensa]
33. Piecha G, Chudek J, Więcek A. Primary hyperparathyroidism in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Int J Endocrinol.* 2010;2010:928383.
34. Tonelli F, Marcucci T, Giudici F, et al. Surgical approach in hereditary hyperparathyroidism. *Endocr J.* 2009;56(7):827-41.
35. Piecha G, Chudek J, Wiecek A. Multiple Endocrine Neoplasia type 1. *Eur J Intern Med.* 2008;19(2):99-103.
36. Wada M, Furuya Y, Sakiyama J, et al. The calcimimetic compound NPS R-568 suppresses parathyroid cell proliferation in rats with renal insufficiency. Control of parathyroid cell growth via a calcium receptor. *J Clin Invest.* 1997;100:2977-83.
37. Moyes VJ, Monson JP, Chew SL, et al. Clinical Use of Cinacalcet in MEN1 Hyperparathyroidism. *Int J Endocrinol.* 2010;2010:906163.
38. Marcocci C, Cetani F. Update on the use of cinacalcet in the management of primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest.* 2012;35(1):90-5.
39. Falchetti A, Cilotti A, Vagelli L, et al. A patient with MEN1-associated hyperparathyroidism, responsive to cinacalcet. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2008;4(6):351-7.
40. Veldhuis JD, Norton JA, Wells SA, et al. Surgical Versus Medical Management of Multiple Endocrine Neoplasia (MEN) Type I. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(2):357-64.
41. Scholten A, Schreinemakers JM, Pieterman CR, et al. Evolution of surgical treatment of primary hyperparathyroidism in patients with multiple endocrine neoplasia type 2A. *Endocr Pract.* 2011;17(1):7-15.
42. Lewis RB, Lattin GE Jr, Paal E. Pancreatic endocrine tumors: radiologic-

- clinicopathologic correlation. *Radiographics*. 2010;30:1445-64.
43. Virgolini I, Ambrosini V, Bomanji JB, et al. Procedure guidelines for PET/CT tumour imaging with 68Ga-DOTA-conjugated peptides: 68Ga-DOTA-TOC, 68Ga-DOTA-NOC, 68Ga-DOTA-TATE. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37:2004-10.
44. McLean A. Endoscopic ultrasound in the detection of pancreatic islet cell tumours. *Cancer Imaging*. 2004;4:84-91.
45. Triponez F, Goudet P, Dosseh D, et al. Is surgery beneficial for MEN-1 patients with small (≤ 2 cm), nonfunctioning pancreaticoduodenal endocrine tumor? An analysis of 65 patients from the GTE. *World J Surg*. 2006;30:654-62.
46. Kouvaraki MA, Shapiro SE, Cote GJ, et al. Management of pancreatic endocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1. *World J Surg*. 2006;30:643-53.
47. Fendrich V, Langer P, Waldmann J, Bartsch DK, Rothmund M. Management of sporadic and multiple endocrine neoplasia type 1 gastrinomas. *Br J Surg*. 2007;94(11):1331-41.
48. Akerström G, Hellman P. Surgery on neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2007;21(1):87-109.
49. Norton JA, Fang TD, Jensen RT. Surgery for gastrinoma and insulinoma in multiple endocrine neoplasia type 1. *J Natl Compr Canc Netw*. 2006;4(2):148-53.
50. Akerström G, Hessman O, Hellman P, Skogseid B. Pancreatic tumours as part of the MEN-1 syndrome. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2005;19(5):819-30.
51. Corbetta S, Pizzocaro A, Peracchi M, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 in patients with recognized pituitary tumours of different types. *Clin Endocrinol*. 1997;47:507-12.
52. O'Brien T, O'Riordan DS, Gharib H, et al. Results of treatment of pituitary

- disease in multiple endocrine neoplasia, type I. *Neurosurgery*. 1996;39:273-9.
53. Bevan JS, Webster J, Burke CW, et al. Dopamine agonists and pituitary tumor shrinkage. *Endocr Rev*. 1992;13:220-40.
54. Hoff AO, Hoff PM. Medullary thyroid carcinoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2007;21(3):475-88.
55. Frank-Raue K, Rondot S, Schulze E, et al. Change in the spectrum of RET mutations diagnosed between 1994 and 2006. *Clin Lab*. 2007;53(5-6):273-82.
56. Byard RW, Thorner PS, Chan HS, et al. Pathological features of multiple endocrine neoplasia type IIb in childhood. *Pediatr Pathol*. 1990;10(4):581-92.
57. Skinner MA, DeBenedetti MK, Moley JF, et al. Medullary thyroid carcinoma in children with multiple endocrine neoplasia types 2A and 2B. *J Pediatr Surg*. 1996;31(1):177-181.
58. Hassett S, Costigan C, McDermott M, et al. Prophylactic thyroidectomy in the treatment of thyroid medullary carcinoma. Age for surgery? *Eur J Pediatr Surg*. 2000;10(5):334-6.
59. Moley JF, DeBenedetti MK, Dilley WG, et al. Surgical management of patients with persistent or recurrent medullary thyroid cancer. *J Intern Med*. 1998;243:521-6.
60. Heshmati HM, Gharib H, van Heerden JA, et al. Advances and controversies in the diagnosis and management of medullary thyroid carcinoma. *Am J Med*. 1997;103:60-9.
61. Barakat MT, Meeran K, Bloom SR. Neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer*. 2004;11:1-18.
62. Skinner MA, MA, Dilley WiG, et al. Prophylactic Thyroidectomy in Multiple Endocrine Neoplasia Type 2a. *N Engl J Med*. 2005;353:1105-13.
63. Machens A, Ukkat J, Brauckhoff M, et al. Advances in the management of hereditary medullary thyroid cancer. *J Intern Med*. 2005;257:50-9.

64. Neumann HP, Vortmeyer A, Schmidt D, et al. Evidence of MEN-2 in the original description of classic pheochromocytoma. *N Engl J Med.* 2007;357(13):1311-5.
65. Hes FJ, Höppener JWM, Lips CJM. Clinical Review 155: Pheochromocytoma in Von Hippel-Lindau Disease. 2003;88(3):969-74.
66. Raue F, Frank-Raue K. Multiple endocrine neoplasia type 2: 2007 update. *Horm Res.* 2007;68(Suppl 5):101-4.
67. Frank-Raue K, Kratt T, Hoppner W, et al. Diagnosis and management of pheochromocytomas in patients with multiple endocrine neoplasia type 2: relevance of specific mutations in the RET protooncogene. *Eur J Endocrinol.* 1996;135:222-5.
68. Heshmati HM, Hofbauer LC. Multiple endocrine neoplasia type 2: recent progress in diagnosis and management. *Eur J Endocrinol.* 1997;137:572-8.
69. Lenders JW, Keiser HR, Goldstein DS, et al. Plasma metanephrines in the diagnosis of pheochromocytoma. *Ann Intern Med.* 1995;123(2):101-9.
70. Kudva YC, Sawka AM, Young WF. Clinical Review 164. The Laboratory Diagnosis of Adrenal Pheochromocytoma: The Mayo Clinic Experience. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 88(10):4533-9.
71. Bravo EL, Tagle R. Pheochromocytoma: State-of-the-Art and Future Prospects *Endocr Rev.* 2003;24(4):539-53.
72. Eisenhofer G, Lenders JW, Timmers H, et al. Measurements of plasma methoxytyramine, normetanephrine, and metanephrine as discriminators of different hereditary forms of pheochromocytoma. *Clin Chem.* 2011;57(3):411-20.
73. Bravo EL. Pheochromocytoma: Current Perspectives in the Pathogenesis, Diagnosis, and Management. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2004;48(5):746-50.

74. Ilias I, Pacak K. Clinical Problem Solving: Current Approaches and Recommended Algorithm for the Diagnostic Localization of Pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(2):479-91.
75. Ilias I, Pacak K. Diagnosis, localization and treatment of pheochromocytoma in MEN 2 syndrome. *Endocr Regul.* 2009;43(2):89-93.
76. Dennehy PJ, Feldman GL, Kambouris M, et al. Relationship of familial prominent corneal nerves and lesions of the tongue resembling neuromas to multiple endocrine neoplasia type 2B. *Am J Ophthalmol.* 1995;120:456-61.
77. Smith VV, Eng C, Milla PJ. Intestinal ganglioneuromatosis and multiple endocrine neoplasia type 2B: implications for treatment. *Gut.* 1999;45:143-6.
78. Geist JR, Gander DL, Stefanac SJ. Oral manifestations of neurofibromatosis types I and II. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1992;73(3):376-82.
79. Grobmyer SR, Guillem JG, O'Riordain DS, et al. Colonic manifestation of multiple endocrine neoplasia type 2B. Report of four cases. *Dis Colon Rectum.* 1999;42:1216-9.
80. Winship IM, Dudding TE. Lessons from the skin—cutaneous features of familial cancer. *Lancet Oncol.* 2008;9:462-72.
81. Asgharian B, Turner ML, Gibril F, et al. Cutaneous tumors in patients with multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) and gastrinomas: prospective study of frequency and development of criteria with high sensitivity and specificity for MEN1. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:5328-36.
82. Xia Y, Darling TN. Rapidly growing collagenomas in multiple endocrine neoplasia type I. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56:877-80.

83. Saggini A, Brandi ML. Skin lesions in hereditary endocrine tumor syndromes. *Endocr Pract.* 2011;17(Suppl 3):47-57.
84. Ceccherini I, Romei C, Barone V, et al. Identification of the Cys634—>Tyr mutation of the RET proto-oncogene in a pedigree with multiple endocrine neoplasia type 2A and localized cutaneous lichen amyloidosis. *J Endocrinol Invest.* 1994;17:201-4.
85. Newey PJ, Thakker RV. Rol of multiple endocrine neoplasia type 1 mutational analysis in clinical practice. *Endocr Pract.* 2011;17(Suppl3):8-17.
86. Giraud S, Choplin H, Teh BT, et al. A large multiple endocrine neoplasia type 1 family with clinical expression suggestive of anticipation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:3487-92.
87. Marini F, Falchetti A, Del Monte F, et al. Multiple endocrine neoplasia type 2. *Orphanet J Rare Dis.* 2006;2:1:45.