

Tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos asociados a síndromes familiares

ASSOCIATED GASTROENTEROPANCREATIC NEUROENDOCRINE TUMOURS TO FAMILIAR SYNDROMES

Aproximadamente 5-10% of neuroendocrine tumours (NETs) of the gastroenteropancreatic system (GEP) have an hereditary background. The known hereditary syndromes include: multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN 1), von Hippel Lindau disease (VHL), neurofibromatosis type 1 (NF 1) and tuberous sclerosis complex (TSC). This review discusses for each of these syndromes the: genes involved and specific types of mutations, disease prevalence, affected neuroendocrine tissues and related clinical syndromes, and special morphological features of NETs on each of these syndromes.

Key words: Neuroendocrine tumours. Multiple endocrine neoplasia type 1. Menin. Von Hippel-Lindau disease. Hypoxia-inducible transcription factor-1. Neurofibromatosis. Tuberous sclerosis disease, signal mTOR.

EDURNE LECUMBERRI PASCUAL

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Fundación Jiménez Díaz Cápío. Madrid. España.

Aproximadamente, el 5-10% de los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos tienen un componente hereditario conocido. Existen diferentes síndromes familiares tumorales de origen genético como el síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN 1), la enfermedad de Von Hippel-Lindau (VHL), la neurofibromatosis tipo 1 (NF 1) y la esclerosis tuberosa (ET).

En este artículo se revisan las principales características clínicas y genéticas de estos síndromes: los genes involucrados y las mutaciones específicas, la prevalencia de la enfermedad y su penetrancia, los tejidos neuroendocrinos afectados, y las características morfológicas de los tumores neuroendocrinos GEP en el seno de cada uno de los diferentes síndromes genéticos.

Palabras clave: Tumores neuroendocrinos. Neoplasia endocrina múltiple tipo 1. Menina. Enfermedad Von Hippel-Lindau. Factor inductor de hipoxia tipo 1. Neurofibromatosis. Esclerosis tuberosa, vía mTOR.

INTRODUCCIÓN

Los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (TEGEP) se originan en tejidos que contienen células derivadas de la cresta neural, el neuroectodermo y el endodermo. Por lo tanto, los tumores neuroendocrinos pueden presentarse en múltiples localizaciones del organismo, aunque la mayoría aparecen en el eje gastroenteropancreático e incluyen diferentes tipos de tumores: gastrinomas, insulinomas, tumores secretores de péptido intestinal vasoactivo (VIPomas), glucagonomas, tumores secretores de polipéptido pancreático (PPomas), somatostatonomas y tumores carcinoides¹.

La susceptibilidad al desarrollo de cáncer de origen hereditario es más frecuente en tumores que proceden de órganos endocrinos que en cualquier otra estirpe tumoral. A menudo, una gran variedad de tejidos endocrinos y no endocrinos están involucrados, produciendo síndromes clínicos complejos².

Aproximadamente, el 5-10% de los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos tienen un componente hereditario conoci-

Correspondencia: Dra. E. Lecumberri Pascual.
Servicio de Endocrinología y Nutrición. Fundación Jiménez Díaz Cápío.
Avda. Reyes Católicos, 2. 28040 Madrid. España.
Correo electrónico: edurnecumberri@hotmail.com

do. Hay diferentes síndromes familiares tumorales de origen genético, como la neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN 1), la neurofibromatosis tipo 1 (NF 1), la enfermedad de Von Hippel-Lindau (VHL) y la esclerosis tuberosa (ET)^{2,3}.

Neoplasia endocrina múltiple tipo 1

El síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN 1) es un trastorno hereditario poco frecuente, con una prevalencia aproximada de 2 por 100.000⁴. El síndrome se caracteriza por una predisposición para el desarrollo de tumores de origen endocrino que pueden afectar a diversos órganos: glándulas paratiroides (90-95%), hipófisis anterior (30%), células de islotes pancreáticos (41%)⁵, duodeno (gastrinomas), glándulas suprarrenales, timo y pulmón (tumores carcinoides). También puede favorecer el desarrollo de tumores en órganos no endocrinos como la piel (lipomas, angiofibromas) y el sistema nervioso central (SNC) (ependimomas)⁶.

Según las guías de diagnóstico y tratamiento del MEN 1, se puede definir el síndrome si están presentes 2 de los 3 tipos principales de tumores que lo caracterizan (tumores paratiroides, enteropancreáticos o hipofisarios)⁴. El MEN 1 tiene un patrón de herencia autosómica dominante, aunque aproximadamente en el 10% de los casos las mutaciones se producen de novo sin historia familiar conocida (tabla 1). El gen de supresión tumoral *MEN1*, responsable de padecer o no el síndrome, está situado en el cromosoma 11q13 y contiene 10 exones que codifican para una proteína de 68 kDa, formada por 610 aminoácidos, denominada menina. La menina es una proteína reguladora del ciclo celular, aunque su función no está todavía bien establecida. Se cree que tiene un papel importante en las vías de señalización que controlan el crecimiento y diferenciación celular durante el período de embriogénesis y en la vida posnatal. Hasta la fecha, se ha visto que la menina interacciona con numerosas proteínas involucradas en la regulación de la transcripción, la replicación del ADN, mitosis, apoptosis, integridad genómica, vías de señalización de crecimiento celular, y organización de la matriz extracelular⁶. Sin embargo, queda sin esclarecer por qué las mutaciones del gen *MEN1* afectan predominantemente a los órganos endo-

crinos. El hecho de que los tumores endocrinos sean tan frecuentes en pacientes con MEN 1, y la multiplicidad de éstos, hace pensar que la copia no mutada del gen pueda sufrir algún tipo de mutación somática, que favorezca la formación de tumores en los tejidos afectados. Por lo tanto, parece probable que los tumores surjan según la hipótesis “two hit” de Knudson. En un individuo heterocigoto, una mutación somática en una única célula resulta en la pérdida del alelo de tipo débil (pérdida de heterocigosidad, LOH), dejando a la célula sólo con el gen mutante. Esta célula proliferaría, y produciría un tumor monoclonal. Estas mutaciones somáticas ocurren aleatoriamente a lo largo de la vida, lo que explica la tardía aparición de los tumores⁷.

La mayoría de las mutaciones encontradas en pacientes con MEN 1 inactivan o alteran la función de la menina como un represor de la activación transcripcional mediada por JunD, un factor de transcripción con actividad antiapoptótica, que se cree que está mediado por la inhibición de la apoptosis dependiente de p53. La falta de supresión de JunD debido a la ausencia de menina funcional originaría una reducción de la apoptosis y tendría, por lo tanto, un efecto oncogénico. Como corresponde a un gen de supresión tumoral, no hay correlación entre genotipo y fenotipo. Las mutaciones en la línea germinal del gen del MEN 1 pueden encontrarse dispersas a lo largo de las secuencias de exones e intrones que forman la proteína y no están acumuladas en los denominados “puntos calientes”. La mayoría (60%) son mutaciones truncadas; 20% corresponden a mutaciones sin sentido; 20%, mutaciones de sentido erróneo; 10% son delecciones o inserciones, y alrededor del 10% son mutaciones *splice-site*. Asimismo, se han descrito grandes mutaciones en la línea germinal que afectan a prácticamente todo el locus del *MEN1*⁸.

También se han encontrado mutaciones somáticas en el gen *MEN1* en el 12-17% de adenomas paratiroides esporádicos, y en algunos gastrinomas, insulinomas y tumores neuroendocrinos intestinales. Sin embargo, la gran mayoría de tumores hipofisarios no asociados al *MEN1* no presentan mutaciones en dicho gen^{9,10}.

Actualmente, los tumores neuroendocrinos pancreáticos o gastrointestinales son la primera causa de mortalidad en los pacientes con MEN1. Son detectados por la aparición de síntomas clínicos en aproxi-

TABLA 1. Genética de los síndromes familiares asociados a tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos

Síndrome genético	Gen	Cromosoma	Proteína	Herencia	Penetrancia	Prevalencia
Neoplasia endocrina múltiple tipo 1	<i>MEN1</i>	11q13	Menina	AD (10% mutaciones de novo)	> 95%	α 1:20.000-1:40.000
Von Hippel Lindau	<i>VHL</i>	3p25	VHL	AD (20% mutaciones de novo)	50% (50 años) 90% (60 años)	α 1:36.000
Esclerosis tuberosa	<i>CET</i>	CET 1: 9q34 CET 2: 16p13.3	CET 1: Hamartina CET 2: Tuberina	AD (2/3 mutaciones de novo)	100%	α 1:10.000
Neurofibromatosis tipo 1	<i>NF1</i>	17q11.2	Neurofibromina	AD	100% (infancia)	α 1:2.000-

madamente un tercio de los pacientes. Sin embargo, la presencia subclínica es mucho más frecuente. Estudios anatomopatológicos han demostrado la presencia de tumores pancreáticos hasta en el 80% de los pacientes con MEN 1¹¹.

La causa más común de enfermedad sintomática en el MEN 1 es el síndrome de Zollinger-Ellison (SZE) (gastrinoma) (tabla 2). Se ha estimado que aproximadamente entre el 20 y el 60% de los pacientes con MEN 1 presentan dicho síndrome (fig. 1)^{2,12}, caracterizado por la elevación basal en los valores plasmáticos de gastrina, un resultado positivo en la prueba de estimulación con secretina, y la presencia de síntomas gastrointestinales como la aparición de úlceras pépticas, reflujo gastroesofágico y, en ocasiones, diarrea. A diferencia de lo que ocurre con los gastrinomas esporádicos, los gastrinomas en el MEN 1 se localizan casi exclusivamente en el duodeno, son generalmente multifocales y más pequeños, por lo que pueden pasar desapercibidos a la hora de su detección. A pesar de su pequeño tamaño (0,3-5 mm) metastatizan con frecuencia a los ganglios linfáticos regionales. Se conoce que la edad temprana en el momento del diagnóstico, las elevadas concentraciones de gastrina y la presencia de metástasis son factores asociados con mal pronóstico¹³.

Además de los tumores neuroendocrinos duodenales, los pacientes con SZE en el contexto del MEN 1 pueden presentar tumores neuroendocrinos múltiples procedentes de las células semejantes a las enterocromafines. Estos tumores se originan en la capa de la mucosa oxíntica del duodeno y se asocian a hiperplasia de estas células. La etiopatogenia de ambos incluye la mutación germinal del gen *MEN1*, así como el efecto trófico de la hipergastrinemia sobre la mucosa. Gene-

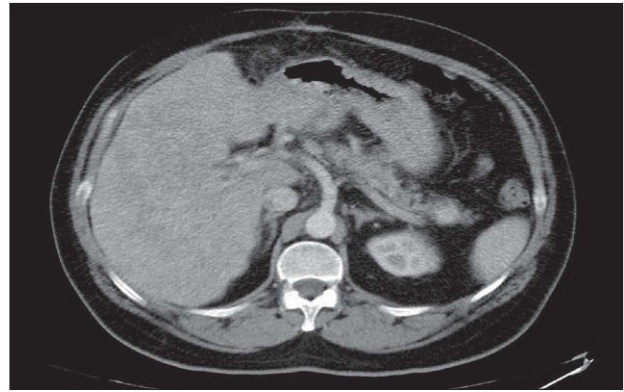


Fig. 1. Carcinoma en cola de páncreas con metástasis hepáticas en paciente con síndrome MEN 1 con mutación en exón 10 (7605, duplicación de 10 pares de bases). Presentaba además hiperparatiroidismo primario por hiperplasia de paratiroides.

ralmente, las metástasis de este tipo de tumores son muy poco frecuentes^{7,14}.

Dentro de los tumores neuroendocrinos pancreáticos presentes en el MEN 1, los tumores pancreáticos no funcionantes son los más frecuentes. Es importante tener en cuenta que estos tumores a menudo sintetizan varias hormonas, sin embargo, esta síntesis no tiene consecuencias clínicas, lo que sugiere que dichas hormonas o son mal procesadas en su síntesis peptídica o carecen de un mecanismo secretor eficiente. Pueden ser malignos, y el lugar más frecuente de metástasis es el hígado. Los insulinomas presentes en pacientes con MEN 1 son generalmente pequeños y numerosos, y pueden asociarse a otros tumores de los islotes pancreáticos^{12,15}.

TABLA 2. Características clinicopatológicas de los tumores gastroenteropancreáticos asociados a síndromes genéticos familiares

Tumor	MEN 1	Von Hippel Lindau	Esclerosis tuberosa	Neurofibromatosis tipo 1
Páncreas				
Tumores neuroendocrinos	Adenomas	Adenoma de células claras	Insulinoma > Somatostatinaoma	Somatostatinaoma > Insulinoma
Penetrancia	30-70%	5-17%	< 1%	
Actividad funcional	Tumores pancreáticos no funcionantes > Insulinoma > Tumores pancreáticos con secreción hormonal ectópica	Tumores pancreáticos no funcionantes	Insulinoma	Somatostatinaoma > Insulinoma
Malignidad	<10% metástasis	10-20% metástasis	Desconocida	< 20%
Intestino				
Tumores neuroendocrinos	Gastrinomas duodenales múltiples	No descritos	No descritos	Tumores neuroendocrinos duodenales (somatostatinaoma)
Penetrancia	20-60%			α 1%
Actividad funcional	Síndrome de Zollinger-Ellison			No
Malignidad	Metástasis tempranas			α 20% metástasis
Otros tumores gastroenteropancreáticos	Tumores de las células enterocromafines-like (asociados al síndrome de Zollinger Ellison), leiomiomas esofágicos	Adenomas pancreáticos microquísticos o quistes pancreáticos serosos benignos	Pólipos rectales hamartomatosos	Tumores de la estroma gastrointestinal, neurofibromas

MEN 1: síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 1.

En resumen, el MEN 1 se caracteriza por la presencia de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos, preferiblemente gastrinomas y tumores pancreáticos no funcionantes, que presentan algunas peculiaridades con respecto a los tumores similares no hereditarios.

Enfermedad de Von Hippel-Lindau

La enfermedad de Von Hippel-Lindau es un trastorno de herencia autosómica dominante, caracterizado por la predisposición al desarrollo de tumores, tanto benignos como malignos. Se origina debido a mutaciones en el gen de supresión tumoral VHL, presentes en alrededor de 1 de cada 36.000 recién nacidos¹⁶. La enfermedad de VHL presenta una marcada variabilidad fenotípica y su penetrancia es dependiente de la edad¹⁷. El gen *VHL* está localizado en el cromosoma 3p25 y contiene 3 exones que codifican para 2 productos de transcripción: la isoforma 1 de VHL (que contiene los 3 exones) y la isoforma 2 de VHL (en la que el exón 2 no está presente). Ambos codifican para 2 proteínas: una proteína de 213 aminoácidos (pVHL30; α 28-30 kDa) y otra proteína pequeña (pVHL19; α 18-19 kDa) (tabla 1). Como sucede con otros genes de supresión tumoral, se produce la mutación en la línea germinal de un alelo del gen *VHL* en todas las células del organismo; sin embargo, para que los tumores se desarrollen, debe producirse una segunda mutación en el alelo débil (hipótesis “two hit”). La principal función de la proteína VHL es regular la degradación proteolítica de las subunidades del factor inductor de hipoxia tipo 1 (HIF-1), implicado en la eritropoyesis¹⁸. Además de la eritropoyetina se conocen otros factores implicados también en la formación del tumor, regulados por HIF-1, como el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF)¹⁹. Aunque el mecanismo de formación del tumor no está claro, parece probable que el efecto conjunto de factores de crecimiento angiogénico, así como de otros factores de crecimiento, puedan favorecer un estado autocrino que sea un estímulo permanente para el crecimiento celular descontrolado²⁰.

El espectro de tumores asociados a la enfermedad de VHL, la mayoría de ellos muy vascularizados, es amplio: hemangioblastomas del SNC y angiomas retinianos; carcinomas renales de células claras; feocromocitomas; tumores del saco endolinfático del oído medio; cistadenomas serosos pancreáticos y tumores neuroendocrinos pancreáticos; y cistadenomas papilares epididimarios.

Se conocen una gran variedad de mutaciones en la enfermedad de VHL, como mutaciones de sentido erróneo, mutaciones sin sentido y delecciones en el gen *VHL*, que pueden tener influencia sobre las manifestaciones clínicas propias de la enfermedad. Mutaciones en la línea germinal en la enfermedad de VHL se han descrito en más de 500 pacientes, lo que ha permitido obtener información en cuanto a la correlación entre

genotipo y fenotipo. Las mutaciones del gen *VHL* pueden causar enfermedad de VHL, feocromocitoma aislado familiar y policitemia hereditaria autosómica recesiva²¹.

A pesar de que en la enfermedad de VHL la afectación pancreática es muy común (50-77%), la mayoría de las lesiones son quistes, con poca relevancia clínica, debido a que no se produce ninguna alteración en la función pancreática. Se han descrito, aunque con escasa frecuencia, hemangioblastomas en el páncreas. Los tumores neuroendocrinos pancreáticos aparecen en torno al 5-17% de los pacientes con enfermedad de VHL (tabla 2). Generalmente quedan confinados en el páncreas y muestran un patrón sólido con estructura glandular y/o trabecular. Aproximadamente, el 30-50% de estos tumores en el seno de la enfermedad de VHL son múltiples. La mayoría presentan características anatomopatológicas típicas, e inmunohistoquímica positiva para marcadores neuroendocrinos clásicos (cromogranina A y sinaptofisina). Un pequeño grupo de ellos pueden expresar polipéptido pancreático, somatostatina, glucagón e insulina. Sin embargo, la mayoría de estos tumores son funcionalmente inactivos, detectándose en pruebas de imagen de rutina realizadas a estos pacientes. Los tumores neuroendocrinos pancreáticos propios del síndrome de VHL, al igual que ocurre con otros tumores neuroendocrinos, crecen de forma lenta, y el riesgo de malignización es proporcional al tamaño del tumor^{22,23}.

Esclerosis tuberosa

La esclerosis tuberosa es un trastorno genético autosómico dominante, con una elevada penetrancia y que se manifiesta con una gran variedad de fenotipos. La prevalencia de la enfermedad es de 1:6000-1:10000 individuos (tabla 1). La ET se debe a mutaciones en los genes del complejo de la ET (*CET*); tipo 1 (*CET1*), localizado en el cromosoma 9q34, que codifica para una proteína denominada hamartina (α 140 kDa), y tipo 2 (*CET2*), que codifica para una proteína llamada tuberina (α 200 kDa)²⁴. Ambas proteínas interactúan con elevada afinidad y forman un complejo heterodímero (*CET1-CET2*), que controla la actividad de mTOR, encargado de la regulación del crecimiento, diferenciación y proliferación celular^{25,26}. En tan sólo el 20% de las mutaciones existe historia familiar de esclerosis tuberosa, mientras que en el 80% restante las mutaciones son espontáneas. Se han detectado gran variedad de mutaciones en los genes *CET1* y *CET2*, como mutaciones sin sentido y delecciones. Sin embargo, no hay puntos calientes en dichos genes donde estas mutaciones se produzcan en mayor frecuencia. Todavía en la actualidad se desconoce cómo las mutaciones en los genes *CET1* y *CET2* pueden conducir a las diferentes manifestaciones clínicas, pero es conocido que los pacientes con mutaciones en el complejo *CET1* están clínicamente menos afectados que aquellos que portan las mutaciones en el complejo *CET2*²⁷. También se co-

noce que de todos los pacientes que cumplen los criterios para el diagnóstico de ET en alrededor del 15-20% no se han identificado mutaciones, lo que se ha relacionado con una menor afectación clínica²⁸.

El síndrome se caracteriza por la presencia de hamartomas en múltiples localizaciones del organismo como piel, SNC, riñones, ojos, corazón, vasos sanguíneos, tracto gastrointestinal y pulmones²⁹. Los criterios vigentes para el diagnóstico de la enfermedad fueron establecidos mediante consenso y publicados por Roach et al en 1999³⁰. Las manifestaciones neurológicas (epilepsia, retraso mental y autismo) a menudo están presentes en los pacientes con ET.

Aunque con escasa frecuencia, se ha descrito en pequeñas series de pacientes con diagnóstico de ET la presencia de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos, especialmente insulinomas y tumores pancreáticos no funcionantes. Como se comenta anteriormente, estudios de biología molecular sugieren que la vía CET1/2/mTOR está alterada tanto en la ET como en los tumores neuroendocrinos esporádicos, lo que explicaría la mayor frecuencia de aparición de este tipo de tumores en la ET^{2,31}. Sin embargo, las actuales recomendaciones para el diagnóstico y seguimiento de la ET no incluyen el cribado de estos tumores. También hay que mencionar que los futuros inhibidores de mTOR serán un arma terapéutica de gran interés en el tratamiento de los pacientes con esclerosis tuberosa, así como en los tumores neuroendocrinos.

Neurofibromatosis tipo 1

La neurofibromatosis tipo 1 es una enfermedad neurocutánea de escasa prevalencia. Se conocen 2 tipos: el tipo 1, conocido como enfermedad de Von Recklinghausen (más del 90% de los casos), y el tipo 2. Su incidencia varía según el tipo, que es de 1/3.500 en el 1 y de 1/35.000 en el 2 (tabla 1).

Tiene una herencia autosómica dominante, por lo que la mitad de los casos son familiares, mientras que la otra mitad de los casos de deben a mutaciones esporádicas. Las mutaciones se producen en el gen de la neurofibromatosis 1, situado en el cromosoma 17q11.232, que contiene 50 exones, y codifica para una proteína de 2.818 aminoácidos, denominada neurofibromina³³. El gen de la neurofibromina se expresa en muchos tejidos: cerebro (neuronas y células de Schwann), hígado, bazo, timo y médula suprarrenal. Se conoce una gran diversidad de mutaciones en el gen de NF 1; mutaciones sin sentido, deleciones y mutaciones *splice-site*. Cuando hay mutaciones en dicho gen, se produce una pérdida en la función de la proteína, lo que da lugar a un amplio espectro clínico, que está condicionado por la heterogeneidad de estas mutaciones^{2,34}.

El diagnóstico de NF 1 es un diagnóstico clínico, que debe confirmarse con la detección de la mutación en el gen de la NF 1. Se realiza según los criterios modificados del NIH, y deben presentarse 2 de los siguientes

criterios: 6 o más manchas “café con leche”; 2 o más neurofibromas de cualquier tipo o 1 neurofibroma plexiforme (células de Schwann, fibroblastos y mastocitos); pecas axilares o inguinales; 2 o más nódulos de Lisch (hamartomas iridianos), glioma óptico; alteraciones óseas (displasia del ala del esfenoides, adelgazamiento de la cortical de huesos largos o pseudoartrosis) y familiares de primer grado afectados de NF 1. En endocrinología se han descrito diferentes entidades relacionadas con la enfermedad: tumores neuroendocrinos (< 2%), pubertad precoz (1-2%), talla baja (31,5%) e hipertiroidismo (< 1%)³⁵.

Dentro de los tumores neuroendocrinos, los tumores gastroenteropancreáticos son menos frecuentes, y están presentes en el 1% de los pacientes con NF 1 (tabla 2). Lo poco que se conoce sobre su incidencia, características histológicas y grado de actividad está basado en la descripción de pequeñas series de casos^{36,37}.

La mayoría de los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos se localizan en la región ampular del duodeno e histológicamente muestran una estructura glandular que contiene cuerpos de psamoma PAS-positivos. Inmunohistoquímicamente expresan somatostatina y sinaptofisina, pero rara vez cromogranina A. Generalmente son tumores secretores de somatostatina, aunque también se han descrito paragangliomas y adenocarcinomas de la región ampulosa. En cuanto a los tumores neuroendocrinos pancreáticos, los insulinomas son el tipo más frecuente. En lo que se refiere a su capacidad para metastatizar, parece que ambos tipos son menos agresivos que los casos similares que se producen de forma esporádica³⁸.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alexakis N, Connor S, Ghaneh P, Lombard M, Smart HL, Evans J, et al. Hereditary pancreatic endocrine tumours. *Pancreatolgy*. 2004;4:417-33.
2. Anlauf M, Garbrecht N, Bauersfeld J, Schmidt A, Henopp T, Komminoth P, et al. Hereditary neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Virchows Arch*. 2007;451(Suppl 1):S29-S23.
3. Thakker RV. Genetics of non gastro-entero-pancreatic (GET) neuroendocrine tumors (NETs). a century of advances in neuroendocrine tumor biology and treatment. 2008. p. 192-9.
4. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilerikian JP, Beck-Peccor P, Bordin C, et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:5658.
5. Trump D, Farren B, Wooding C, Besser GM, Buchanan KD, Edwards CR, et al. Clinical studies of multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN 1). *QJM*. 1996;89:653.
6. Marx SJ, Simonds WF. Hereditary hormone excess: genes, molecular pathways, and syndromes. *Endocr Rev*. 2005;26:615-61.
7. Calender A, Morrison CD, Komminoth P, Scoazec JY, Sweet KM, The BT. Multiple endocrine neoplasia type 1. Pathology and genetics: tumors of endocrine organs. WHO classification of tumors. Lyon: IARC; 2004. p. 218-27.
8. Chandrasekharappa SC, Tech B. Clinical and molecular aspects of multiple endocrine neoplasia type 1. *Genetic disorders of endocrine neoplasia*. Basel: Karger; 2001. p. 50-80.

9. Heppner C, Kester MB, Agarwal SK, Debelenko LV, Emmert-Buck MR, Guru SC, et al. Somatic mutation of the MEN1 gene in parathyroid tumours. *Nat Genet.* 1997;16:375.
10. Farnebo F, Teh BT, Kytölä S, Svensson A, Phelan C, Sandelin K, et al. Alterations of the MEN1 gene in sporadic parathyroid tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:2627.
11. Anlauf M, Garbrecht N, Henopp T, Schmitt A, Schlenger R, Raffel A, et al. Sporadic versus hereditary gastrinomas of the duodenum and pancreas: distinct clinic-pathological and epidemiological features. *World J Gastroenterol.* 2006;12:5440-6.
12. Gibril F, Schumann M, Pace A, Jensen RT. Multiple endocrine neoplasia type 1 and Zollinger-Ellison syndrome: a prospective study of 107 cases and comparison with 1009 cases from the literature. *Medicine (Baltimore).* 2004;83:43.
13. Anlauf M, Schlenger R, Perren A, Bauersfeld J, Koch CA, Gimm O, et al. Sporadic versus hereditary gastrinomas of the duodenum and pancreas: distinct clinic-pathological and epidemiological features. *World J Gastroenterol.* 12:5440-6.
14. Bordi C, D'Adda T, Azzoni C, Ferraro G. Pathogenesis of ECL cell tumors in humans. *Yale J Biol Med.* 71:273-84.
15. Darling TN, Skarulis MC, Steinberg SM, Marx SJ, Spiegel AM, Turner M. Multiple facial angiofibromas and collagenomas in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Arch Dermatol.* 1997;133:853.
16. Lonser RR, Glenn GM, Walther M, Chew EY, Libutti SK, Linehan WH, et al. Von Hippel-Lindau disease. *Lancet.* 2003;361:2059.
17. Maher ER, Nathanson K, Komminoth P, Neumann HPH, Plate KH, Bohling T. Von Hippel Lindau syndrome (VHL). Pathology and genetics: tumours of endocrine organs. WHO classification of tumors. Lyon: IARC; p. 230-7.
18. Kim WY, Kaelin WG. Role of VHL gene mutation in human cancer. *J Clin Oncol.* 2004;22:4991.
19. Barry RE, Krek W. The von Hippel-Lindau tumour suppressor: a multi-faceted inhibitor of tumorigenesis. *Trends Mol Med.* 2004;10:466.
20. de Paulsen N, Brychzy A, Fournier MC, Klausner RD, Gnarr JR, Pause A, et al. Role of transforming growth factor- α in von Hippel-Lindau (VHL)(-/-) clear cell renal carcinoma cell proliferation: a possible mechanism coupling VHL tumor suppressor inactivation and tumorigenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98:1387.
21. Woodward ER, Maher ER. Von Hippel Lindau disease and endocrine tumour susceptibility. *Endocr Related Cancer.* 13:415-25.
22. Libutti SK, Choyke PL, Alexander HR, Glenn G, Bartlett DL, Zbar B, et al. Clinical and genetic analysis of patients with pancreatic neuroendocrine tumors associated with von Hippel Lindau disease. *Surgery.* 128:1022-7.
23. Lubensky IA, Pack S, Ault D, Vortmeyer AO, Libutti SK, Choyke PL, et al. Multiple neuroendocrine tumors of the pancreas in von Hippel-Lindau disease patients: histopathological and molecular genetic analysis. *Am J Pathol.* 1998;153:223-31.
24. Yates JR. Tuberous sclerosis. *Eur J Hum Genet.* 2006;14:415-25.
25. Plank TL, Yeung RS, Henske EP. Hamartin, the product of the tuberous sclerosis 1 (TSC1) gene, interacts with tuberin and appears to be localized to cytoplasmic vesicles. *Cancer Res.* 1998;58:4766-70.
26. Van Slegtenhorst M, Nellist M, Nagelkerken B, Cheadle J, Snell R, van den OA, et al. Interaction between hamartin and tuberin, the TSC1 and TSC2 gene products. *Hum Mol Genet.* 1998;7:1053-7.
27. Dabora SL, Jozwiak S, Franz DN, Roberts PS, Nieto A, Chung J, et al. Mutational analysis in a cohort of 224 tuberous sclerosis patients indicates increased severity of TSC2, compared with TSC1, disease in multiple organs. *Am J Hum Genet.* 2001;68:64-80.
28. Sancak O, Nellist M, Goedbloed M, Elfferich P, Wouters C, Maat-kievit A, et al. Mutational analysis of the TSC1 and TSC2 genes in a diagnostic setting: genotype-phenotype correlations and comparison of diagnostic DNA techniques in tuberous sclerosis complex. *Eur J Hum Genet.* 2005;13:731-41.
29. Rosser T, Panigraphy A, McClintock W. The diverse clinical manifestations of tuberous sclerosis complex: a review. *Semin Pediatr Neurol.* 2006;13:27-36.
30. Roach ES, DiMario FJ, Kandt RS, Northrup H. Tuberous Sclerosis Consensus Conference: recommendations for diagnostic evaluation. National Sclerosis Association. *J Child Neurol.* 1999;14:401-7.
31. Starker LF. Carling molecular genetics of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Curr Opin Oncol.* 2009;1:29-33.
32. Ledbetter DH, Rich DC, O'Connell P, Leppert M, Carey JC. Precise localization of NF1 to 17q11.2 by balanced translocation. *Am J Hum Genet.* 1989;44:20-4.
33. Viskochil D, Buchberg AM, Xu G, Cawthon RM, Stevens J, Wolff RK, et al. Deletions and translocation interrupt a cloned gene at the neurofibromatosis type 1 locus. *Cell.* 1990;62:187-92.
34. Han SS, Cooper DN, Upadhyaya MN. Evaluation of denaturing high performance liquid chromatography (DHPLC) for the mutational analysis of the neurofibromatosis type 1 (NF 1) gene. *Hum Genet.* 2001;109:487-97.
35. DeBella K, Szudek J, Friedman JM. Use of the National Institutes of Health Criteria for Diagnosis of Neurofibromatosis 1 in children. *Pediatrics.* 2000;105:608-14.
36. Evans DGR, Komminoth P, Scheithauer BW, Peltonen J. Neurofibromatosis type 1. Pathology and genetics: tumours of endocrine organs. WHO classification of tumors. Lyon: IARC; p. 243-8.
37. Tanaka S, Yamasaki S, Matsushita H, Ozawa Y, Kurosaki A, Takeuchi K, et al. Duodenal Somatostatinoma: a case report and review of 31 cases with special reference to the relationship between tumor Ne and metastasis. *Pathol Int.* 2000;50:146-52.
38. Harry A, Heymann MF, Bodic J, Visset J, Le Borgne J, Leneel JC, et al. Duodenal somatostatinoma. Anatomical Clinical Study of 12 operated cases. *Am Chir.* 2001;126:221-6.