

Notas clínicas

ACROMEGALY, PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM AND PHEOCHROMOCYTOMA

We present the case of a 56-year-old woman who, 5 years after receiving a diagnosis of unilateral adrenal pheochromocytoma and primary hyperparathyroidism, was diagnosed with acromegaly caused by a growth hormone-secreting pituitary adenoma. No germ-line mutations in *RET*, *VHL* and *MEN-1* gene were detected. Medullary thyroid carcinoma was also ruled out. Therefore, the present case shows coexistence of a tumor characteristic of MEN 2 syndrome (pheochromocytoma) with a growth hormone-secreting pituitary tumor characteristic of MEN 1 syndrome and primary hyperparathyroidism, which can be observed in both multiple endocrine neoplasia syndromes, but without germ-line mutations in *RET*, *VHL* and *MEN-1*.

Key words: Pheochromocytoma. Acromegaly. Primary hyperparathyroidism. MEN-1. MEN-2.

Acromegalia, hiperparatiroidismo primario y feocromocitoma

ARTURO LISBONA GIL^a, MERCEDES ROBLEDO^b, ASÍS FERNÁNDEZ Riestra^c Y CÉSAR ALONSO RODRÍGUEZ^a

^aServicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Central de la Defensa. Madrid. España. ^bServicio de Genética de Tumores Endocrinos. Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas. Madrid. España. ^cServicio de Medicina Interna. Hospital Central de la Defensa. Madrid. España.

Se presenta el caso de una mujer que 5 años después de haber sido diagnosticada de feocromocitoma adrenal derecho e hiperparatiroidismo primario, desarrolló una acromegalia por adenoma hipofisario. Se descartó la existencia de carcinoma medular de tiroides y de mutación germinal en *RET* y en *VHL*. La determinación del gen *MEN-1* también resultó negativa. Se dan en este caso la existencia de un tumor característico de la NEM-2 como el feocromocitoma, otro característico de la NEM-1 como el adenoma hipofisario secretor de GH e hiperparatiroidismo primario, que se da en ambas neoplasias endocrinas múltiples, pero sin mutaciones germinales en *RET*, *VHL* y *MEN-1*.

Palabras clave: Feocromocitoma. Acromegalia. Hiperparatiroidismo primario. NEM-1. NEM-2.

INTRODUCCIÓN

Los tumores neuroendocrinos pueden presentarse de forma esporádica o en el contexto de una enfermedad familiar con herencia autosómica dominante¹. Hasta ahora, se ha descrito 4 síndromes mayores, bien caracterizados y con sus genes causales descubiertos: la neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (NEM-1), neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (NEM-2), enfermedad de Von Hippel-Lindau (VHL) y el complejo de Carney. Además, otros tumores endocrinos de páncreas, paratiroides y adrenales han sido asociados a la neurofibromatosis de Von Recklinhausen y a la esclerosis tuberosa, y recientemente han sido observadas mutaciones germinales en el gen *HRPT2* en el síndrome hiperparatiroidismo-tumor de mandíbula y en el carcinoma paratiroideo².

La coincidencia de tumores que encontramos en la NEM-1 (hipofisarios o pancreáticos) con otros tumores típicos de la NEM-2 (feocromocitoma) con o sin hiperparatiroidismo primario es extremadamente rara, pero se la ha descrito en la literatura³⁻¹⁰. Hemos encontrado 13 casos de asociación entre acromegalia y feocromocitoma, y de éstos, 5 tenían además un hiperparatiroidismo primario. Presentamos aquí el caso de una paciente intervenida de un feocromocitoma unilateral asociado a hiperparatiroidismo primario, que 5 años más tarde fue diagnosticada de acromegalia por adenoma hipofisario.

Correspondencia: Dr. A. Lisbona Gil.
Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Central de la Defensa.
Avda. del Ejército, s/n. Madrid. España.

Manuscrito recibido el 1-8-2005 y aceptado para su publicación el 19-12-2005.

TABLA 1. Analítica hormonal

	Plasma	Orina
Noradrenalina	31.656 pg/ml (< 300)	2.336 µg/24 h (< 76)
Adrenalina	162 pg/ml (< 60)	19 µg/24 h (< 18)
Dopamina	37 pg/ml (< 150)	281 µg/24 h (< 390)
Normetanefrina		7.163 µg/24 h (< 444)
Metanefrina		231 µg/24 h (< 341)
Paratirina intacta (ng/ml < 65)	86	
Calcitonina (pg/ml 2-17)	10; 3,2; 6 y 1 (tras gluconato cálcico: 1-2-1-2-1-1)	(estímulo con gluconato cálcico < 20)
Antígeno carcinoembrionario (ng/ml < 10)	0,9	
T ₄ libre (ng/dl 0,7-1,5)	0,9	
Tirotropina (µU/ml 0,3-4,5)	1,9	
Cortisol (µg/dl 5-25)	14	
Corticotropina (pg/ml < 40)	9	
Renina (ng/ml/h < 7)	0,8	
Aldosterona (ng/dl < 35)	7,7	
Somatotropina (ng/ml < 5)	3	
IGF-I (ng/ml 90-480)	90	

T₄: tiroxina; IGF-I: factor de crecimiento similar a la insulina tipo I.

CASO CLÍNICO

Paciente de 56 años con hipertensión arterial desde hacía 5 años que ingresa por presentar una tensión arterial de 260/120 mmHg a pesar del tratamiento con atenolol (50 mg/día), enalapril (20 mg/día) e hidroclorotiazida. Un año antes de su ingreso había comenzado con crisis hipertensivas de corta duración que se acompañaban de cefalea occipital, nerviosismo y a veces taquicardia. Refería, además, fatiga y debilidad muscular, así como disnea ocasional no relacionada con las crisis. Como otros antecedentes de interés, la paciente presentaba diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con glipizida e hipercolesterolemia en tratamiento con atorvastatina. Entró en menopausia a los 51 años de edad, aunque desde los 47 refería sofocos en la cabeza y la cara con sudoración profusa. Tenía un síndrome depresivo desde hacía 4 años que no había respondido al tratamiento con fluoxetina. Su padre había fallecido de embolia mesentérica y había tenido anteriormente un infarto de miocardio. No se sabe de otras enfermedades familiares.

En la exploración destacaban obesidad global (peso, 103 kg; talla, 163 cm; IMC = 38,8), tiroides no palpable y auscultación cardíaca rítmica a 68 lat/min, con soplo sistólico II-III/VI en foco aórtico; el resto de la exploración fue normal. En el fondo de ojo se observó un estrechamiento arteriolar generalizado.

Analíticamente, el hemograma era normal, con velocidad de sedimentación globular la primera hora de 50 mm; glucosa, 167 mg/dl; urea, creatinina, ácido úrico, GOT, GPT, GGT, fosfatasa alcalina, lactatodeshidrogenasa y bilirrubina fueron normales; colesterol total, 299; colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (cHDL), 40; cLDL, 218; triglicéridos, 205 mg/dl; proteínas totales, 7,3 g/dl; calcio corregido, 11,88, 11,96 y 11,35 mg/dl; fósforo, 4,0, 4,3 y 4,3 mg/dl; calcio iónico, 5,21 y 5,16 mg/dl (normal, 2-5); calciuria, 112 mg/24 h; fosfatúria, 488 mg/24 h. En la analítica hormonal destacaba una importante elevación de la noradrenalina plasmática y urinaria, así como de su metabolito normetanefrina urinaria, y una ligera elevación de la adrenalina plasmática. La paratirina estaba elevada, la calcitonina basal fue normal y, al no disponer de pentagastrina, se realizó un estímulo con gluconato cálcico, que resultó normal (tabla 1).

Ante la sospecha clínica y bioquímica de feocromocitoma, se realizó una gammagrafía suprarrenal con metayodo-

dobencilguanidina, y se observó una captación adrenal derecha indicativa de feocromocitoma, sin captación en suprarrenal izquierda, y tanto la tomografía computarizada (TC) como la resonancia magnética (RM) abdominal mostraron una masa adrenal derecha de 4 cm de diámetro y una suprarrenal izquierda aumentada de tamaño con un nódulo central de 1 cm de diámetro. La ecografía cervical mostró tiroides normal, con nódulo hipoecogénico derecho de 16 mm y otro de 6 mm izquierdo, compatibles con glándulas paratiroides. La gammagrafía paratiroidea con Tc-sestaMIBI no demostró captación a nivel paratiroideo. En la ecocardiografía se apreció miocardiopatía hipertrófica obstructiva.

La paciente fue tratada con labetalol por su miocardiopatía hipertrófica y con fenoxibenzamina, y se alcanzó buen control de su presión arterial antes de la cirugía. Fue intervenida quirúrgicamente con adrenalectomía bilateral por laparotomía. Al exponer la glándula adrenal izquierda, se abrió un quiste adrenal que se correspondía con el nódulo de 1 cm observado en la TC y la RM. El postoperatorio transcurrió sin complicaciones, y la paciente recibió tratamiento sustitutivo con hidrocortisona, y las catecolaminas se redujeron a la normalidad. El estudio histológico demostró feocromocitoma adrenal derecho mientras que era normal la glándula adrenal izquierda. En el estudio genético practicado se descartaron mutaciones germinales en los genes *RET* y *VHL* y se evidenció una mutación somática en *RET*.

Tres años después de la intervención, la paciente notó cambios faciales y aumento de tamaño de manos y pies, lo que la obligó a cambiar de anillo y aumentar el número de calzado. Desde hace 1 año refiere una gran mejoría de su estado general, con desaparición de dolores musculares y articulares. En la exploración destacaban unos rasgos faciales acromegálicos con macroglosia y manos y pies de aspecto y tamaño acromegálicos. El resto de la exploración era similar a la de 5 años antes. En la analítica hormonal destacaban la elevación de la somatotropina y el factor de crecimiento similar a la insulina y la falta de supresión de somatotropina tras la sobrecarga oral de glucosa (SOG). Además, se observaba hipercalcemia con paratirina elevada y concentraciones normales de calcitonina. En el estudio hormonal hipotálamo-hipofisario se observó escasez de gonadotropina, para una mujer menopáusica, y el resto de las hormonas eran normales (tabla 2).

TABLA 2. Análítica hormonal

Eje somatotropo	
GH	17,9 ng/ml (< 5)
IGF-I	839 y 827 ng/ml (94-483)
IGFBP3	2.371 ng/ml (149-3.953)
Sobrecarga oral de glucosa (tiempos, 0, 30, 60, 90 y 120 s)	GH: 6, 3, 4,1, 5,1 y 7,2 ng/ml (< 1)
Eje gonadal	
LH	11 mU/ml
FSH	25 mU/ml
Estradiol	28 pg/ml
Prolactina	5,7 ng/ml (< 25)
Eje tiroideo	
T ₄ libre	0,77 ng/dl (0,7-1,5)
TSH	2,1 mcU/ml (0,3-4,5)
Eje adrenal (en tratamiento con 30 mg/día de hidrocortisona)	
Cortisol	5,9 µg/dl (5-25)
ACTH	11 pg/ml (< 40)
Cortisol libre orina	127 µg/24 h (10-75)
Metabolismo mineral	
Ca total	11,4 mg/dl
P	4,4 mg/dl
Ca iónico	5,14 mg/dl (< 5)
PTH	87 ng/ml (< 65)
Calcitonina	4 pg/ml (2-17)

GH: hormona de crecimiento; IGF-I: factor de crecimiento similar a la insulina tipo I; IGFBP3: proteína transportadora de IGF tipo 3; LH: hormona luteinizante; FSH: hormona foliculostimulante; T₄: tiroxina; TSH: tirotropina; ACTH: corticotropina; PTH: paratirina.

Ante la sospecha de acromegalia, se realizó una RM que mostró una pequeña imagen hipointensa en la hipófisis, de localización parasagital izquierda y compatible con microadenoma, en contacto con la pared medial del seno cavernoso izquierdo, que podría encontrarse infiltrada. No había extensión supraselar ni compresión de vías ópticas, y la campimetría resultó normal. Se descartó la existencia de síndrome de apnea obstructiva del sueño. En la ecografía tiroidea se observó un quiste de 6 mm y una nueva gammagrafía paratiroidea con Tc-sestaMIBI no logró demostrar captación en glándulas paratiroides. La ecocardiografía siguió demostrando una miocardiopatía hipertrofica. El estudio genético no detectó mutaciones en el gen *MEN-1*. Fue intervenida por vía transesfenoidal y se le extirpó el microadenoma; 1 año más tarde, las concentraciones de IGF-I eran normales y la respuesta de la somatotropina a la glucosa fue < 1 ng/ml. El resto de las hormonas hipofisarias fueron similares a las previas a la cirugía. No precisó la administración de radiocirugía con *gamma-knife*. El hiperparatiroidismo primario persiste en la actualidad, con la paciente asintomática, con concentraciones de calcio menores de 11,5 mg/dl y con una densitometría ósea normal, sin osteoporosis ni osteopenia, por lo que no se ha recomendado de momento la intervención quirúrgica.

COMENTARIOS

El síndrome NEM-1 se produce por una mutación en un gen situado en el cromosoma 11q13, identificado en 1997¹¹ que codifica una proteína de 610 aminoácidos, la menina¹¹, que se localiza principalmente en el núcleo¹². La función de esta proteína supresora tumoral podría ser inhibir la actividad de una proteína que inhibe el crecimiento celular, quizá interactuando con el factor de transcripción *JunD*¹³. Esta enfermedad predispone al desarrollo de tumores principalmente de tejidos endocrinos secretores, con una penetrancia irregular. La presentación clínica varía, y puede afectar a

paratiroides, hipófisis y región enteropancreática. Para el diagnóstico clínico de NEM-1 es preciso que se den en el mismo paciente al menos 2 tumores de los tejidos citados anteriormente. Para considerar la existencia de NEM-1 familiar, es necesario que al menos 2 parientes de primer grado estén afectados, 1 con una NEM-1 y el otro al menos un tumor de NEM-1. Los tumores endocrinos característicos de la NEM-1 se dan más frecuentemente de forma esporádica, no familiar. En la NEM-1 familiar podemos detectar una mutación germinal, mientras que en los tumores endocrinos esporádicos podemos detectar una mutación somática. Sin embargo, la presencia de una mutación en el gen *MEN-1* somática en un tumor no se correlaciona con el fenotipo NEM-1 y no tiene ningún significado pronóstico ni familiar. Más del 10% de las mutaciones germinales *MEN-1* surgen *de novo* y son transmitidas de forma autosómica dominante; actualmente, en el 10-15% de los sujetos con NEM-1 no se detectan mutaciones en el gen *MEN-1*^{14,15}. Estos falsos negativos podrían deberse a que las mutaciones estarían localizadas fuera de la región analizada o por falta de sensibilidad del método de detección de la mutación.

El hiperparatiroidismo primario es la expresión más frecuente y generalmente más temprana, y se manifiesta en el 80-100% de los pacientes a los 40 años^{16,17}. El gastrinoma es el tumor enteropancreático más frecuente en el NEM-1, y lo desarrolla el 50% de los pacientes a los 50 años¹⁸. Los insulinomas ocurren en el 10-35% de los casos¹⁸. Los tumores no funcionantes o secretores de polipéptido pancreático son frecuentes (20%) y los glucagonomas, los VIPomas y somatostatinas son raros (2%). Los tumores hipofisarios más frecuentes son los prolactinomas, seguidos por los secretores de somatotropina o ésta y prolactina¹⁸. Se ha descrito lipomas hasta en un 60-70% de los pacientes.

En la NEM-2 el carcinoma medular de tiroides es la clave y forma parte del síndrome en el 95% de los casos. El feocromocitoma aparece en el 50% y el hiperparatiroidismo tan sólo en el 15 al 30% de los casos. El 90% de los casos pertenecen a la forma NEM-2A. Raramente, los pacientes se presentan con feocromocitoma o hiperparatiroidismo o ambos, antes de la aparición del carcinoma medular de tiroides; y la combinación de feocromocitoma más hiperparatiroidismo no es suficiente para llegar al diagnóstico de NEM-2A en ausencia de historia familiar o mutación en *RET*. La susceptibilidad genética para el NEM-2A ha sido localizada en el protooncogén *RET* situado en el cromosoma 10q11.2, que codifica un receptor tirosinasa que se expresa en células derivadas de la cresta neural. Al igual que en la NEM-1, para el diagnóstico de NEM-2A es necesario detectar la mutación en la línea germinal, y desarrollan la enfermedad sólo los miembros de la familia que tengan la mutación¹⁹⁻²². *RET* es un protooncogén, lo que significa que una única mutación activadora es suficiente para causar la transformación neoplásica.

Se ha identificado mutaciones en *RET* en al menos el 92% de las familias con NEM-2, y una vez localizada la mutación en un miembro familiar, el 100% de los miembros de la familia que están o van a estar afectados son portadores de la mutación en *RET* que causa la enfermedad en dicha familia. Si no se detecta la mutación en un miembro, puede asegurarse que éste no va a desarrollar la enfermedad con una probabilidad cercana al 100% (en teoría, podría ocurrir que un individuo de la familia tenga una mutación germinal *de novo*, distinta de la que llevan sus familiares).

El feocromocitoma ha ocurrido muy raramente asociado a la NEM-1, con 7 casos descritos hasta el presente²³⁻²⁶. En los casos en los que se estudió el ADN²⁶, se observaron mutaciones germinales en *MEN-1*, así como pérdida de heterocigosis en el gen *MEN-1* en el tejido del propio tumor, lo que indica que el desarrollo del tumor estaba inducido por la inactivación del gen *MEN-1*. Sin embargo, el feocromocitoma ha sido descrito ocasionalmente asociado a tumores que se dan en el síndrome NEM-1, pero que no reúnen criterios de NEM-1 clásico, como tumores de islotes pancreáticos¹⁻³ o tumores hipofisarios secretores de somatotropina con o sin acromegalia⁴⁻⁸. De los 13 casos descritos de feocromocitoma asociado a acromegalia por tumor hipofisario⁴⁻⁸, 5 se asociaron además a hiperparatiroidismo primario por hiperplasia paratiroidea^{5,6}. Estos casos hicieron pensar en un síndrome de solapamiento entre NEM-1 y NEM-2, pero hoy en día, tras el descubrimiento de los genes de las neoplasias endocrinas múltiples, se cree que algunos de estos casos serían monogénicos pero con una penetrancia inusual de NEM-1, Von Hippel-Lindau, NEM-2 o neurofibromatosis tipo 1. Al no haber podido estudiarlos genéticamente, no se puede confirmar esta hipótesis. También se ha querido explicar la asociación de feocromocitoma con acromegalia por la posible secreción

de somatoliberina por el tumor adrenal, pero esto no ha sido demostrado con tinciones para somatoliberina y no se ha producido una mejoría de la acromegalia cuando se ha extirpado el feocromocitoma.

Nuestra paciente fue diagnosticada de feocromocitoma e hiperparatiroidismo primario, y se la intervino del feocromocitoma. El análisis de *RET* fue negativo en línea germinal y positivo en línea somática; no tenía ningún antecedente familiar indicativo de NEM y no tenía carcinoma medular de tiroides ni hiperplasia de células C, a juzgar por las concentraciones normales de calcitonina basal y tras estímulo con gluconato cálcico. Por tanto, no se trataba de un NEM-2A. Además, las concentraciones de somatotropina e IGF-I, al tiempo del diagnóstico y tras la cirugía del feocromocitoma, fueron normales y el comienzo de los síntomas de acromegalia fue 3 años después de la extirpación del feocromocitoma. Cinco años más tarde fue diagnosticada e intervenida de acromegalia, y el estudio genético no demostró mutación en el gen *MEN-1*. Las concentraciones de calcitonina siguen siendo normales y en la ecografía tiroidea no aparecen nódulos.

Sin embargo, la probabilidad estadística de que coincidan acromegalia, feocromocitoma e hiperparatiroidismo es tan baja que no nos parece una asociación casual. Probablemente, los estudios genéticos futuros puedan darnos la explicación. Con respecto a este punto, en nuestra experiencia hemos visto que pacientes con la asociación acromegalia más hiperparatiroidismo primario que aparecen después de los 40 años no son pacientes NEM-1, dado que no se encuentran mutaciones germinales que expliquen su enfermedad²⁷. De hecho, ya se ha planteado la existencia de otro gen, todavía por identificar, que sea la causa de tal asociación. El hecho de haber encontrado una mutación somática en el feocromocitoma señala que realmente este tumor fue esporádico y no asociado con el resto del cuadro que desarrolla la paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Calender A. Molecular genetics of neuroendocrine tumors. Digestion. 2000;62:3-38.
2. Shattuck TM, Välimäki S, Obara T, Gaz RD, Clark OH, Shoback D, et al. Somatic and germ-line mutations of the HRPT2 in sporadic parathyroid carcinoma. N Engl J Med. 2003;349:1722-9.
3. Zeller JR, Kauffman HM, Komorowski RA, Itskovitz HD. Bilateral pheochromocytoma and islet cell adenoma of the pancreas. Arch Surg. 1982;117:827-30.
4. Carney JA, Go VL, Gordon H, Northcutt RC, Pearce AG, Sheps SG. Familial pheochromocytoma and islet cell tumor of the pancreas. Am J Med. 1980;68:515-21.
5. Tateishi R, Wada A, Ishiguro S, Ehara M, Sakamoto H, Miki T, et al. Coexistence of bilateral pheochromocytoma and pancreatic islet cell tumor: report of a case and review of the literature. Cancer. 1978;42:2928-34.
6. Miller GL, Wynn J. Acromegaly, pheochromocytoma, toxic goiter, diabetes mellitus and endometriosis. Arch Intern Med. 1971;127:299-303.

7. Anderson RJ, Lufkin EG, Sizemore GW, Carney JA, Sep SG, Silling YE. Acromegaly and pituitary adenoma with pheochromocytoma variant of multiple endocrine neoplasia. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1981;14:605-12.
8. Myers JH, Eversman JJ. Acromegaly, hyperparathyroidism and pheochromocytoma in the same patient. A multiple endocrine disorder. *Arch Intern Med*. 1981;141:1521-22.
9. Baughan J, De Gara C, Morrish D. A rare association between acromegaly and pheochromocytoma. *Am J Surg*. 2001;182:185-7.
10. Sleilati GG, Kovacs KT, Honasoge M. Acromegaly and pheochromocytoma: report of a rare coexistence. *Endocr Pract*. 2002;8:54-60.
11. 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.
12. Guru SC, Goldsmith PK, Burns AL, Marx SJ, Spiegel AM, Collins FS, et al. Menin, the product of the MEN1 gene, is a nuclear protein. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;68:820-3.
13. Agarwal SK, Guru SC, Heppner C, Erdos MR, Collins RM, Park SY, et al. Menin interacts with the AP1 transcription factor JunD and represses JunD-activated transcription. *Cell*. 1999;96:143-52.
14. Agarwal SK, Kester MB, Debelenko LV, Heppner C, Emmert-Buck MR, Skarulis MC, et al. Germline mutations of the MEN1 gene in familial multiple endocrine neoplasia type 1 and related states. *Hum Mol Genet*. 1997;6:1169-75.
15. Bassett JH, Forbes SA, Pannett AA, Lloyd SE, Christie PT, Wooding C, et al. Characterization of mutations in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Am J Hum Genet*. 1998;62:232-44.
16. Oberg K, Skogseid B, Eriksson B. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN-1). Clinical, biochemical and genetical investigations. *Acta Oncol*. 1989; 28:383-7.
17. Rizzoli R, Green III 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.
18. Marx SJ, Agarwal SK, Kester MB, Heppner C, Kim YS, Skarulis MC, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1: clinical and genetic features of the hereditary endocrine neoplasias. *Recent Prog Hum Res*. 1999;54:397-438.
19. Mulligan LM, Marsh DJ, Robinson BG, Schuffenecker I, Zedenius J, Lips CJ, et al. Genotype-phenotype correlation in multiple endocrine neoplasia type 2: report of the International RET Mutatum Consortium. *J Intern Med*. 1995;238:343-6.
20. Mulligan LM, Kwok JBJ, Healey CS, Elsdon MJ, Eng C, Gardner E, et al. Germ-line mutations of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2A. *Nature*. 1993;363:458-60.
21. Donis-Keller H, Dou S, Chi D, Carlson KM, Toshima K, Lairmore TC, et al. Mutations in the RET proto-oncogene are associated with MEN 2A and FMTC. *Hum Mol Genet*. 1993;2:851-6.
22. Mulligan LM, Eng C, Healey CS, Clayton D, Kwok JB, Gardner E, et al. Specific mutations of the RET proto-oncogene are related to disease phenotype in MEN 2A and FMTC. *Nat Genet*. 1994;6:70-4.
23. Alberts WM, McMeekin JO, George JM. Mixed multiple endocrine neoplasia syndromes. *JAMA*. 1980;244:1236-37.
24. Carty SE, Helm AK, Amico JA, Clarke MR, Foley TP, Watson CG, et al. The variable penetrance and spectrum of manifestations of multiple endocrine neoplasia type 1. *Surgery*. 1998; 124:1106-13.
25. Dackiw AP, Cote GJ, Fleming JB, Schultz PN, Stanford P, Vassilopoulou-Sellin R, et al. Screening for MEN1 mutations in patients with atypical endocrine neoplasia. *Surgery*. 1999;126:1097-103.
26. Sigl E, Behmel A, Henn T, Wirsberger G, Weinshäusl A, Kaserer K, et al. Cytogenetic and CGH studies of four neuroendocrine tumors and tumor-derived cell lines of a patient with multiple endocrine neoplasia type 1. *Int J Oncol*. 1999;15:41-51.
27. Cebrián A, Ruiz-Llorente S, Cascón A, Pollán M, Díez JJ, Picó A, et al. Mutational and gross deletion study of the MEN1 gene and correlation with clinical features in Spanish patients. *J Med Genet*. 2003;40:e72.