

# NEOPLASIAS ENDOCRINAS MÚLTIPLES. DESDE EL LABORATORIO AL PACIENTE

## ADRENAL DISORDERS: DIAGNOSIS AND TREATMENT

DR. NELSON WOHLK G. (1), DR. RENÉ DÍAZ T. (1)

Departamento Endocrinología, Hospital del Salvador.

Email: nwohllk@gmail.com

### RESUMEN

Las neoplasias endocrinas múltiples (NEM) tipo 1 y 2 son enfermedades genéticas heredadas en forma autosómica dominante. Las principales manifestaciones clínicas en NEM1 incluyen tumores paratiroides, hipofisarios y gastroenteropancreáticos. El test genético se puede realizar en los pacientes y potenciales portadores de mutaciones en el gen *menin*, pero la correlación genotipo-fenotipo es menos directa en comparación a NEM2. En la NEM2 el cáncer medular de tiroides (CMT) es común a los tres subtipos: NEM2A (feocromocitoma e hiperparatiroidismo), NEM2B (feocromocitoma y neuromas mucosos) y CMT familiar. A aquellos pacientes con mutación *RET* se les debe recomendar la realización de tiroidectomía profiláctica en la niñez, de acuerdo a la categoría de riesgo ATA. Algunos casos de CMT aparentemente esporádicos son actualmente NEM2 después de la realización del estudio genético para proto-oncogen *RET*, por lo tanto se recomienda la aplicación rutinaria de este estudio a todos los pacientes con CMT aparentemente esporádico.

**Palabras clave:** Neoplasias Endocrinas, Cáncer medular de tiroides, Feocromocitoma, hiperparatiroidismo.

### SUMMARY

Multiple endocrine neoplasia (MEN) type 1 and 2, are genetic diseases heritage in an autosomal trait. The major clinical manifestations in MEN1 include parathyroid, pituitary and gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. Genetic testing can be done in patients and potential carrier of the *menin* gene mutation, but the genotype-phenotype correlation is less straightforward in comparison with MEN2. In MEN2 the medullary thyroid carcinoma (MTC) is common to the three subtypes: MEN2A (pheochromocytoma and hyperparathyroidism), MEN2B (pheochromocytoma

and mucosal neuromas) and familial MTC. Those with the *RET* mutation should be advised to have prophylactic thyroidectomy in the childhood, according with the ATA risk level. Some cases of apparently sporadic MTC are actually MEN2 after *RET* proto-oncogene testing is done, therefore routine application of this test is recommended in all cases of apparently sporadic MTC.

**Key words:** Endocrine neoplasia, *RET*, *Menin*, MEN1, MEN2.

### INTRODUCCIÓN

Las neoplasias endocrinas múltiples son síndromes clínicos de origen genético de herencia autosómica dominante que se manifiestan clínicamente por presencia de múltiples tumores benignos y malignos que involucran a órganos endocrinos y no endocrinos. Se han descrito 2 síndromes: neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (NEM1) y neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (NEM2), ambos de baja prevalencia, pero cuya identificación es crucial, dado que presentan alta incidencia de tumores a edades tempranas con importante morbilidad. En relación a esto es muy importante el avance conseguido en las últimas décadas en relación a la identificación de los genes responsables de estas enfermedades, lo que ha permitido lograr un conocimiento más cabal de su fisiopatología y a la vez poder establecer grupos de riesgo, lo que es fundamental para el seguimiento y tratamiento de estos pacientes, principalmente en la NEM2.

El objetivo de esta revisión es describir estos síndromes desde un punto de vista fisiopatológico y clínico, con énfasis en la sospecha y en el seguimiento de los pacientes y sus familiares.

### NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE TIPO 1

La NEM1 (MIM # 131100) es una enfermedad autosómica dominante que predispone al desarrollo de tumores en la glándula paratiroides (Hiperparatiroidismo, HPP) (cerca al 100% a los 50 años), tumores

éntero-pancreáticos (30-75%) y tumores de la adenohipófisis (10-60%) (1, 2). Algunos pacientes pueden desarrollar además tumores de la corteza adrenal, tumores carcinoides, angiofibromas faciales, collagenomas, lipomas, con una combinación variable de más de 20 tumores endocrinos y no endocrinos (Tabla 1) (3, 4).

La NEM1 es una enfermedad rara y su prevalencia ha sido estimada en 2-3 casos 100.000 hab, causada por una mutación en el gen *menin* (MIM 613733) ubicado en el cromosoma 11q13 y es caracterizado por una alta penetrancia (94% en la 5ª década de la vida), alta mortalidad y una correlación genotipo-fenotipo no tan clara como ocurre en la NEM2. Se han descrito mutaciones de novo en hasta un 10% de los casos (5-10). El gen de la NEM1 consta de 10 exones que codifican una proteína

de 610 aminoácidos llamada *menin* (menina, una proteína nuclear ampliamente expresada). La proteína *menin* es una proteína supresora de tumores y también juega un rol en la mantención de la estabilidad del DNA y regulación génica, sin embargo sus interacciones con otras proteínas así como su real mecanismo de supresión tumoral está aún en estudio. Se han descrito más de 1000 mutaciones de línea germinal, las cuales se encuentran ampliamente distribuidas a lo largo de todo el gen, involucrando las regiones codificadoras (exones) y sitios de *splicing* (unión del exón con el intrón) (10). En el modelo de tumorigénesis en NEM1 se aplica la "teoría de los dos golpes" de Knudson: una copia mutada de NEM1 es heredada a nivel de línea germinal del progenitor afectado ("primer golpe"), mientras que la copia normal ("*wild-type*") es mutada a nivel somático ("segundo golpe"), generalmente con gran pérdida del material cromosómico (delección), resultando en el desarrollo de un tumor. La presencia de este mecanismo es avalado por la presencia de pérdida de heterocigocidad ("*loss of heterozygosity*", LOH) cuando el DNA tumoral es comparado con el DNA constitutivo (3).

El diagnóstico clínico de la NEM1 debe considerarse cuando se presentan 2 de los 3 principales tumores asociados a la NEM1 (tumores de las paratiroides, entero-pancreáticos e hipófisis). El diagnóstico de la NEM1 familiar se define como un caso índice NEM1 asociado a la presencia de un familiar de primer grado que tiene al menos uno de los tres tumores clásicos asociados a la NEM1. Otra forma de hacer el diagnóstico es cuando en un individuo sin manifestaciones clínicas se constata la presencia de mutación en el gen *Menin* (2, 5).

El estudio genético debe ofrecerse a los pacientes que cumplen los criterios clínicos previamente señalados (esporádico o familiar), sus familiares asintomáticos y pacientes que no cumplen criterios de NEM1, pero que tienen características sospechosas de NEM1, por ejemplo, hiperparatiroidismo recurrente, presencia de gastrinoma, tumor hipofisiario a temprana edad, tumores múltiples pancreáticos y tumores carcinoides. No se ha podido establecer una relación genotipo-fenotipo como ocurre en la NEM2, encontrándose presentaciones polimorfas en pacientes que presentan la misma mutación. Teniendo presente lo anteriormente expuesto, los principales beneficios de realizar estudio genético consisten en confirmar diagnóstico (descartando la presencia de fenocopias) y descartar la presencia de la enfermedad en aquellos familiares que no presentan la mutación, evitando de esta forma el seguimiento exhaustivo que estos pacientes requieren, disminuyendo la ansiedad y stress personal y familiar (11).

Los tumores paratiroides son la primera manifestación de la NEM1 en más del 87% de los pacientes, sin embargo, otros tumores como los tumores pancreáticos o adenomas hipofisiarios pueden ser la primera manifestación (8). Los tumores paratiroides presentan una alta penetrancia (cercana al 100% a los 50 años), correspondiendo al 2-4% de todos los hiperparatiroidismos (12). Habitualmente se presentan a edad más temprana que los casos esporádicos (20-25 v/s 60 años) y corresponde habitualmente a enfermedad multiglandular, lo cual sumado a la importante prevalencia de glándulas ectópicas le otorga al HPP asociado a NEM1

**TABLA 1. TUMORES ENDOCRINOS Y NO ENDOCRINOS RELACIONADOS A NEM1 (PREVALENCIA A LOS 40 AÑOS)\***

Órgano	Característica	%
<b>Adenomas paratiroides</b>	Enfermedad multiglandular	>90
<b>Gastroenteropancreático</b>	Gastrinoma	40
	Insulinoma	10
	Otros (VIPoma, Somatostatina, glucagonoma)	2
	No funcionantes	20
<b>Hipófisis</b>	Prolactinoma	20
	Acromegalia	5
	GH/PRL	5
	Adenomas no funcionantes	17
<b>Tumores carcinoides</b>	Tímico	2
	Bronquial	2
	Gástrico	10
<b>Adrenal</b>	No funcionante	20-40
	Feocromocitoma	<1
	Cushing adrenal, hiperaldosteronismo	raro
<b>Tumores cutáneos</b>	Angiofibromas faciales	85
	Collagenomas	70
	Lipomas	30
<b>Sistema nervioso central</b>	Meningiomas	5-8
	Ependimomas	1
<b>Otros</b>	Leiomiomas	10

\* Adaptado de referencias 2,3,5

VIP, péptido intestinal vasoactivo ; GH, hormona de crecimiento; PRL, prolactina.

un alto riesgo de recurrencia (2). El tratamiento es quirúrgico y requiere exploración cervical bilateral por corresponder generalmente a enfermedad multiglandular, la extensión de la resección paratiroidea es discutible (paratiroidectomía subtotal v/s paratiroidectomía total + injerto autólogo, idealmente con medición de hormona paratiroidea intraoperatoria) y algunos centros realizan además timectomía de rutina para resección de eventuales glándulas paratiroides ectópicas y evitar el desarrollo de tumor carcinoide tímico, el cual es una causa de morbimortalidad importante en estos pacientes. El uso de calcimiméticos como el cinacalcet ha sido propuesto para el manejo médico de estos pacientes, pero aún la experiencia en pacientes con HPP asociado a NEM1 es escasa (13).

Los tumores gastroenteropancreáticos (TGEP) se presentan en el 30-80% de los pacientes con NEM1, pueden ser funcionales o no y típicamente se presentan a edades más tempranas que en los casos esporádicos, habitualmente son múltiples y son la primera causa de mortalidad en estos pacientes debido a su potencial comportamiento maligno. Dentro de los TGEP asociados a NEM1 destacan los gastrinomas, que representan alrededor del 50% de los TGEP asociados a NEM1; de todos los pacientes con gastrinomas alrededor de un 20% tendrá una NEM1. Son pequeños, rara vez se encuentran en el páncreas, siendo su localización habitual el duodeno y frecuentemente metastizan a hígado siendo muy importante su pesquisa precoz con marcadores serológicos (gastrina sérica). Es importante sospechar NEM1 en todo gastrinoma, especialmente cuando el diagnóstico es a edad temprana (2).

Otros tumores funcionantes son insulinosomas, glucagonoma y VIPoma que presentan síndromes clínicos habitualmente de fácil reconocimiento. Existe una muy alta prevalencia de TGEP no funcionantes, principalmente pancreáticos, lo cual hace el estudio localizador de TGEP funcionantes bastante complejo, recurriendo a técnicas imagenológicas como tomografía axial computarizada (TAC), resonancia magnética (RM), PET/CT con análogos de somatostatina marcados con radioisótopos (por ejemplo 68

Ga), endosonografía, entre otros. Con respecto al manejo de los TGEP no funcionantes, poseen un importante potencial maligno por lo que la mayoría de los autores aconsejan resección con tamaño mayor a 2-3 cm, pero este valor es tema de controversia en la literatura (14, 15).

El compromiso hipofisiario se presenta en 15-50% de los casos, se suele presentar a edades más precoces que los casos esporádicos, pero su comportamiento clínico no difiere mayormente de éstos, aunque algunos autores han reportado mayor agresividad. El tumor más frecuentemente encontrado es el prolactinoma (alrededor del 60% de los casos), siguiendo en frecuencia acromegalia. El tratamiento no difiere de los tumores hipofisarios esporádicos y se debe sospechar la presencia de NEM1 cuando se presentan a edad temprana y cuando existe HPP asociado (16, 17).

Además de los tumores descritos existen otros tumores que también se presentan con mayor frecuencia en NEM1 como son los tumores carcinoides, principalmente de timo, bronquios, estómago y duodeno, los cuales representan la segunda causa de mortalidad en NEM1(2). Las lesiones cutáneas en NEM1 son también frecuentes y deben ser consideradas como un elemento más de sospecha, los más frecuentes angiofibroma facial (64-88%), los colagenomas (63-72%) y lipomas (3-34%)(18).

El compromiso adrenal se presenta en 9-55% de los pacientes, siendo bilateral en el 12.5% de los casos, tanto funcionales como no funcionales, incluso hay casos descritos de carcinoma suprarrenal, por lo que este compromiso también debe ser buscado en forma dirigida (19).

El seguimiento de estos pacientes es complejo y demandante ya que debido a la clínica variable y a la ausencia de relación genotipo-fenotipo, deber ser sometidos a múltiples exámenes de laboratorio e imagenológicos desde temprana edad para realizar pesquisa precoz (Tabla 2), por lo que se hace necesario contar con estudio genético para descartar la enfermedad y evitar estudios, gastos y *stress* innecesarios (2).

**TABLA 2. SEGUIMIENTO CLÍNICO PARA PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE NEM1\***

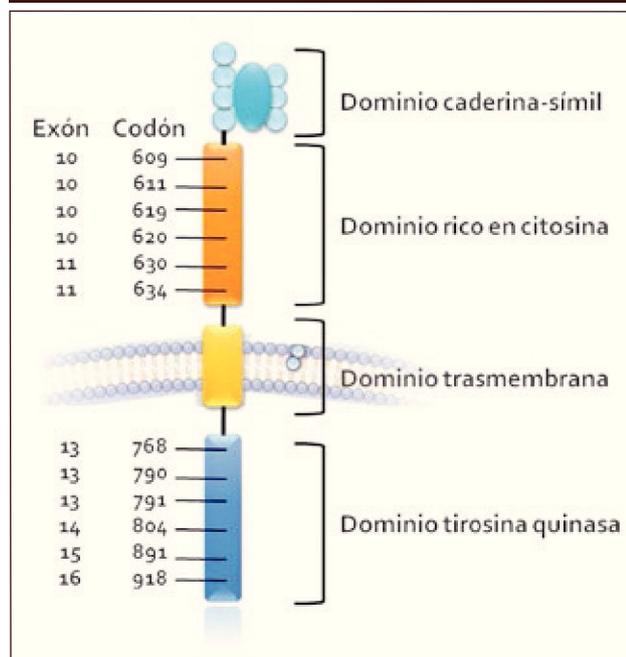
TUMOR	TEST BIOQUÍMICO (ANUAL)	EDAD DE COMIENZO (AÑOS)	IMÁGENES
Hiperparatiroidismo	Calcemia	8	No
	PTH	8	
Adenohipófisis	Prolactina, IGF-1	5	RM silla turca (cada 3 años)
Insulinoma	Glicemia, Insulinemia, proinsulina	5	No
Gastrinoma	Gastrinemia	20	No
Otros TGEP	Cromogranina-A, glucagón, VIP	<10	TAC, RM o endosonografía (Anual) Considerar 68-Ga DOTATATE PET/CT
Tumores carcinoides	No	15	TAC o RM (cada 1-2 años)
Adrenal	Estudio funcional en tumores > 1 cm o sospecha de hiperfunción	<10	TAC o RM abdomen (junto con imágenes pancreáticas)

Ref. (2,3 y 5).

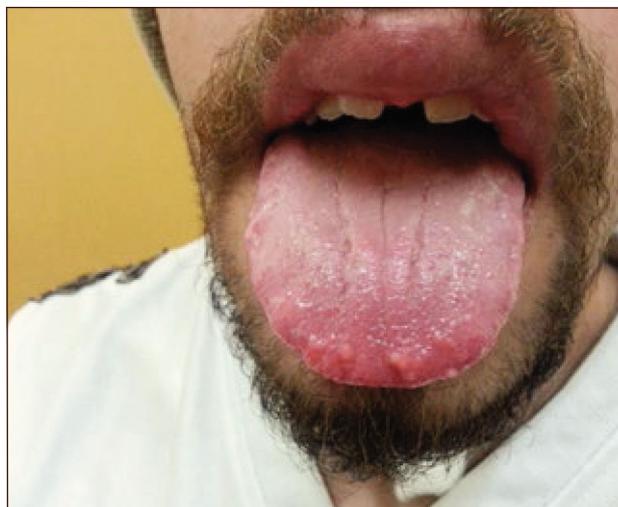
## NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE TIPO 2

La neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (NEM2) es un síndrome de herencia autosómica dominante y afecta aproximadamente a 1 en 30.000 individuos (5, 20-22). Los principales componentes de este síndrome son cáncer medular de tiroides (CMT), feocromocitoma (FEO) e HPP. El proto-oncogen RET (MIM 164761) ubicado en el cromosoma q11.2 codifica una proteína receptor de membrana del tipo tirosina quinasa (Figura 1). Mutaciones de este proto-oncogen son responsables de los 3 subtipos de CMT hereditario: NEM2A 80% (MIM 171400), NEM2B 5% (MIM 162300) y CMT familiar 15% (CMTF, MIM 155240). El CMT es común a los 3 subtipos y el riesgo de desarrollar CMT es cercano al 100%. Los pacientes con NEM 2A/2B tienen un riesgo de 30-50% de desarrollar FEO, especialmente aquellos que son portadores de mutaciones en los codones 634, A883F y M918T (20-23). Existen características que diferencian ambos subtipos de NEM2: por una parte sólo los pacientes con NEM2A tienen riesgo de desarrollar HPP y amiloidosis cutánea liquenificada (ACL) (10-30% y 12% respectivamente) y sólo los pacientes con NEM2B tienen hábito marfanoide, neuromas en la lengua (Figura 2), labios y subconjuntivales, además de ganglioneuromas difusos del tracto gastrointestinal (22). Los pacientes afectados de CMTF sufren exclusivamente de CMT; para probar que un miembro particular de una familia tiene CMTF es necesario demostrar la ausencia de FEO o HPP en dos o más generaciones de su familia, la comprobación de una mutación RET asociada sólo a CMTF y la existencia de al menos 4 miembros de una familia afectada con CMT sin FEO ni HPP (21, 23). Excepcionalmente hay familias en las cuales coexis-

**FIGURA 1. ESQUEMA SIMPLIFICADO DE RET Y UBICACIÓN DE LAS MUTACIONES MÁS FRECUENTES**



**FIGURA 2. NEUROMAS LINGUALES Y LABIO SUPERIOR CARACTERÍSTICOS DE NEM2B**



te la enfermedad de Hirschsprung y NEM2 o CMTF, las cuales se asocian con mutaciones en los codones 609, 611, 618 y 620 (23, 24). El CMT en el contexto de NEM2B se desarrolla a edad más temprana y tiene un curso más agresivo comparado con los otros dos subtipos de CMT hereditario. Durante el primer año de vida, las características clásicas de NEM2B pueden estar ausentes y hay que prestar atención a algunos signos precoces como la incapacidad para llorar con lágrimas y la constipación (25). Existe una estrecha correlación genotipo-fenotipo en NEM2 y la agresividad del CMT es fuertemente influenciada por la mutación RET específica del paciente. Por ejemplo, se ha confirmado presencia de CMT en biopsias de tiroidectomías en niños tan pequeños como 15 meses en NEM2A y en niños de 9 meses en NEM2B (mutación codón M918T) y compromiso ganglionar a edades de 5 y 2.7 años respectivamente (20, 26-28). De esta forma, la identificación de una mutación específica de RET en un paciente de riesgo, permite orientar el tamizaje y optimizar el manejo clínico y quirúrgico. En el año 2009, después de una extensa revisión de la literatura, la *American Thyroid Association* (ATA) actualizó el consenso publicado el año 2001 y desarrolló un sistema de categorización de riesgo de desarrollar CMT y los otros tumores según el tipo de mutación con el objetivo de ofrecer recomendaciones para la edad de la tiroidectomía profiláctica, predecir el fenotipo y establecer quién debe ser tamizado para búsqueda de FEO e HPP como se muestra en la Tabla 3, adaptada de las guías de la ATA y otras referencias (20, 21, 29). Son 4 los grupos de riesgo desde el menos agresivo (A), intermedio (B), agresivo (C), donde se encuentra las mutaciones más frecuentes, codón 634, hasta el más agresivo (D), que corresponde a NEM2B. Es importante destacar que un CMT aparentemente esporádico puede ser en realidad un CMT hereditario. Estudios internacionales y nacionales mostraron que un 5-7% de pacientes sin historia familiar de CMT resultan ser he-

**TABLA 3. RECOMENDACIONES PARA TIROIDECTOMÍA PROFILÁCTICA Y TAMIZAJE DE TUMORES ASOCIADOS A NEM2.\***

CATEGORÍA DE RIESGO ATA	D	C	B	A
Codón RET	918, 883	634	609, 611, 618, 620, 630	768, 790, 804, 891
Edad de tiroidectomía profiláctica	Tan pronto como sea posible y dentro del 1 <sup>er</sup> año de vida	< 5 años	Considerar cirugía antes de los 5 años de edad. Se puede postergar si criterios exigentes son cumplidos**.	Se puede postergar cirugía después de los 5 años de edad si criterios exigentes son cumplidos**.
Edad de tamizaje para FEO	Iniciar a los 8 años de edad y luego anualmente	Iniciar a los 8 años de edad y luego anualmente	Iniciar a los 20 años de edad y luego anualmente	Iniciar a los 20 años de edad y luego anualmente
Edad de tamizaje para HPP	No	Iniciar a los 8 años de edad y luego anualmente	Iniciar a los 20 años de edad y luego anualmente	Iniciar a los 20 años de edad y luego anualmente

\* Adaptado de 20, 21, 29.

\*\* Calcitonina basal o estimulada normal, ultrasonografía cervical anual normal, historia familiar de CMT menos agresivo y preferencia familiar.

reditarios (29, 30). Esto demuestra la importancia estudio genético en todo paciente con CMT.

## SÍNTESIS

Las NEM son síndromes hereditarios autosómicos dominantes. La aplicación de las técnicas de biología molecular ha hecho posible descubrir los genes involucrados en estos síndromes. La identificación de aquellos individuos que están en riesgo de desarrollar la enfermedad

requiere tamizajes bioquímicos e imaginológicos periódicos para pesquisar el probable desarrollo de los tumores endocrinos que forman parte del síndrome. La identificación de aquellos familiares que no presentan la mutación, permite excluirlos de mayor estudio, dando tranquilidad a la familia y disminuyendo costos, siendo éste, la principal aplicación del test genético en NEM1. En el caso de identificar los portadores de las mutaciones en el proto-oncogen RET, se debe realizar la tiroidectomía profiláctica y el seguimiento de acuerdo con la categoría de riesgo ATA.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wermer P. Genetic aspects of adenomatosis of endocrine glands. *Am J Med* 1954;16:363-371.
2. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, Bilezikian J, Dralle H, Ebeling PR et al. Endocrine Society Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:2990-3011.
3. Falchetti A, Marini F, Luzi E, Giusti F, Cavalli L, Cavalli T et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): not only inherited endocrine tumors. *Genet Med* 2009;11:825-835.
4. Wohlk N, Becker P, Véliz J, Pineda G. Multiple endocrine neoplasia: a clinical model for applying molecular genetic techniques. *Rev Med Chil* 2000;128:791-800.
5. 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; 86:5658-5671.
6. Chandrasekharappa SC, Guru SC, Manickam P, Olufemi SE, Collins FS, Emmert-Buck MR et al. Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia-type 1. *Science* 1997; 276:404-407.
7. Lemmens I, Van de Ven WJ, Kas K, Zhang CX, Giraud S, Wautot V et al. Identification of the multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) gene. The European Consortium on MEN1. *Hum Mol Genet* 1997; 6:1177-1183.
8. Trump D, Farren B, Wooding C, Pang JT, Besser GM, Buchanan KD et al. Clinical studies of multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *QJM* 1996; 89:653-669.
9. Dean PG, van Heerden JA, Farley DR, Thompson GB, Grant CS, Harmsen WS et al. Are patients with multiple endocrine neoplasia type I prone to premature death? *World J Surg* 2000; 24:1437-1441.
10. Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010; 24:355-370.
11. Newey PJ, Thakker RV. Role of Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1) Mutational Analysis in Clinical Practice. *Endocr Pract* 2011;31:1-24.
12. Machens A, Schaaf L, Karges W, Frank-Raue K, Bartsch DK, Rothmund M, et al. Age-related penetrance of endocrine tumours in multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): a multicentre study of 258 gene carriers. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 67: 613-622.
13. Tonelli F, Giudici F, Cavalli T, Brandi ML. Surgical approach in patients with hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 1: total versus partial parathyroidectomy. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012;67 Suppl 1:155-60.
14. Lopez CL, Waldmann J, Fendrich V, Langer P, Kann PH, Bartsch DK. Long-term results of surgery for pancreatic neuroendocrine neoplasms in patients with MEN1. *Langenbecks Arch Surg*. 2011;396:1187-96.

15. Akerström G, Stålberg P, Hellman P. Surgical management of pancreaticoduodenal tumors in multiple endocrine neoplasia syndrome type 1. *Clinics (Sao Paulo)* 2012;67 Suppl 1:173-8.
16. Syro LV, Scheithauer BW, Kovacs K, Toledo RA, Londoño FJ, Ortiz LD et al. Pituitary tumors in patients with MEN1 syndrome. *Clinics (Sao Paulo)* 2012;67 Suppl 1:43-8.
17. Vergès 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 MEN1 multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:457-65.
18. Saggini A, Brandi ML. Skin lesions in hereditary endocrine tumor syndromes. *Endocr Pract* 2011;17 Suppl 3:47-57.
19. Gatta-Cherifi B, Chabre O, Murat A, Niccoli P, Cardot-Bauters C, Rohmer V et al. Adrenal involvement in MEN1. Analysis of 715 cases from the Groupe d'etude des Tumeurs Endocrines database. *Eur J Endocrinol* 2012;166:269-79.
20. Wohlk N, Schweizer H, Erlic Z, Schmid KW, Walz MK, Raue F, et al. Multiple endocrine neoplasia type 2. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010;24:371-87.
21. Kloos RT, Eng C, Evans DB, Francis GL, Gagel RF, Gharib H, et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid* 2009 ;19:565-612.
22. Kouvaraki MA, Shapiro SE, Perrier ND, Cote GJ, Gagel RF, Hoff AO, et al. RET proto-oncogene: a review and update of genotype-phenotype correlations in hereditary medullary thyroid cancer and associated endocrine tumors. *Thyroid* 2005 Jun;15:531-44.
23. Eng C, Clayton D, Schuffenecker I, Lenoir G, Cote G, Gagel RF, et al. The relationship between specific RET proto-oncogene mutations and disease phenotype in multiple endocrine neoplasia type 2. International RET mutation consortium analysis. *JAMA* 1996; 276:1575-9.
24. Frank-Raue K, Rybicki LA, Erlic Z, Schweizer H, Winter A, Milos I, et al. Risk profiles and penetrance estimations in multiple endocrine neoplasia type 2A caused by germline RET mutations located in exon 10. *Hum Mutat* 2011;32:51-8.
25. Brauckhoff M, Machens A, Hess S, Lorenz K, Gimm O, Brauckhoff K, et al. Premonitory symptoms preceding metastatic medullary thyroid cancer in MEN 2B: An exploratory analysis. *Surgery* 2008;144:1044-50.
26. Machens A, Niccoli-Sire P, Hoegel J, Frank-Raue K, van Vroonhoven TJ, Roeher HD, et al. Early malignant progression of hereditary medullary thyroid cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 1517-25.
27. Kaufman FR, Roe TF, Isaacs H, Jr, Weitzman JJ. Metastatic medullary thyroid carcinoma in young children with mucosal neuroma syndrome. *Pediatrics* 1982; 70:263-267.
28. Wohlk N, Cote GJ, Evans DB, Goepfert H, Ordonez NG, Gagel RF. Application of genetic screening information to the management of medullary thyroid carcinoma and multiple endocrine neoplasia type 2. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996 ;25:1-25.
29. Diaz RE, Wohlk N. Multiple endocrine neoplasia: the Chilean experience. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012;67 Suppl 1:7-11.
30. Wohlk N, Cote GJ, Bugalho MM, Ordonez N, Evans DB, Goepfert H et al. Relevance of RET proto-oncogenemutations in sporadic medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3740-5.

Los autores declaran no tener conflictos de interés, relacionados a este artículo.