



REVISIÓN BREVE

A propósito de un caso de neoplasia endocrina múltiple tipo 1. Revisión de algunas manifestaciones clínicas y controversias en el tratamiento

Cristina Familiar*, Teresa Antón, Inmaculada Moraga, Araceli Ramos y Ángel Marco

Servicio de Endocrinología, Hospital de Móstoles, Móstoles, Madrid, España

Recibido el 23 de agosto de 2010; aceptado el 8 de octubre de 2010

Disponible en Internet el 20 de febrero de 2011

PALABRAS CLAVE

Insulinoma;
Gastrinoma;
Hiperparatiroidismo;
Tumores
neuroendocrinos;
Neoplasia endocrina
múltiple

Resumen La neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 (MEN1) es un síndrome hereditario raro conocido por la predisposición a la aparición de neoplasias endocrinas en distintos tejidos como paratiroides, hipófisis y tracto gastrointestinal. Se presenta el caso de un varón en el que además de manifestaciones tradicionalmente descritas (hiperparatiroidismo y gastrinoma) se objetivaron otras lesiones tumorales procedentes de células de estirpe endocrinolórica (insulinoma, carcinoida gástrico, adenoma suprarrenal, tumores neuroendocrino no funcionantes del páncreas) y no endocrinolórica (lipoma y collagenoma). La frecuente recurrencia de las lesiones sobre los tejidos susceptibles no resecados en su totalidad (como en el caso del hiperparatiroidismo y del gastrinoma duodenal) y las dudas sobre su significado clínico en el MEN1 suscitan cierta controversia en la actualidad sobre las recomendaciones en el manejo terapéutico de dichas lesiones que se revisa brevemente.

© 2010 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Insulinoma;
Gastrinoma;
Hyperparathyroidism;
Neuroendocrine
tumors;
Multiple endocrine
neoplasia

About a case of multiple endocrine neoplasia type1. Review of some clinical manifestations and treatment controversies

Abstract The rare hereditary syndrome, multiple endocrine neoplasia type1 (MEN-1), is known to predispose affected individuals to endocrine neoplasms in a variety of tissues such as the parathyroid glands, the pituitary gland and the gastrointestinal tract. We describe the case of a man with traditionally-described manifestations (hyperparathyroidism and gastrinoma) and with other tumoral lesions arising from endocrine cells (insulinoma, gastric carcinoid, adrenal adenoma and pancreatic non-functioning neuroendocrine tumors) and non-endocrine cells (lipoma and collagenoma). Frequent recurrences in susceptible tissues that are not totally removed (as occurs in hyperparathyroidism and duodenal gastrinoma) and their unknown

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: crisfami@terra.es (C. Familiar).

clinical significance have aroused current controversies in the therapeutic management of these entities, which is briefly reviewed.
© 2010 SEEN. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El caso presentado, permite revisar 2 temas de actualidad relacionados con la neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 (MEN1) incluyendo: la diversidad de tumores potencialmente asociados y diferentes a los descritos tradicionalmente¹ y las controversias persistentes acerca del tratamiento, sobretodo en lo referente a los tumores neuroendocrinos (TNE) del tracto digestivo como los gastrinomas².

Caso clínico y evolución

Hombre de 28 años, que ingresa en marzo de 1985 para estudio etiológico de crisis convulsiva tónico-clónica coincidente con glucemia capilar de 25 mg/dl que cede al administrar glucosa intravenosa. Entre sus antecedentes personales destacan cólicos nefríticos de repetición desde el año previo y entre sus antecedentes familiares el fallecimiento de su padre a los 45 años en relación con tumoración maligna del cuello, y entre cuyos antecedentes personales se halla una úlcera péptica complicada que precisó gastrectomía. En la analítica se objetiva una calcemia corregida de 11,9 mg/dl (valor normal-VN: 8,5-10,5) atribuida a hiperparatiroidismo primario (HPP) con PTH sérica de 549 pg/ml (VN: 10-65). A las 24 horas de un test de ayuno, el paciente presenta desorientación y somnolencia con glucemia venosa: 27 mg/dl e insulinemia: 22 µi/ml sin toma de sulfonilureas. La asociación de hiperinsulinismo endógeno y HPP dejan de manifiesto la presencia de un síndrome MEN 1. Las pruebas de localización del insulinoma incluyen una ecografía abdominal que identifica un nódulo de 2 cm en cuerpo pancreático confirmado en una arteriografía que señala otra lesión nodular de 0,5 cm en cola. Durante el acto quirúrgico se evidencian nuevos nódulos en cuerpo y cola pancreáticos que llevan a una pancreatectomía córporo-caudal, además de linfadenectomía peripancreática y esplenectomía. El estudio histopatológico confirma la presencia de 13 TNE (de 2,2 cm, 2 cm y el resto inferiores a 1 cm) con infiltración de uno de los ganglios. Pese a no disponer de inmunohistoquímica confirmatoria, la evolución clínica con desaparición de las hipoglucemias y aparición de anomalía de glucosa en ayunas mantenida hasta la fecha actual llevan al diagnóstico de insulinoma multicéntrico resuelto tras la cirugía.

En aquel momento, el despistaje de otras neoplasias principales asociadas a MEN 1 resulta negativo: gastrinemia en ayunas: 65 pg/ml (VN: 25-115), TC abdominal postoperatorio sin evidencia de otras neoplasias, estudio hormonal basal y RM hipofisarios: normales.

La cirugía del HPP se lleva a cabo 2 años más tarde mediante paratiroidectomía subtotal preservando parte de la paratiroides superior derecha. Con ello, la calcemia se mantiene normal hasta junio de 1997 en que se objetiva una recurrencia asintomática del HPP (calcemia: 10,5 mg/dl y PTHi: 103 pg/ml) sobre el resto glandular no extirpado. En el estudio genético se aprecia una mutación en el exón 9

del locus 11q13 codón 423 (cambio de citosina por timina). El sujeto permanece asintomático hasta marzo de 1998 (13 años tras la laparotomía) en que un dolor abdominal lleva al diagnóstico endoscópico de úlcera en primera porción duodenal tratada con omeprazol. Pese a la respuesta satisfactoria con inhibidores de la bomba de protones llama la atención la reaparición del dolor abdominal junto con diarrea, cada vez que se suspende el tratamiento obligando a mantener el inhibidor de la bomba de protones. La gastrinemia se mantiene en rango normal hasta un año antes del episodio ulceroso (alcanzando 128 pg/ml en ausencia de inhibidores de la bomba de protones). Las gastrinemias sucesivas fueron determinadas bajo tratamiento con omeprazol a dosis constantes de 20 mg/día y persiguen un ascenso progresivo como se aprecia en la **tabla 1**.

Las pruebas de imagen (ecografía, TC, RM) buscando un posible gastrinoma ofrecen resultados negativos entre 1998 y 2006, coincidiendo su positividad con una marcada elevación de la gastrina por esas fechas. Durante este intervalo de tiempo, la exploración del paciente y las pruebas de imagen permiten sin embargo objetivar otras lesiones:

- Carcinoide gástrico de 1 cm, descubierto y resecado durante una endoscopia digestiva alta en el año 2002 (realizada con intención de descubrir un gastrinoma duodenal y descartar una gastritis crónica atrófica como causas de hipergastrinemia –ambos con resultado negativo–).
- Lesiones papulosas en antebrazo izquierdo a la exploración física compatibles con colagenomas.
- Aumento de la glándula paratiroides superior derecha desde 1997.
- Lesiones compatibles con lipomas subescapular y pleural desde 2006.
- Nódulo sugerente de adenoma suprarrenal derecho visible desde 1998 (de 1,5 cm inicialmente y 2 cm en 2009) con estudio de funcionalidad negativo.

A partir de enero de 2007, tras la confirmación bioquímica de gastrinoma con test de secretina, se evidencia una nueva lesión hipervascularizada en los TC y RM abdominales con criterios radiológicos de TNE adyacente a la cabeza del páncreas cuyo diámetro transversal pasa de 1 cm en enero de 2007 a 2 cm en febrero de 2008 y 3 cm en mayo de 2008 y con captación positiva con Octreoscan. La ecoendoscopia con toma de biopsia en julio de 2008 confirma la existencia de una lesión de 3 cm adyacente, aunque separada de la cabeza pancreática con inmunohistoquímica positiva para

Tabla 1 Evolución de la gastrina sérica entre los años 1999 y 2008.

	1999	2000	2001	2007			2008
				Marzo	Agosto	Octubre	
Gastrina	163	165	191	583	1.000	1.021	3.864

cromogranina A y gastrina sin poder establecer el órgano de asiento. El evidente crecimiento de la lesión lleva a nueva laparotomía en abril de 2009 consistente en:

- Extirpación de lesión lobulada de $5 \times 3,5 \times 1,3$ cm adyacente a la cabeza con resultado definitivo de metástasis ganglionar de TNE bien diferenciado con, índice KI 67 inferior al 5% e inmunohistoquímica intensamente positiva para gastrina.
- Enucleación de 2 nódulos intrapancreáticos hallados a la exploración manual de la cabeza compatibles con TNE no funcionantes de 0,8 y 0,3 cm (inmunohistoquímica negativa para gastrina e insulina).
- Colecistectomía. No se practica duodenotomía.

A los dos meses se evidencia una gastrinemia normal (103 pg/ml) retirando el inhibidor de la bomba de protones, aunque con ascenso patológico tras infusión de secretina (pico de 675 pg/ml) y desaparición de la lesión peripancreática en un TC de control. Se establece así el diagnóstico de extirpación de metástasis ganglionar de gastrinoma con persistencia del tumor primario. En la actualidad, el paciente mantiene buen estado general, una vida activa y sin síntomas pese a la recurrencia del HPP y la persistencia bioquímica del gastrinoma. Sigue tratamiento con omeprazol (20 mg/día) y desde hace unos meses con analógicos de somatostatina (octreótida LAR 20 mg cada 4 semanas im) con intención de detener la progresión maligna del gastrinoma primario.

Discusión y revisión

Aunque para establecer la presencia de MEN1 es suficiente la presencia de 2 de las 3 neoplasias principales (HPP, TNE enteropancreático y adenoma hipofisario), es evidente la predisposición a otras neoplasias tanto en tejidos endocrinos como no endocrinos¹. Entre los tumores endocrinos más prevalentes que en la población general se encuentran los carcinoides (típicos en 5% de los MEN1³, así como bronquiales y gástricos en el 2 y 10% respectivamente¹). Como sucedió en este caso, los carcinoides gástricos suelen detectarse de manera incidental⁴. Su pequeño tamaño permite la resección endoscópica completa del tumor no funcional en la mayoría de los casos⁵. Pese a que la hipergastrinemia mantenida es un estímulo conocido para la proliferación de las células *enterocromafin-like*, el riesgo de padecer un carcinoido gástrico es pequeño en pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison esporádico. En pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison asociado al MEN1 dicho riesgo es 20 a 30 veces superior⁶ lo que lleva a incluir el carcinoido gástrico en el espectro de tumores endocrinos asociados a esta entidad como corrobora la demostración de la inactivación de ambas copias del gen supresor tumoral MENINa en la células de carcinoides gástricos de los pacientes MEN1⁷.

Otras neoplasias descubiertas en este caso ya descritas en el MEN1 aunque de escasa repercusión pronóstica fueron: un adenoma suprarrenal presente en cerca del 30% de los casos en algunas series⁸, lipomas cutáneos y viscerales en el 40% y collagenomas hasta en el 70%⁹.

En cuanto al HPP se trata de la manifestación más frecuente con penetrancia cercana al 100% a los 50 años de edad¹⁰. El diagnóstico en nuestro paciente a una edad

temprana coincide con lo descrito en la literatura. La afectación multiglandular paratiroidea, no siempre sincrónica, representa otra diferencia respecto a los HPP esporádicos y justifica las elevadas recurrencias sobre restos de tejido paratiroideo no extirpados (como sucedió en el caso descrito) del 67% a los 8 años de la paratiroidectomía subtotal¹¹. La elevada recurrencia sería consecuencia de la evolución inexorable de unas glándulas paratiroideas genéticamente susceptibles¹². Por ello, la cirugía aconsejada en los HPP del MEN1 difiere de los esporádicos y va desde la paratiroidectomía subtotal¹³, a la total con reimplante de una glándula en antebrazo¹⁴. La elevada tasa de hipoparatiroidismo permanente en paratiroidectomías totales frente a la alta tasa de recurrencia en paratiroidectomías subtotales motivan divergencia de opiniones acerca de la mejor modalidad quirúrgica.

Los insulinomas en el MEN 1 a menudo se describen como pequeños y multicéntricos a lo largo del páncreas (como sugiere el estudio histológico del caso). Esto convierte, para la mayoría, a la pancreatectomía corpocaudal con exploración de la cabeza (enucleando posibles lesiones) en la cirugía de elección¹⁵. Con ello se evitaría la recurrencia de la hipoglucemia descrita en 40% de MEN1 sometidos a simples enucleaciones¹⁶ (habitualmente suficientes en el insulinoma esporádico) lo que remeda el carácter genético de la enfermedad también a nivel del páncreas¹⁷. En el caso del insulinoma no existen dudas sobre la indicación de la cirugía dado los resultados habitualmente curativos y la escasa eficacia de los tratamientos médicos disponibles.

Entre los TNE enteropancreáticos funcionantes, el gastrinoma representa la neoplasia más frecuente del MEN1 demostrable en el 60%¹⁸. A diferencia de la forma esporádica, la indicación quirúrgica es controvertida² pese a ser el gastrinoma el principal condicionante pronóstico por su malignidad potencial (metástasis hepáticas o ganglionares en casi la mitad de los sujetos¹⁹). A diferencia del insulinoma, las manifestaciones clínicas derivadas de la hipersecreción ácida inducida por el gastrinoma (úlcera péptica, pirosis, diarrea) se controlan satisfactoriamente y a largo plazo con fármacos antiácidos como los inhibidores de la bomba de protones²⁰ cuya eficacia ha logrado evitar los antiguos procedimientos de cirugía gástrica para el control de la secreción ácida¹⁷. Así, el principal objetivo de la cirugía del gastrinoma se convierte hoy en evitar o retrasar la aparición de metástasis hepáticas para incrementar la supervivencia del paciente²¹. En efecto, las metástasis hepáticas halladas en el 24% de gastrinomas²² representan el principal factor predictor de mortalidad tanto en formas esporádicas como de MEN1 con supervivencias que oscilan desde 93% a los 15 años de seguimiento, al 26% a los 10 años en pacientes sin o con metástasis al diagnóstico respectivamente²³. En las formas esporádicas, si bien la resección a menudo no logra la curación a largo plazo (sólo el 34% con gastrinemia basal y tras secretina normales a los 10 años²⁴) si se relaciona con menor tasa de metástasis hepáticas (23 frente a 3% a los 8 años comparando sujetos no operados frente a operados²⁵) y menor tasa de mortalidad específica (23 frente a 1% respectivamente a los 12 años²⁶). En el caso de MEN1, varios motivos fomentan el debate sobre la idoneidad de la indicación quirúrgica del gastrinoma como son:

- Historia natural del tumor poco conocida con supervivencias prolongadas en algunas series (88 al 100% a los 10 años) incluso entre pacientes con metástasis hepáticas al diagnóstico (52% a 15 años)²⁷.
- Carencia de estudios con número de sujetos y tiempo de seguimiento suficientes que comparan pacientes operados frente a no operados.
- Porcentajes de curación bioquímica aún inferiores a los de los gastrinomas esporádicos con los procedimientos quirúrgicos estándares (hasta 0% a los 5 años en algunos trabajos^{24,28}).

También aquí la persistencia del tumor se atribuye a la multiplicidad de los gastrinomas y a su pequeño tamaño²⁹ que dificultan la resección completa con las técnicas usuales³⁰. El conocimiento de la distribución en duodeno de los gastrinomas en casi todos los MEN1 y en la mitad de los esporádicos³¹ llevan a recomendar la duodenotomía con exploración duodenal sistemática además de la exploración pancreática en aquellos sujetos sometidos a laparotomía³². En el caso presentado, el riesgo potencial de una pancreatectomía total y sus consecuencias en caso de realizar dicha técnica (en un sujeto cuyo único resto pancreático era la cabeza debido a la intervención realizada 24 años antes) llevaron a la decisión consensuada de resecar tan solo la lesión peripancreática en aumento sin proceder a la duodenotomía. Así, la falta de exploración del duodeno, la elevada probabilidad de su ubicación en esta región en los MEN1^{29,33} y la escasa sensibilidad de las técnicas preoperatorias para los TNE duodenales³⁴ podrían justificar en este paciente la persistencia bioquímica del gastrinoma tras la intervención. Sin embargo, incluso en estudios en los que se realiza duodenotomía sistemática junto con pancreatectomía distal, exploración capital y linfadenectomía regional, las tasas de curación del gastrinoma del MEN1 siguen siendo pobres (del 0 al 33%^{27,35}). Como en el caso del HPP, tan solo la resección de todo el tejido susceptible ha demostrado la posible curación en series pequeñas de sujetos sometidos a duodenopancreatectomía cefálica en ocasiones asociadas a pancreatectomía total^[36,37]. Sin embargo, la mayoría rechazan la duodenopancreatectomía cefálica sistemática, dada su elevada morbilidad (más del 30%) tanto a corto plazo (fístulas, abscesos, dehiscencias), como a largo plazo (insuficiencia endo y exocrina) y porque dificulta técnicamente posibles reintervenciones². La lesión peripancreática extirpada de nuestro paciente resultó ser una metástasis ganglionar de un gastrinoma no resecado e ilustra la alta proporción de adenopatías metastásicas halladas en los gastrinomas (esencialmente aquellos asentados en duodeno^{35,36}). Las metástasis ganglionares no suelen incluirse en los factores pronósticos de mortalidad^{22,38} a diferencia de las metástasis hepáticas que con frecuencia representan el único factor independiente de mortalidad de los gastrinomas³⁰. Varios trabajos indican que del 15 al 30% de los pacientes con MEN1 fallecen por la progresión maligna de TNE^{38,39} y en un estudio prospectivo la mortalidad por gastrinoma de MEN1 al cabo de 8 años de seguimiento osciló del 23 al 0% en pacientes con y sin metástasis hepáticas respectivamente⁴⁰. Extrapolando a los MEN 1 los resultados de la cirugía del gastrinoma esporádico, algunos sugieren que ésta podría frenar la aparición de metástasis hepáticas^{41,42} pese a no lograr la curación

bioquímica. Los escasos estudios prospectivos con número limitado de pacientes MEN1 no han logrado sin embargo, demostrar el beneficio de la cirugía del gastrinoma sobre la incidencia de metástasis ni sobre la mortalidad¹⁹. Entre las variables biológicas asociadas a mayor incidencia de metástasis en hígado y mayor mortalidad se encuentran el tamaño del tumor primario (superior a 2-3 cm) y su ubicación en páncreas tanto para los gastrinomas esporádicos como los del MEN1^{23,38}. El hecho de que en el MEN 1 estos tumores suelen ser de pequeño tamaño y más habitualmente duodenales podría justificar un comportamiento biológico menos agresivo con mayores tasas de supervivencia^{43,44} respecto a los esporádicos. Pese a todo, y al igual que sucede entre el 25 al 30% de los gastrinomas esporádicos^{22,23}, en el 14% de las formas MEN1 se objetiva un comportamiento agresivo marcado por una elevada velocidad de crecimiento asociada a mayor probabilidad de desarrollar metástasis hepáticas y de fallecimiento⁴⁰. En el caso presentado, aunque el crecimiento del gastrinoma fue inicialmente lento (no evidenciable en las pruebas de imagen entre 1997 y 2007 pese a gastrinemia en aumento), la velocidad de aumento de la metástasis ganglionar entre 2007 y 2008 y el tamaño crítico de 3 cm alcanzado llevaron a indicar la resección de la lesión. Ni el índice Ki67 (inferior al 5%) ni la progresión inicial ayudaron a predecir un comportamiento agresivo.

La decisión de utilizar análogos de somatostatina se basa la posible estabilización de la enfermedad metastásica en el 40% o más de casos⁴⁵ aunque es habitual la taquifiliax a largo plazo⁴⁶ (salvo en casos aislados)⁴⁷. El beneficio de estos fármacos es mayor en TNE que expresan receptores de somatostatina demostrables con la positividad del Octreoscan⁴⁸, con cierto grado de diferenciación y evidencia de enfermedad progresiva^{49,50}. El cumplimiento de estas premisas en nuestro paciente y la buena tolerancia de estos fármacos comparado con otras modalidades terapéuticas^{51,52} llevaron a indicar el tratamiento aún sabiendo que su uso profiláctico (previo a la aparición de metástasis hepáticas) no ha demostrado mejorar la supervivencia en los TNE⁵³.

En cuanto a otros TNE pancreáticos en el MEN1, la prevalencia de los no funcionantes es aún superior a la de los funcionantes (80 al 100% en piezas de series quirúrgicas o de autopsia^{18,54}). En nuestro caso, algunos de los TNE de cuerpo y cola de la primera intervención podrían haber sido TNE no funcionantes (inmunohistoquímica no disponible) al igual que los que se hallaron en cabeza en la segunda laparotomía. La indicación quirúrgica de estas lesiones también suscita controversia dada su multiplicidad y pequeño tamaño³³ que llevarían a resecciones masivas. Por ello, se tiende a intervenir cuando alcanzan un tamaño de 2 a 3 cm o cuando se evidencia un crecimiento rápido para frenar la progresión maligna ya que algunas lesiones se mantienen estables durante años³⁶. En caso de laparotomía necesaria para la escisión de TNE funcionantes algunos aconsejan resear cuerpo y cola dada la constante asociación de TNE no funcionantes^{35,55}.

Este caso ilustra la diversidad de tumores relacionados con este síndrome genético y su elevada penetrancia manifestada por la alta recurrencia en algunos tejidos. Parte del debate actual se centra en decidir entre una amputación definitiva de algunas estructuras para evitar la recidiva o procedimientos más conservadores que defienden una buena

calidad de vida aún con la persistencia del tumor dada la supervivencia prolongada de la mayoría de los sujetos.

Bibliografía

1. Brandi ML, Gagel RF, Angel A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C, et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:5658–71.
2. Norton JA, Jensen RT. Resolved and unresolved controversies in the surgical management of patients with Zollinger-Ellison Syndrome. *Ann Surg.* 2004;240:757–73.
3. Teh BT, McArdle J, Chan SP, Menon J, Hartley L, Pullan P, et al. Clinicopathologic studies of thymic carcinoids in multiple endocrine neoplasia type 1. *Medicine.* 1997;76:21–9.
4. Bordi C, D'Adda T, Azzoni C, Ferraro G. Pathogenesis of ECL cell tumors in humans. *Yale J Biol Med.* 1998;71:273–84.
5. Akerstrom G. Management of carcinoids tumors of the stomach, duodenum and pancreas. *W J Surg.* 1996;20:173–82.
6. Lehy T, Cadot G, Mignon M, Ruszniewski P, Bonfils S. Influence of multiple endocrine type 1 on gastric endocrine cells in patients with the Zollinger-Ellison syndrome. *Gut.* 1992;33:1275–9.
7. Cadot G, Laurent-Puig P, Thuille B, Lehy T, Mignon M, Olschwang S. Is the multiple endocrine neoplasia type 1 gene a suppressor for fundic argyrophil tumors in the Zollinger-Ellison syndrome. *Gastroenterology.* 1993;105:1565–75.
8. Langer P, Cupisti K, Bartsh DK, Goretzki DP, Rothmund PE, Röher HD. Adrenal involvement in multiple endocrine neoplasia type 1. *W J Surg.* 2002;8:891–6.
9. Darling TN, Skarulis MC, Steinberg SM, Marx SJ, Spiegel AM, Turner M. Multiple facial angiofibroma and collagenomas in patients with multiple endocrine type 1 neoplasia. *Arch Dermatol.* 1997;133:853–7.
10. Skarulis MC. Clinical expressions of multiple endocrine neoplasia type 1 at the National Institutes of Health. *Ann Intern Med.* 1998;129:484–94.
11. Burgess JR, David R, Parameswaran V, Greenaway TM, Shepherd JJ. The outcome of subtotal parathyroidectomy for the treatment of hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 1. *Arch Surg.* 1998;133:126–9.
12. Marx SJ. Multiple endocrine neoplasia type 1. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic and molecular bases of inherited disease.* 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 943–66.
13. Carling T, Udelesman R. Parathyroid surgery in familial hyperparathyroid disorders. *J Intern Med.* 2005;257:27–37.
14. Tonelli F, Marcucci T, Fratini G, Tommasi MS, Falchetti A, Brandi ML. Is total parathyroidectomy the treatment of choice for hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 1. *Ann Surg.* 2007;246:1075–82.
15. Demeure MJ, Klonoff DC, Karam JH, Duh QY, Clark OH. Insulinomas associated with multiple endocrine neoplasia type I: the need for a different surgical approach. *Surgery.* 1991;110:998–1004.
16. O'Riordan, O'Brian T, van Heerden JA, Service FJ, Grant CS. Surgical management of insulinoma associated with multiple endocrine neoplasia type 1. *World J Surg.* 1994;18:488–94.
17. Skogseid B, Eriksson B, Lundqvist G, Lorelius LE, Rastad J, Wide L, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1: a 10-year prospective screening study in four kindreds. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;73:281–7.
18. Lairmore TC, Chen VY, DeBenedetti MK, Gillanders WE, Norton JA, Doherty GM. Duodenopancreatic resections in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Ann Surg.* 2000;23:909–18.
19. Ruszniewski P, Podevin P, Cadot G, Marmuse JP, Mignon M, Vissuzaine C, et al. Clinical, anatomical, and evolutive features of patients with the Zollinger-Ellison syndrome combined with type 1 multiple endocrine neoplasia. *Pancreas.* 1993;8:295–394.
20. Maton PN, Vinayek R, Frucht H, McArthur KA, Miller LS, Saeed ZA, et al. Long-term efficacy and safety of omeprazole in patients with Zollinger-Ellison syndrome: a prospective study. *Gastroenterology.* 1989;97:827–36.
21. Berger AC, Gibril F, Venzon DJ, Doppman JL, Norton JA, Bartlett DL, et al. Prognostic value of initial fasting serum gastrin levels in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *J Clin Oncol.* 2001;30:51–7.
22. Weber HC, Venzon DJ, Lin JT, Fishbein VA, Orbuch M, Strader DB, et al. Determinants of metastatic rate and survival in patients with Zollinger-Ellison syndrome: a prospective long-term study. *Gastroenterology.* 1995;108:1637–49.
23. Yu F, Venzon DJ, Serrano J, Goebel SU, Doppman JL, Gibril F, et al. Prospective study of the clinical course; prognostic factors, causes of death and survival in patients with long-standing Zollinger-Ellison syndrome. *J Clin Oncol.* 1999;17:615–30.
24. Norton JA, Fraker DL, Alexander HR, Venzon DJ, Doppman JL, Serrano J, et al. Surgery to cure the Zollinger-Ellison syndrome. *N Engl J Med.* 1999;341:635–44.
25. Fraker D, Norton JA, Alexander R, Venzon DJ, Jensen RT. Surgery in Zollinger-Ellison Syndrome alters the natural history of gastrinoma. *Ann Surg.* 1994;220:320–30.
26. Norton JA, Fraker DL, Alexander HR, Gibril F, Liewehr DJ, Venzon DJ, et al. Surgery increases survival in patients with gastrinoma. *Ann Surg.* 2006;244:410–9.
27. Norton JA, Alexander R, Fraker DL, Venzon DJ, Gibril F, Jensen RT. Comparison of surgical results in patients with advanced and limited disease with multiple endocrine neoplasia type 1 and Zollinger-Ellison syndrome. *Ann Surg.* 2001;234:495–506.
28. Gramma D, Eriksson B, Martensson H, Cedermark B, Ahrén B, Kristoffersson, et al. Clinical characteristics, treatment and survival in patients with pancreatic tumors causing hormonal syndromes. *World J Surg.* 1992;16:632–9.
29. Pipeleers-Marichal M, Somers G, Willem G, Foulis A, Imrie C, Bishop AE, et al. Gastrinomas in the duodenum of patients with multiple endocrine neoplasia type 1 and the Zollinger-Ellison syndrome. *N Engl J Med.* 1999;322:723–7.
30. Mignon M. Diagnostic and therapeutic strategies in Zollinger-Ellison syndrome associated with multiple endocrine neoplasia type I (MEN-I): experience of the Zollinger-Ellison Syndrome Research Group: Bichat 1958–1999. *Bull Acad Natl Med.* 2003;187:1249–58.
31. Sugg SL, Norton JA, Fraker DL, Metz DC, Pisegna JR, Fishbeyn V, et al. A prospective study of intraoperative methods to diagnose and resect duodenal gastrinomas. *Ann Surg.* 1993;218:138–44.
32. Jensen RT, Niederle B, Mitry E, Ramage JK, Steinmuller T, Aldo Scarpa VL, et al. Gastrinoma (duodenal and pancreatic). *Neuroendocrinology.* 2006;84:173–8.
33. Le Bodic MF, Heymann MF, Lecomte M, Berger N, Berger F, Louvel A, et al. Immunohistochemical study of 100 pancreatic tumors in 28 patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Am J Surg Pathol.* 1996;20:1378–84.
34. Wamsteker EJ, Gauger PG, Thompson NW, Scheiman JM. EUS detection of pancreatic endocrine tumors in asymptomatic patients with type 1 multiple endocrine neoplasia. *Gastrointest Endosc.* 2003;58:531–5.
35. Thompson NW. Current concepts in the surgical management of multiple endocrine neoplasia type 1 pancreatic- duodenal disease. Results in the treatment of 40 patients with the Zollinger-Ellison syndrome, hypoglycaemia or both. *J Intern Med.* 1998;243:495–500.

36. Bartsch DK, Langer P, Wild A, Schilling T, Celik I, Rothmund M, et al. Pancreaticoduodenal endocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1: surgery or surveillance? *Surgery*. 2000;128:958–66.
37. Tonelli F, Fratini G, Nesi G, Tommasi MS, Batignani G, Falchetti A, et al. Pancreatectomy in multiple endocrine neoplasia type 1-related gastrinomas and pancreatic endocrine neoplasias. *Ann Surg*. 2006;244:61–70.
38. Cadiot G, Vuagnat A, Doukhan I, Murat A, Bonnaud G, Delemer B, et al. Prognostic factors in patients with Zollinger-Ellison syndrome and multiple endocrine neoplasia type 1. *Gastroenterology*. 1999;116:286–93.
39. Doherty GM, Olson JA, Frosella MM, Lairmore TC, Wells SA, Norton JA. Lethality of multiple endocrine neoplasia type 1. *World J Surg*. 1998;22:581–7.
40. Gibril F, Venzon DJ, Ojeaburu JV, Bashir S, Jensen RT. Prospective study of the natural history of gastrinoma in patients with MEN1: definition of an aggressive and a nonaggressive form. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:5282–93.
41. Lowney JK, Frisella MM, Lairmore TC, Doherty JM. Pancreatic islet cell tumor metastasis in multiple endocrine neoplasia type 1: correlation with primary tumor size. *Surgery*. 1999;125:1043–9.
42. Hausman MS, Thompson NW, Gauger PG, Doherty GM. The surgical management of MEN-1 pancreaticoduodenal neuroendocrine disease. *Surgery*. 2004;136:1205–11.
43. Zollinger RM, Ellison EC, O'Dorisio T, Sparks J. Thirty years' experience with gastrinoma. *World J Surg*. 1984;8:427–35.
44. Doherty GM. Multiple endocrine neoplasia type 1. *J Surg Oncol*. 2005;89:143–50.
45. Shomanesh H, Gibril F, Louie A, Ojeaburu JV, Bashir S, Abou-Saif A, et al. Prospective study of the antitumor efficacy of long-term octreotide treatment in patients with progressive metastatic gastrinoma. *Cancer*. 2002;94:243–331.
46. De Herder WW, Hofland LJ, Van der Lely AL, Lamberts SWJ. Somatostatin receptors in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Endoc Relat Cancer*. 2003;10:451–8.
47. Saijo F, Naito H, Funayama Y, Fukushima K, Shibata C, Hashimoto A, et al. Octreotide in control of multiple liver metastases from gastrinoma. *J Gastroenterol*. 2003;38:905–8.
48. Virgolini I, Traub-Weidinger T, Decristoforo C. Nuclear medicine in the detection and management of pancreatic-cells tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2005;19:213–27.
49. Butturini G, Bettini R, Missaglia E, Mantovani W, Dalai I, Capelli P, et al. Predictive factors of efficacy of the somatostatin analogue octreotide as first line therapy for advanced pancreatic endocrine carcinoma. *Endoc Relat Cancer*. 2006;13:1213–21.
50. Panzuto F, Di Fonzo M, Lannicelli E, Sciuto R, Maini CL, Capurso G, et al. Long term clinical outcome of somatostatin analogues for the treatment of progressive, metastatic, well-differentiated entero-pancreatic endocrine carcinoma. *Ann Oncol*. 2006;17:461–6.
51. Faiss S, Pape UF, Böhmig M, Dörffel Y, Mansmann U, Golder W, et al. Prospective randomized, multicenter trial on the anti-proliferative effect of lanreotide, interferon alfa, and their combination for therapy of metastatic neuroendocrine gastro-pancreatic tumors. *J Clin Oncol*. 2003;21:2689–96.
52. Kouvaraki M, Ajani JA, Hoff P, Wolff R, Evans DB, Lozano R, et al. Fluorouracil, doxorubicin, and streptozocin in the treatment of patients with locally advanced and metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *J Clin Oncol*. 2004;22:4762–71.
53. Abood GJ, Go A, Malhotra D, Shoup M. The surgical and systemic management of neuroendocrine tumors of the pancreas. *Surg Clin N Am*. 2009;89:249–66.
54. Metz DC, Jensen RT, Bale AE. Multiple endocrine neoplasia type 1: clinical features and management. En: Bilezikian JP, Levine MA, Marcus R, editors. *The parathyroids*. New York: Raven; 1994. p. 591–646.
55. Skogseid B, Gramma D, Rastad J, Eriksson B, Lindgren PJ, Ahlstrom H, et al. Operative tumor yield obviates preoperative pancreatic tumor localization in MEN type 1. *J Int Med*. 1995;238:281–8.