

Características clínicas y moleculares de una familia con síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 1

Ángel Cosme^a, Mariano Álvarez^b, Adolfo Beguiristain^c, Ana María Cobo^d, Mercedes Robledo^e, María Jesús Aranzadi^f, Evelia Ojeda^g, Luis Bujanda^a y Unai Goikoetxea^a

^aServicio de Aparato Digestivo. Hospital Donostia. CIBEREHD. Universidad del País Vasco. San Sebastián. Guipúzcoa. España.

^bServicio de Endocrinología. Hospital Donostia. San Sebastián. Guipúzcoa. España.

^cServicio de Cirugía. Hospital Donostia. San Sebastián. Guipúzcoa. España.

^dUnidad de Diagnóstico Molecular. Hospital Donostia. San Sebastián. Guipúzcoa. España.

^eCentro Nacional de Investigaciones Oncológicas. Madrid. CIBERER. España.

^fServicio de Anatomía Patológica. Hospital Donostia. San Sebastián. Guipúzcoa. España.

^gServicio de Medicina Interna. Hospital Donostia. San Sebastián. Guipúzcoa. España

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: Los rasgos clínicos del síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (NEM-1) son: hiperplasia o adenoma de las glándulas paratiroides, adenoma hipofisario y tumores endocrinos gastroenteropancreáticos. Se debe a mutaciones del gen *MEN1*, localizado en la región q13 del cromosoma 11. El pronóstico de los pacientes depende del crecimiento tumoral y de su potencial metastático.

PACIENTES Y MÉTODO: Se revisan las historias clínicas de los miembros de esta familia (6 varones y 2 mujeres) con NEM-1 diagnosticados entre 1995 y 2007 en el Hospital Donostia de San Sebastián.

El estudio familiar de todos los pacientes y familiares (19 casos de 2 generaciones) se hizo en dos fases. La primera, mediante técnica de cribado de mutaciones y la segunda, por *multiplex ligation-dependent probe amplification* (MLPA) para detectar deleciones del gen.

RESULTADOS: El cribado de mutaciones no permitió identificar ninguna variante patogénica en el probando de esta familia. El estudio mediante MLPA reveló una deleción que afectaba al exón 1 y 2 del gen *MEN1*. De los 10 familiares con esta alteración molecular, 8 presentaron algún rasgo fenotípico del síndrome (8 con hiperparatiroidismo, 2 con prolactinomas y 3 con gastrinomas) tras 12 años de seguimiento.

CONCLUSIÓN: Se comentan las formas clínicas del síndrome NEM-1 en esta familia y la alteración molecular encontrada. El estudio de deleciones del gen *MEN1* debería incorporarse al cribado molecular sistemático.

CLINICAL AND MOLECULAR FEATURES IN A FAMILY WITH MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASIA TYPE-1 SYNDROME

BACKGROUND: The clinical features of multiple endocrine neoplasia type-1 (MEN-1) syndrome are hyperplasia or adenoma of the parathyroid glands, pituitary adenoma and gastroenteropancreatic endocrine tumors. This syndrome is due to mutations in the *MEN1* gene, located on the q13 region of chromosome 11. Prognosis depends on tumoral growth and metastatic potential.

PATIENTS AND METHOD: We reviewed the medical records of the members of a family (6 men and 2 women) with MEN-1 syndrome diagnosed between 1995 and 2007 in Hospital Donostia, San Sebastian (Spain). Familial study of all patients and family members (19 cases from 2 generations) was performed in 2 phases. The first phase consisted of mutation screening and the second of multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) to detect deletions.

RESULTS: Screening of mutations identified no pathogenic variants in the proband of this family. MLPA revealed a deletion affecting exons 1 and 2 of the *MEN1* gene. Of the 10 family members with this molecular alteration, 8 had at least one phenotypic feature of this syndrome (hyperparathyroidism in 8, prolactinomas in 2, and gastrinomas in 3) after 12 years of follow-up.

CONCLUSION: We discuss the clinical forms of MEN-1 syndrome in this family and the molecular alteration found. Study of *MEN1* gene deletions should be incorporated into routine molecular screening.

Correspondencia: Dr. A. Cosme.

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Donostia. Paseo Dr. Beguiristain, s/n. 20014 San Sebastián. Guipúzcoa. España. Correo electrónico: acosme@chdo.osakidetza.net

Recibido el 28-4-2008; aceptado para su publicación el 20-5-2008.

INTRODUCCIÓN

Los rasgos clínicos del síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (NEM-1; OMIM#131100) son: hiperplasia o adenoma de las glándulas paratiroides, adenoma hipofisario y tumores endocrinos gastroenteropancreáticos

(TEGEP)¹. Algunos pacientes pueden desarrollar tumores adrenales corticales, adenomas tiroideos, carcinoides en los bronquios, el timo y el estómago, angiofibromas faciales, collagenomas y lipomas. La enfermedad sigue un patrón de herencia dominante, con penetrancia casi completa entre la quinta y la sexta décadas de la vida, y expresividad variable. Esta enfermedad se debe a mutaciones del gen *MEN1*, localizado en la región q13 del cromosoma 11, cuya proteína se conoce como menina. El pronóstico y la calidad de vida de los pacientes dependen de la sintomatología causada por las alteraciones hormonales, del crecimiento local de los tumores y de su potencial metastásico.

Se presentan las características clínicas de una familia con síndrome de NEM-1. En 10 familiares estudiados se ha encontrado una delección del gen *MEN1* que afecta a los exones 1 y 2. Ocho de ellos han presentado alteraciones bioquímicas y/o síntomas relacionados con la presencia de tumores. Los otros 2 familiares portadores de la mutación no han desarrollado hasta la fecha ningún rasgo fenotípico del síndrome.

PACIENTES Y MÉTODO

Caso 1 (III-1): índice

Varón de 47 años de edad, que ingresó por melenas. Antecedentes familiares de hiperparatiroidismo (HP) en 3 hermanos, y personales de cólicos nefríticos, litiasis renal derecha e hipercalcemia desde hace 12 años. No refería hábitos tóxicos ni ingesta previa de fármacos gastrolesivos. Tomaba de manera puntual omeprazol. La exploración física era normal, salvo por la presencia de lipomas en la fosa iliaca derecha. En la bioquímica destacaba un aumento de las enzimas hepáticas: fosfatasa alcalina 556 U/l (valores normales, 40-129), GGT 387 U/l (8-61), GOT 54 U/l (6-38) y GPT 61 U/l (6-41); calcio 10,2 mg/dl (8,4-10,2), PTH intacta 80,8 pg/ml (10-65), BAO de 7,6 mEq/h y MAO de 21 mEq/h. Las serologías (virus de la hepatitis B y C, citomegalovirus, herpes simplex y virus de Epstein-Barr) y la batería de hormonas (gastrina, ACTH, T₄ libre, TSH sensible, insulina, glucagón, PIV, adrenalina, noradrenalina, ácido 5-OH indolacético y cortisol en orina) resultaron negativas o normales. Se realizan una resonancia magnética (RM) y una gammagrafía de las glándulas paratiroides, una ecografía y una tomografía computarizada (TC) abdominales, que fueron normales. La gastroduodenoscopia demostró una duodenitis erosiva con presencia de *Helicobacter pylori*. Se hizo tratamiento erradicador y con omeprazol (20 mg/día). Se solicitó un estudio molecular del gen *MEN1* y un test de secrelina, que fue positivo.

Dos años más tarde, a causa de un hiperparatiroidismo, se extirpan 2 paratiroides, y un año después, por continuar con hipercalcemia, las 2 restantes con autotrasplante de tejido paratiroideo en la masa muscular del brazo izquierdo. A los 3 años de seguimiento, en una ecografía abdominal, se pone de manifiesto una masa hiperecogénica de 8,8 × 9,1 cm en el lóbulo derecho hepático. Ante este hallazgo se realiza un estudio de los marcadores tumorales, bioquímica y hemograma, que fueron normales. La TC abdominal, la angiogramagrafía con hematíes marcados y la punción-aspiración con aguja fina (PAAF) de la lesión fueron compatibles con un hemangioma. Doce meses después, el paciente reingresa por presentar disnea de medianos esfuerzos durante el último mes, poco apetito y pérdida de 3-4 kg de peso. A la exploración se apreció un soplo sistólico I-II/VI en todos los focos, hepatomegalia de 2 traveses de dedo por debajo del reborde costal y edemas maleolares con fovea. Se recibe el estudio genético que confirma las mutaciones en el locus 11q13. El ecocardiograma reveló una hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo con fracción de eyección conservada, válvulas sigmoideas con estenosis aórtica, hipertensión arterial pulmonar moderada y trastornos de la función diastólica tipo I. Se instaura tratamiento con oxígeno y diuréticos. A los 7 días de hospitalización presentó de manera brusca dolor precordial, disnea, cianosis, shock y sudoración. El paciente falleció súbitamente a pesar de la aplicación de terapia con dopamina, cardioversión eléctrica y maniobras de resucitación. El estudio necróscopo confirmó la existencia de cardiomegalia con hipertrofia leve concéntrica del ventrículo izquierdo, congestión vascular difusa en los pulmones y fibrosis pretraqueal secundaria a una interven-

ción quirúrgica previa, esófago con acantosis glucogénica y tumor con diferenciación neuroendocrina en el lóbulo derecho hepático de 12,5 cm de diámetro, con extensa necrosis hemorrágica (un 70% de la tumoración aproximadamente) (fig. 1), así como una congestión pasiva crónica y aguda del hígado con focos de necrosis centrolobulillar, y en el riñón derecho un hematoma en grasa perirenal del polo inferior y espermatocele del testículo derecho.

Caso 2 (III-8): primo segundo

Varón de 40 años de edad, con varios familiares de segundo grado portadores del gen *MEN1*, que ingresó en el servicio de digestivo por melenas. Entre sus antecedentes personales destacaban una pancreatitis aguda presentada hacía 13 años y una intervención por HP hace 11. En los últimos años, había presentado varios cólicos nefríticos por nefrolitiasis y pérdida de agudeza visual del ojo derecho por telangiectasias yuxtafoveales. Era fumador de un paquete de cigarrillos/día y bebedor de 100 g alcohol/día.

En la exploración física tenía las constantes vitales normales, presentaba una intensa palidez mucocutánea, la auscultación cardiopulmonar era normal y en el abdomen no había hallazgos patológicos. Entre las pruebas bioquímicas complementarias y determinaciones hormonales cabe resaltar los siguientes parámetros: urea 83 mg/dl, hemoglobina 7,5 g/dl, hematocrito del 21%, proteínas totales 4,7 g/dl, glucemia 118 mg/dl, fósforo inorgánico 2,4 mg/dl (2,5-4,5), PTH intacta 73,6 pg/ml, gastrina 305 pg/ml (28-115) y calciuria 530 mg/24 h (100-300). La endoscopia con biopsias gástricas demostró una úlcera duodenal, *Helicobacter pylori* positiva, con sangrado activo. Se hizo una esclerosis con adrenali-

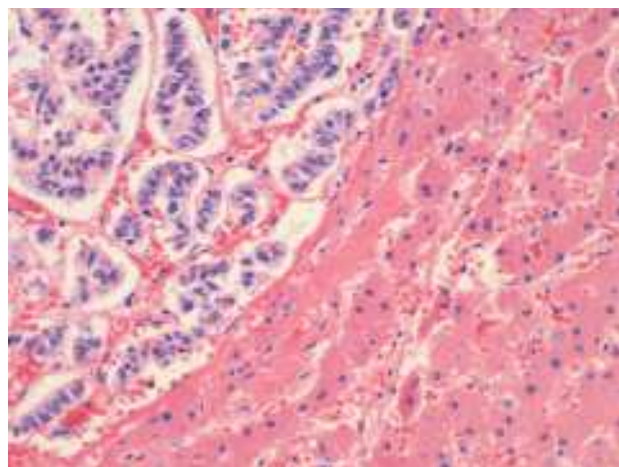


Fig. 1. Metástasis hepática de tumor endocrino (HE X200).

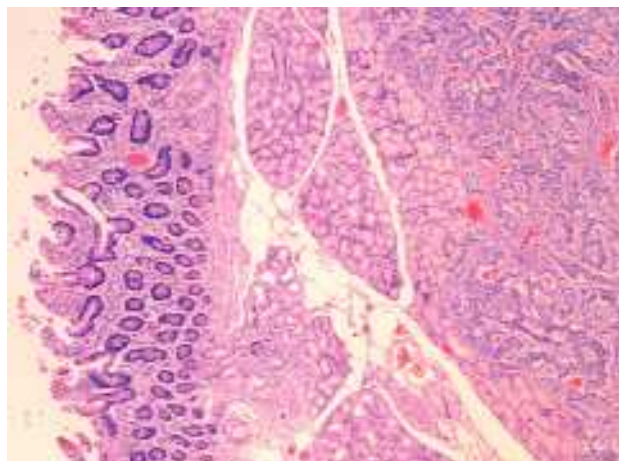


Fig. 2. Gastrinoma en la submucosa duodenal (HE X200).

na. En la RM de páncreas se constató una atrofia del parénquima, una dilatación del Wirsung con litiasis intraluminal y calcificaciones, junto con una masa de 3 cm, heterogénea, en la cara posterior de la cola pancreática. La RM de la hipófisis fue normal y la ecografía de tiroides mostró un nódulo de 17 × 14 × 12 mm, de consistencia media y bien delimitado, en el lóbulo izquierdo.

Ante la sospecha clínica de NEM-1 se solicitó un estudio genético, una gammagrafía con octreótida y una ecoendoscopia. Se inició tratamiento con esomeprazol (80 mg/día) y se llevó a cabo tratamiento erradicador de *H. pylori*. El estudio molecular confirmó que era portador de la mutación de *MEN1*. Tras encontrar y confirmar mediante octreoscán y PAAF dos nódulos pancreáticos con diferenciación neuroendocrina, se procedió a la resección total del páncreas (fig. 2). Se trata con insulina y enzimas pancreáticas. Los controles posteriores (laboratorio, TC y octreoscán) fueron normales. En la actualidad, transcurridos 4 años de la intervención, no ha presentado ninguna incidencia, salvo algún episodio de hipoglucemia.

Caso 3 (IV-1): hijo

Varón de 25 años de edad, con antecedentes familiares de HP (padre y tres tíos paternos) y personales de pirosis, así como una epigastralgia de 3 años de evolución. Tratado con omeprazol y triple terapia para *H. pylori*, continúa con molestias digestivas. Refiere desde hace 2 años deposiciones líquidas (6-8 al día). Ingresa en el servicio de urgencias por una úlcera yeyunal perforada y es remitido al servicio de aparato digestivo para su estudio. La exploración física fue normal.

En la analítica resaltaban los siguientes datos: calcio plasmático 11,2 mg/dl, fósforo 2,8 mg/dl, calciuria 6.642 mg/24 h, fosfatúria 1,9 mg/24 h (0,4-1,3), PTH intacta 137,8 pg/ml y gastrina 1.921 pg/ml. Las determinaciones plasmáticas de TSH sensible, T₄ libre, testosterona, prolactina, GH, insulina, glucagón, factores de crecimiento análogos a la insulina, ACTH, PIV, polipéptido pancreático, cortisol, calcitonina, serotonina, vitamina D-25 hidróxido y catecolaminas en orina de 24 h fueron normales.

La fibrogastroscoopia con biopsias, tránsito intestinal, RM de silla turca y de abdomen, y octreoscán no revelaron la presencia de lesiones. El test de secretina fue positivo. A pesar de no haberse detectado gastrinoma ni hiperplasia paratiroidea, se instauró tratamiento con omeprazol (80 mg/día) seguido de control periódico por el servicio de endocrinología. A los 30 meses del diagnóstico, la gastrina era de 5.049 pg/ml, la PTH de 136,7 y la cromogranina A de 1.090 ng/ml (19,4-98,1). Se confirmó la presencia de 4 nódulos hipervasculares de 15-20 mm, peripancráticos y en la cola pancreática. Se añadió octreótida mensual (hasta 30 mg). Diez meses después se extirparon la paratiroides y el timo. En la actualidad el paciente sigue asintomático. La gastrina ha bajado a 900 pg/ml y la cromogranina A a 160,4 pg/ml. El estudio molecular del gen *MEN1* confirmó su condición de portador de la alteración.

Estudio de mutaciones

El análisis molecular se llevó a cabo en dos etapas. En la primera fase se eligió la técnica de cribado utilizando cebadores específicos de ADN que flanqueaban cada uno de los exones del gen, de modo que se analizó la secuencia codificante completa. Esta técnica permite analizar la existencia de mutaciones del tipo cambio de aminoácido, pequeñas deleciones o inserciones, o variantes que alteren el proceso de *splicing*. En una segunda fase del estudio se analizó la existencia de grandes deleciones del gen, dado que se trata de un tipo de alteración que no puede ser

detectada por secuenciación, y está presente en un 5-10% de las familias NEM-1 negativas para la primera fase del estudio. Para ello, se eligió la técnica *multiplex ligation-dependent probe amplification* (MLPA). Se llevó a cabo una hibridación con sondas marcadas con fluoresceína y específicas de los exones 1, 2, 3, 7 y 10, así como para regiones cromosómicas próximas y lejanas al gen que se utilizaron como controles internos del ensayo. En todos los casos se comparó con el patrón obtenido a partir de ADN de un individuo sano, utilizado como control negativo.

RESULTADOS

El árbol genealógico se muestra en la figura 3A, y se detalla la mutación detectada en los distintos miembros de la familia (fig. 3B). El cribado de mutaciones realizado a partir de secuenciación (primera etapa) no permitió identificar ninguna variante patogénica en el *probandus* de esta familia. El estudio mediante MLPA reveló una deleción que afectaba al exón 1 y 2 del gen *MEN1* (fig. 3B). Esta alteración molecular estaba presente en 10 de los familiares estudiados correspondientes a 2 generaciones. De estos 10 miembros, 8 presentaron algún rasgo fenotípico del síndrome tras 12 años de seguimiento. Sus datos demográficos (edad, sexo, neoplasias asociadas y resección tumoral) se recogen en la tabla I. Otros 2 familiares (casos IV-4 y IV-6), con mutación del gen, aún no tienen ningún rasgo fenotípico del síndrome.

DISCUSIÓN

El síndrome de NEM-1, o síndrome de Wermer, descrito en 1954¹, es una enfermedad hereditaria que se transmite de forma autosómica dominante, con penetrancia casi completa dependiente de la edad y expresividad variable. Su incidencia es del 0,25% en series de autopsias seleccionadas al azar^{2,3}, y la prevalencia de 2 casos por 10⁵ individuos/año⁴. Estaremos ante un caso de NEM-1 esporádico si coincide en el mismo individuo el desarrollo de al menos 2 tumores endocrinos relacionados con el síndrome (hiperplasia o adenoma de paratiroides, adenoma hipofisario y TEGEP). Si además del caso índice hay otro pariente de primer grado con una de las neoplasias propias del síndrome, se considera una forma familiar de la enfermedad.

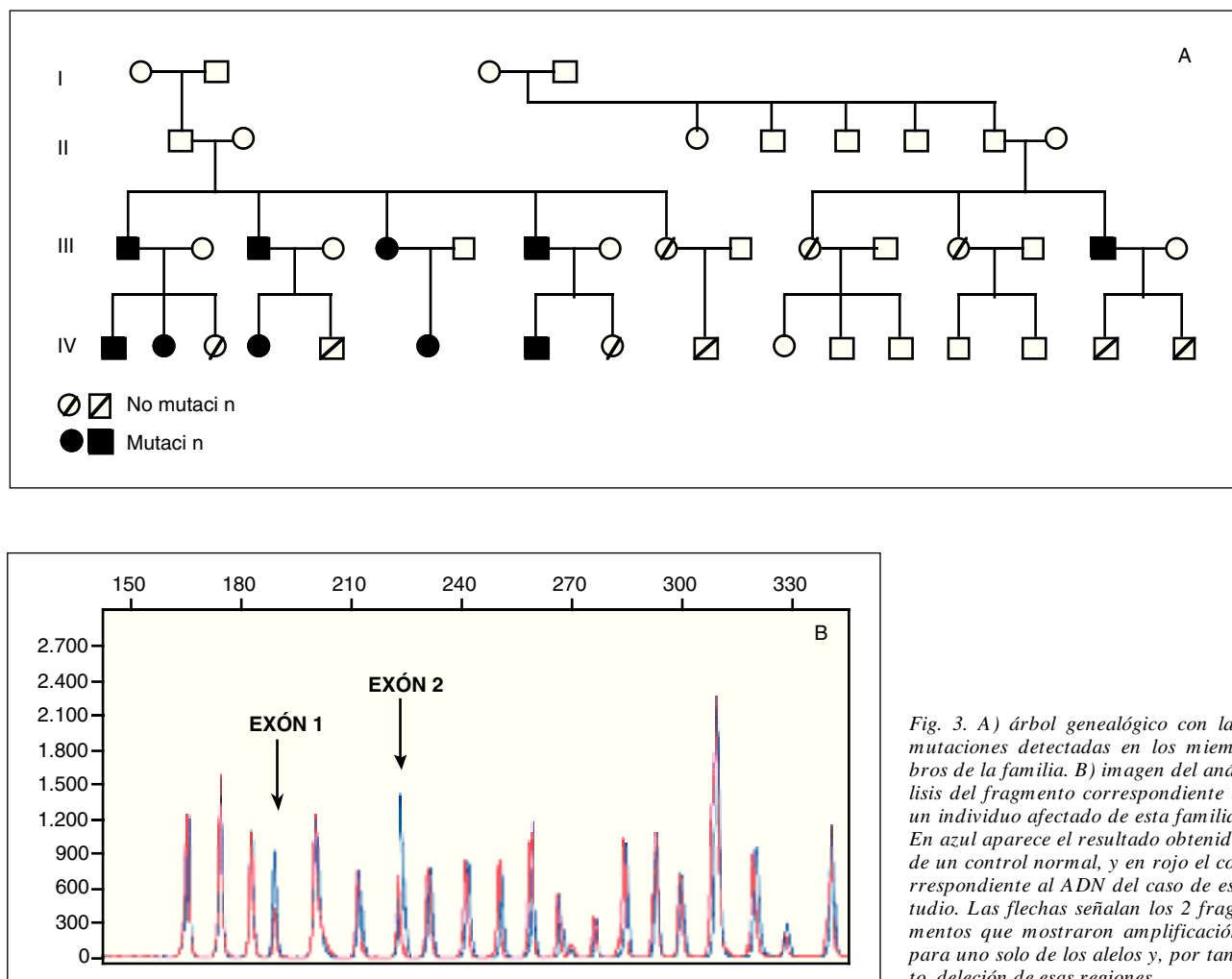
La enfermedad está causada por mutaciones germinales del gen *MEN1*, que contiene 10 exones distribuidos a lo largo de 9 kb de ADN genómico. El *MEN1* es un gen su-

TABLA I. Datos demográficos de los pacientes con neoplasia endocrina múltiple tipo 1

Pacientes	Edad actual (años)	Sexo	Tumores asociados			Resección tumoral (edad)		
			Paratiroides	Gastrinoma	Prolactinoma	Hiperparatiroidismo	Adenoma hipofisario	Tumor endocrino gastroenteropancreático
III-1	54*	Varón	+	—	—	49	—	—
III-2	57	Varón	+	—	—	45	—	—
III-3	46	Mujer	+	—	—	23	—	—
III-4	53	Varón	+	+	+	—	49	52
III-8	44	Varón	+	—	+	29	—	40
IV-1	31	Varón	+	—	+	28	—	29
IV-2	27	Mujer	+	—	—	24	—	—
IV-7	30	Varón	+	+	—	29	18	—

+: presencia de tumor; —: ausencia de tumor.

*Fallecido.



presor de tumores⁵⁻⁷, de modo que los dos alelos deben estar inactivados para que se desarrolle el tumor. El primer evento mutacional ocurrirá en la línea germinal heredada y el segundo en la célula somática^{8,9}. *MEN1* codifica la síntesis de una proteína de 610 aminoácidos (menina), que se expresa de forma ubicua y se localiza en el núcleo en células en reposo¹⁰, fundamentalmente en el citoplasma de células en división¹¹. La menina interactúa hasta con 12 proteínas y su función se ha relacionado con la regulación transcripcional, la estabilidad genómica y el control de la proliferación y división celular^{12,13}.

Hasta ahora se han descrito más de 550 mutaciones distintas, distribuidas a lo largo de toda la secuencia codificante del gen. Una mayor proporción de pacientes clínicamente diagnosticados como NEM-1 esporádicos son portadores de mutaciones germinales que afectan al exón 2, frente a los diagnosticados como familiares¹⁴. En torno a un 23% de las alteraciones genera una señal de parada, el 9% afecta al *splicing*, un 41% provoca un cambio en el marco de lectura, un 6% consiste en delecciones o inserciones que no cambian la pauta de lectura, un 20% genera cambios de aminoácido y un 1% consiste en grandes de-

lecciones parciales o totales del gen¹⁵, si bien el estudio de estas últimas no se realiza de forma sistemática en todos los casos. Hasta el momento hay indicios de la existencia de 4 puntos calientes de mutación, que aglutinarían algo más de un 12% de todas las mutaciones descritas hasta la fecha. Es importante recalcar que se ha descrito entre un 5 y un 10% de individuos NEM-1 sin mutaciones en el gen *MEN1*. Esta observación se puede explicar porque estos pacientes sean portadores de mutaciones en una región promotora del gen no analizada, o bien porque se traten de fenocopias.

Desde la identificación del gen en 1997⁸, se ha intentado establecer una relación fenotipo-genotipo. Merece la pena destacar que el 38% de las mutaciones en *MEN1* detectadas en familias con HP primario aislado consisten en cambios de aminoácido, que contrasta significativamente con la proporción de cambios de aminoácido detectada en pacientes NEM-1 (20%). Esto podría sugerir que este tipo de alteración se asocie con una inactivación menor de la proteína y, por tanto, con un efecto fenotípico más suave, pero lo cierto es que las mutaciones descritas en familias con HP están distribuidas a lo largo de todo el gen. Es

más, se han descrito familias con HP portadoras de mutaciones que generan proteínas truncadas, hecho que hace difícil establecer una relación fenotipo-genotipo inequívoca. Todos estos resultados complican el consejo genético que se ofrece a estas familias, dado que por el momento se desconocen otros factores genéticos implicados en la expresividad de la enfermedad que ayuden a predecir el fenotipo más probable desarrollado por un individuo portador de mutación en el gen.

El 1-2% de todos los casos de HP primario⁴, el 20-30% de todos los gastrinomas¹⁶ y menos del 3% de los tumores hipofisarios¹⁷, respectivamente, se deben al síndrome de NEM-1. La manifestación clínica más habitual de los pacientes con NEM-1 es el HP, con una penetrancia del 90-95% a los 40-50 años. La edad de comienzo de las alteraciones bioquímicas y de los síntomas relacionados con HP en pacientes NEM-1 es entre los 15 y los 25 años, y precede en dos décadas a la de los casos de HP esporádico. No muestra predilección por varones o mujeres. La afectación suele ser pluriglandular, por lo que en más del 60% de los pacientes con paratiroidectomía subtotal hay recurrencia de la clínica, transcurridos 8 años¹⁸. En el caso índice de esta familia, el antecedente de HP en 3 hermanos nos indujo a descartar en primer lugar un HP familiar aislado. De los 8 parientes con mutaciones en el locus 11q13 que tuvieron HP, en 5 se hizo una paratiroidectomía secuencial de las 4 glándulas con autotrasplante de tejido paratiroideo en el brazo, antes de los 30 años (tabla I).

La prevalencia de los adenomas pituitarios en el síndrome oscila entre el 15 y el 30%^{19,20}. La mayoría segregan prolactina (el 60% de los casos), GH (25%) o ACTH (5%), y los tumores no funcionantes son los menos frecuentes. El prolactinoma puede ser la primera manifestación del síndrome en el 10% de los pacientes²¹. Los síntomas y el tratamiento son superponibles a los de los tumores hipofisarios esporádicos, aunque suelen ser de mayor tamaño (macroadenomas) y más agresivos²². El tratamiento y el pronóstico dependen del tamaño y de la compresión sobre las estructuras contiguas. Si hay hemianopsia bitemporal o hipopituitarismo, se realiza una hipofisectomía selectiva por vía transesfenoidal o radioterapia, cuando no es posible la resección completa.

La incidencia de tumores endocrinos pancreáticos es del 40% en los individuos con NEM-1¹¹. Predominan los tumores funcionantes: gastrina (un 40% de los casos), insulina (10%), glucagón (2%) u otras hormonas (polipéptido pancreático, polipéptido intestinal vasoactivo) respecto a los adenomas no funcionantes (20%)²³. La sintomatología depende de la hormona secretada. El gastrinoma junto con la enfermedad ulcerosa y la hipersecreción gástrica constituyen el síndrome de Zöllinger-Ellison (SZE), que es la manifestación inicial en el 40% del subgrupo de pacientes con NEM-1/SZE²⁴. En ellos, el comienzo de los síntomas precede al diagnóstico de HP en el 45% de los casos²⁴. El diagnóstico de SZE se sospecha por la aparición de múltiples úlceras pépticas, atípicas o recurrentes, o diarrea, como sucedió en el caso 3. La confirmación se hace mediante la demostración de gastrina sérica alta y de una elevada producción basal de ácido gástrico. Los

gastrinomas en el síndrome de NEM-1 suelen ser múltiples, extrapancreáticos (duodeno) y varían entre hiperplasia, adenoma y carcinoma²⁵. La mayoría responde de forma adecuada a los inhibidores de la bomba de protones. El tratamiento quirúrgico es controvertido, ya que son múltiples y a veces tienen un componente maligno y metástasis en el momento del diagnóstico²⁶. Diversos grupos propugnan la realización de cirugía en los mayores de 3 cm, hepatectomía y/o radiofrecuencia, embolización o quimioembolización arterial si hay metástasis hepáticas, y quimioterapia sistémica (estreptozocina más doxorrubicina), interferón o análogos de la somatostatina en la enfermedad avanzada^{4,27,28,29}.

El estudio de la mutación en *MEN1* se debe hacer en el caso índice con criterios de NEM-1 (esporádico o familiar) o sospecha de éste (HP familiar aislado, gastrinoma o tumor endocrino pancreático a cualquier edad, HP primario recurrente y en los pacientes con hiperplasia paratiroidea menores de 30 años) y en los parientes asintomáticos de una familia con un caso índice de NEM-1^{26,27,29}. El algoritmo diagnóstico recomendado en los portadores asintomáticos de la mutación incluye la determinación sérica de calcio, prolactina y hormonas gastrointestinales, anualmente y la realización de técnicas de imagen (RM de hipófisis, ecoendoscopia y ocreoscán) cada 3 o 5 años^{30,31}. Si alguno de los parámetros está elevado, se procede a su confirmación por las técnicas apropiadas. La finalidad del cribado en los pacientes asintomáticos de una familia con NEM-1 es reducir la morbilidad y la mortalidad de la enfermedad. Este objetivo a veces no se consigue, pues la penetrancia del gen *MEN1* es variable y la presentación de la enfermedad muy diferente en los miembros de una misma familia en cuanto a la edad y a la gravedad de los síntomas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wermer P. Genetic aspects of adenomatosis of endocrine glands. *Am J Med*. 1954;16:363-71.
2. Berdjis CC. Pluriglandular syndrome (II). Multiple endocrine adenomas in man: a report of five cases and a review of the literature. *Oncologia*. 1962;15:288-311.
3. Lips CJM, Vasen HFA, Lamers CBHW. Multiple endocrine neoplasia syndromes. *CRC Crit Rev Oncol Hematol*. 1984;2:117-84.
4. Brandi ML, Gagel RF, Angeli 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.
5. Larsson C, Skogseid B, Oberg K, Nakamura Y, Nordenskjöld M. Multiple endocrine neoplasia type 1 gene maps to chromosome 11 and is lost in insulinoma. *Nature* 1988;332:85-7.
6. Friedman E, Sakaguchi K, Bale AE, Falchetti A, Streeten E, Zimmering MB, et al. Clonality of parathyroid tumors in familial multiple endocrine neoplasia type 1. *N Engl J Med*. 1989;321:213-8.
7. Thakker RV, Bouloux P, Wooding C, Chotai K, Broad PM, Spurr NK, et al. Association of parathyroid tumors in multiple endocrine neoplasia type 1 with loss of alleles on chromosome 11. *N Engl J Med*. 1989; 321:218-24.
8. Chandrasekharappa SC, Guru SC, Manickamp 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.
9. Agarwal SK, Lee Burns A, Sukhodolets KE, Kennedy PA, Obungu VH, Hickman AB, et al. Molecular pathology of the MEN 1 gene. *Ann N Y Acad Sci*. 2004;1014:189-98.

10. 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 USA*. 1998;95:1630-4.
11. Huang SC, Zhuang Z, Weil RJ, Pack S, Wang C, Krutzsch HC, et al. Nuclear/cytoplasmic localization of the multiple endocrine neoplasia type 1 gene product, menin. *Lab Invest*. 1999;79:301-10.
12. Agarwal SK, Kennedy PA, Scacheri PC, Novotny EA, Hickman AB, Cerrato A, et al. Menin molecular interactions: insights into normal functions and tumorigenesis. *Horm Metab Res*. 2005;37:369-74.
13. Balogh K, Racz K, Patocs A, Hunyady L. Menin and its interacting proteins: elucidation of menin function. *Trends Endocrinol Metab*. 2006;17:357-64.
14. Cebrián A, Ruiz-Llorente S, Cascón A, Pollán M, Díez JJ, Pico A, et al. Mutational and gross deletion study of the MEN1 gene and correlation with clinical features in Spanish patients. *J Med Genet*. 2003;40:72E.
15. Lemos MC, Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): analysis of 1336 mutations reported in the first decade following identification of the gene. *Hum Mut*. 2008;29:22-32.
16. Berna MJ, Hoffmann KM, Serrano J, Gibril F, Jensen RT. Serum gastrin in Zollinger-Ellison syndrome (I). Prospective study of fasting serum gastrin in 309 patients from the National Institutes of Health and comparison with 2229 cases from the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2006;85:295-330.
17. Corbetta S, Pizzocaro A, Peracchi M, Beck-Peccoz P, Faglia G, Spada A, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 in patients with recognized pituitary tumors of different types. *Clin Endocrinol*. 1997;47:507-12.
18. 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.
19. Burgess JR, Shepherd JJ, Parameswaran V, Hoffman L, Greenaway TM. Spectrum of pituitary disease in multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN 1): clinical, biochemical, and radiological features of pituitary disease in a large MEN 1 kindred. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:2642-6.
20. Marx S, Spiegel AM, Skarulis MC, Doppman JL, Collins FS, Liotta LA. Multiple endocrine neoplasia type 1: clinical and genetic topics. *Ann Intern Med*. 1998;129:484-94.
21. Trump D, Farren B, Wooding C, Pang JT, Besser GM, Buchanan KD, et al. clinical studies of multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN 1) in 220 patients. *Q J Med*. 1996;89:653-69.
22. Verges B, Boureille F, Goudet P, Murat A, Beckers A, Sassolas G, et al. Pituitary disease in MEN type 1 (MEN1): data from the France-Belgium MEN 1 multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:457-65.
23. Triponez F, Dosseh D, Goudet P, Cougard P, Bauters C, Murat A, et al. Epidemiology data on 108 MEN 1 patients from the GTE with isolated nonfunctioning tumors of the pancreas. *Ann Surg*. 2006;243:265-72.
24. 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;83:43-83.
25. Anlauf M, Garbrecht N, Henopp T, Schmitt A, Schlenger R, Raffel A, et al. Sporadic versus hereditary gastrinomas of the duodenum and pancreas: distinct clinico-pathological and epidemiological features. *World J Gastroenterol*. 2006;12:5440-6.
26. Kaltsas GA, Besser GM, Grossman AB. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocr Rev*. 2004;25:458-511.
27. Plockinger U, Rindi G, Arnold R, Eriksson B, Krenning EP, De Herder WW, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumours. A consensus for the diagnosis and treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumours. A consensus statement of behalf of the European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS). *Neuroendocrinology*. 2004;80:394-424.
28. Kouvaraki MA, 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.
29. Salazar R, Villabona C, Fabregat J. Tumores neuroendocrinos gastrointestinales y pancreáticos. *Med Clin (Barc)*. 2006;127:227-31.
30. Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2000;29:541-67.
31. Wamsteker E-J, 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.