

References

- Ando Y, Ono Y, Sano A, Fujita N, Ono S, Tanaka Y. Clinical characteristics and outcomes of pheochromocytoma crisis: a literature review of 200 cases. *J Endocrinol Invest.* 2022;45:2313–28, <http://dx.doi.org/10.1007/s40618-022-01868-6>.
- Ho ET, Gardner DS. Paraganglioma with acute hyperamylasaemia masquerading as acute pancreatitis. *Singapore Med J.* 2011;52:e251–4.
- Choi EK, Kim WH, Park KY. A case of a composite adrenal medullary tumor of pheochromocytoma and ganglioneuroma masquerading as acute pancreatitis. *Korean J Intern Med.* 2006;21:141–5, <http://dx.doi.org/10.3904/kjim.2006.21.2.141>.
- Inaba H, Kaido Y, Kosugi D, Asai Y, Shinya O, Shogo N, et al. Pheochromocytoma multisystem crisis complicated by severe acute pancreatitis. *Intern Med.* 2023;62:1957–63, <http://dx.doi.org/10.2169/internalmedicine.0742-22>.
- Kim SY, Kim JH, Kim CH, Nam SW, Kim YJ, Kim JI, et al. A case of pheochromocytoma with hyperamylasaemia. *Korean J Gastroenterol.* 2003;42:172–5.
- Toouli J, Baker RA. Innervation of the sphincter of Oddi: physiology and considerations of pharmacological intervention in biliary dyskinesia. *Pharmacol Ther.* 1991;49:269–81, [http://dx.doi.org/10.1016/0163-7258\(91\)90058-T](http://dx.doi.org/10.1016/0163-7258(91)90058-T).
- Yamanishi J, Nishikawa M, Ohomori Y, Furuta Y, Fukuzaki H. Phaeochromocytoma with transient hyperamylasaemia during hypertensive crisis. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1985;291:1171, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.291.6503.1171>.
- Munk Z, Tolis G, Jones W, Fallen E, McLean P. Pheochromocytoma presenting with pulmonary edema and hyperamylasaemia. *Can Med Assoc J.* 1977;116:357–9.
- Dugal Perrier NA, Van Heerden JA, Wilson DJ, Warner MA. Malignant pheochromocytoma masquerading as acute pancreatitis – a rare but potentially lethal occurrence. *Mayo Clin Proc.* 1994;69:366–70, [http://dx.doi.org/10.1016/S0025-6196\(12\)62222-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0025-6196(12)62222-8).
- Jam I, Shoham M, Wolf RO, Mishkin S. Elevated serum amylase activity in the absence of clinical pancreatic or salivary gland disease: possible role of acute hypoxemia. *Am J Gastroenterol.* 1978;70:480–8.

Ignacio Jiménez Hernando^{a,*}, Laura González Fernández^a, Juan Carlos Percovich Hualpa^{a,b}

^a Department of Endocrinology and Nutrition, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain

^b Department of Endocrinology and Nutrition, Hospital Ruber Internacional, Madrid, Spain

* Corresponding author.

E-mail address: nachojimenezhernando@gmail.com (I. Jiménez Hernando).

<https://doi.org/10.1016/j.endinu.2024.02.006>
2530-0164/ © 2024 SEEN y SED. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

La importancia de la técnica MLPA en el diagnóstico de la neoplasia endocrina múltiple tipo 1



The importance of MLPA technique in the diagnosis of multiple endocrine neoplasia type 1

La neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN1) o síndrome de Wermer es una entidad infrecuente con un patrón de herencia autosómica dominante con elevada penetrancia secundaria a variantes patogénicas de la línea germinal en el gen supresor del tumor *MEN1*, que codifica una proteína denominada menina¹. Su prevalencia estimada es de 2 casos cada 100.000 habitantes y se caracteriza por una predisposición a neoplasias fundamentalmente endocrinas (más frecuente paratiroides, enteropancreáticas e hipofisarias). El diagnóstico de MEN1 en un paciente tiene implicaciones relevantes para los miembros de la familia, ya que los familiares de primer grado tienen un 50% de probabilidad de heredar la variante patogénica y se puede identificar mediante el análisis secuencial *MEN1*².

Presentamos el caso de una paciente con antecedentes personales de varias neoplasias y estudio genético inicial negativo mediante secuenciación del gen *MEN1*, pero con detección posterior de una delección en heterocigosis mediante amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples (MLPA), que confirmó finalmente el diagnóstico.

Mujer de 65 años de edad, con antecedentes personales de hipertensión arterial esencial, diabetes mellitus tipo 2

con buen control metabólico y varias neoplasias previas. A los 45 años, fue intervenida de hiperparatiroidismo primario mediante hemitiroidectomía derecha y paratiroidectomía múltiple (3 glándulas y media), con anatomía patológica compatible con adenoma en la glándula inferior derecha e hiperplasia en la glándula superior derecha. Dos años después, fue intervenida mediante duodenopancreatectomía cefálica por hallazgo de una masa en la cabeza del páncreas tras una prueba de imagen realizada por pérdida de peso significativa no intencionada, compatible tanto a nivel analítico como histológico con glucagonoma pancreático (2 tumores) y posteriormente adenoma suprarrenal izquierdo intervenido mediante suprarrenalectomía izquierda. A los 59 años, fue intervenida mediante hemicolecotomía derecha por adenocarcinoma de colon moderadamente diferenciado pT2N0. Actualmente es derivada a consulta para cribado de cáncer hereditario y por nódulo mamario izquierdo detectado de forma incidental en tomografía computarizada de seguimiento un mes antes. Se completó estudio del mismo mediante mamografía (BI-RADS 3-4A) y biopsia, siendo compatible con carcinoma intraductal con expresión de receptores de estrógenos, decidiéndose en comité multidisciplinar tumorectomía guiada por semilla junto con radioterapia y tratamiento hormonal con anastrozol. Cuatro años antes, dado el fenotipo clínico de MEN1, se había realizado estudio genético mediante amplificación por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de los exones codificantes y regiones de splicing del gen *MEN1* y posterior secuenciación analítica, sin hallazgos patológicos. Dados los antecedentes personales de neoplasias múltiples, se realizó la secuenciación

de los genes relacionados con cáncer de mama, ovario y cáncer colorrectal (*BRCA1*, *BRCA2*, *CDH1*, *STK11*, *TP53*, *ATM*, *BRIP1*, *CHEK2*, *PALB2*, *MSH6*, *RAD51D*, *MSH2*, *MLH1*, *APC*, *MUTYH*, *EPCAM* y *PMS2*), sin hallazgos patológicos. Posteriormente, se amplió el estudio genético mediante el estudio de variación del número de copias mediante la técnica de secuenciación de nueva generación (NGS) y confirmación por MLPA de los genes *AIP*, *CDC73*, *CDKN1B*, *MEN1*, *RET*. Dicho estudio informó de una delección en heterocigosis del gen completo *MEN1*, por lo que se confirmó el diagnóstico y se realizó asesoramiento genético a familiares. En su hermano se confirmó también la presencia de la misma delección.

La realización del estudio del gen *MEN1* está indicado en 4 situaciones: 1) aquellos casos con 2 o más tumores endocrinos asociados a *MEN1* (adenoma paratiroideo, tumores gastroenteropancreáticos y adenoma hipofisario, fundamentalmente); 2) pacientes con sospecha o presentación atípica de *MEN1*, como adenoma paratiroideo en menores de 30 años o enfermedad multiglandular; presencia de gastrinoma o múltiples tumores neuroendocrinos pancreáticos a cualquier edad, o casos con 2 o más tumores asociados a *MEN1* diferentes a la tríada clásica; 3) familiares de primer grado asintomáticos de portador de variante patogénica en *MEN1* y 4) familiares de primer grado de portador de variante patogénica en *MEN1* con expresión compatible (por ejemplo, confirmación de un tumor asociado a *MEN1* o alteraciones clínicas, radiológicas o bioquímicas sospechosas de tumor asociado a *MEN1*)³. La realización del estudio genético en las indicaciones previamente mencionadas es importante para la confirmación del diagnóstico clínico y la identificación tanto de portadores en la familia que puedan beneficiarse de un plan de seguimiento y consejo genético como de no portadores. La secuencia diagnóstica dependerá de la presencia o ausencia de historia familiar con *MEN1* confirmado genéticamente. En el primer caso, se realizará la secuenciación dirigida del gen para confirmar o descartar la presencia de la variante patogénica ya conocida. En el segundo caso, en un primer paso se realizará amplificación por PCR de los exones codificantes y regiones de splicing y su posterior secuenciación⁴. En caso de normalidad, el siguiente paso será realizar MLPA para detectar grandes deleciones del gen *MEN1*. Si no se encuentran alteraciones, el siguiente paso es realizar secuenciación de paneles de genes asociados a condiciones similares a *MEN1* (*MEN1*-like), como *CDKN1A*, *CDKN1B*, *CDKN2A*, *CDKN2C*, *CDC73*, *CASR*, *GNA11*, *AP2S1*, *GCM2* y *AIP*. Por último, si la sospecha clínica es alta y la causa genética no se ha podido identificar, podría realizarse secuenciación mediante NGS del exoma clínico (WES) o genoma completo (WGS)⁴. Una revisión de 2015 de las variantes patogénicas de la línea germinal publicadas identificó 576 variantes patogénicas únicas, y en 2019 la Base de Datos Universal de Mutaciones para el gen *MEN1* (UMD-MEN1) informó de 181 variantes patogénicas únicas adicionales de la línea germinal^{5,6}. La categoría obviamente patogénica de variantes de la línea germinal (69%) predice el truncamiento prematuro de la menina a partir de variantes patogénicas sin sentido (14%), variantes patogénicas de cambio de marco de lectura (42%), variantes patogénicas en el sitio de empalme (10,5%) y deleciones grandes (2,5%)⁴.

Debe tenerse en cuenta que las técnicas de secuenciación génica presentan una gran sensibilidad para la detección de pequeñas deleciones/inserciones intragénicas, variantes sin sentido, cambio de sentido y en sitios de empalme pero, como limitación técnica, pueden no detectar deleciones o duplicaciones de regiones genómicas concretas (exón único, multi-exón o grandes deleciones/duplicaciones), por lo que es fundamental la realización de MLPA en casos de secuenciación negativa para la identificación de las mismas. De hecho, el uso conjunto de la secuenciación y el análisis delección/duplicación (del/dup) pueden identificar variantes patogénicas heterocigóticas de la línea germinal *MEN1* en un 70-90% de las familias con características típicas de *MEN1*. Los avances en el diagnóstico genético han ofrecido la oportunidad de reconocer las condiciones relacionadas con el *MEN1* en pacientes con variante patogénica *MEN1* de la línea germinal. Actualmente, el uso adicional de la validación «in silico» presenta múltiples ventajas a la hora de simular variantes génicas específicas, como deleciones de mediano tamaño que pueden ser difíciles de detectar mediante NGS, las cuales deben ser confirmadas posteriormente mediante MLPA. La importancia de un correcto diagnóstico molecular es crucial en esta entidad, dado que presenta un alto grado de penetrancia (hasta un 100% en portadores después de los 55 años) y es fundamental proporcionar consejo genético a los pacientes y a sus familiares, informándoles de que el riesgo de que una persona con la variante patogénica la transmita a su descendencia es del 50%.

En este caso, la presencia de una delección grande en el gen *MEN1* no fue detectada en la amplificación por reacción en cadena de la polimerasa realizada previamente, de ahí la importancia de repetir y ampliar el estudio genético mediante MLPA en los casos con fenotipo clínico y ausencia de alteraciones en la secuenciación génica, donde, aunque de forma infrecuente (2,5%), pueden estar presentes dichas deleciones, permitiendo así tanto su confirmación diagnóstica como un correcto seguimiento y asesoramiento genético.

Financiación

No financiación.

Conflicto de intereses

No conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Chandrasekharappa SC, Guru SC, Manickam P, Olufemi SE, Collins FS, Emmert-Buck MR, et al. Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia-type 1. *Science*. 1997;276:404-7.
2. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, Bilezikian J, Dralle H, Ebeling PR, et al. Endocrine Society. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;9:2990-3011.
3. Kamilaris CDC, Stratakis CA. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1): An Update and the Significance of Early Genetic and Clinical Diagnosis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:339.

4. Brandi ML, Agarwal SK, Perrier ND, Lines KE, Valk GD, Thakker RV. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1: Latest Insights. *Endocr Rev.* 2021;42:133–70.
5. Concolino P, Costella A, Capoluongo E. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): an update of 208 new germline variants reported in the last nine years. *Cancer Genet.* 2016;209:36–41.
6. Romanet P, Mohamed A, Giraud S, Odou MF, North MO, Pertuit M, et al. UMD-MEN1 Database: An Overview of the 370 MEN1 Variants Present in 1676 Patients From the French Population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104:753–64.

Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: antoniobustosmerlo@gmail.com
(A. Bustos-Merlo).

<https://doi.org/10.1016/j.endinu.2024.02.002>
2530-0164/ © 2024 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Antonio Bustos-Merlo*, Carlos Javier García Calvente
y Antonio Rosales-Castillo