

Artículo por Invitación

Neoplasia endocrina múltiple tipo 1

René Baudrand B.¹

Multiple endocrine neoplasia type 1

¹Departamento de Endocrinología,
Facultad de Medicina, Pontificia
Universidad Católica de Chile

Correspondencia a:
Dr. René Baudrand Biggs
Departamento de Endocrinología
Lira 85, 5° piso
Santiago, Chile
Teléfono: (56-2) 354-3095
Fax: (56-2) 638-5675
Email: baudrandrene@gmail.com

Recibido: 14 Enero de 2009
Aceptado: 19 Enero de 2009

Multiple endocrine neoplasia type 1 (NEM1) is an uncommon autosomal dominant disease caused by an alteration of menin, a tumor suppression protein and is characterized by the presence of primary tumors in at least two different endocrine tissues. It is described as the "three P disease" since it involves mainly the pituitary, parathyroid and pancreas. However more than 20 different tumor locations have been described. Most tumors are benign and primary hyperparathyroidism is the first manifestation of the disease in 90% of cases enteropancreatic tumors appear in approximately 60% of patients and pituitary adenomas, usually prolactinomas, in 30%. Skin lesions, non functional adrenal adenomas and neuroendocrine tumors such as carcinoid are also part of the disease. We describe the pathogenesis, clinical presentation, diagnosis and treatment of NEM1.

Key words: Men 1, primary hyperparathyroidism, enteropancreatic endocrine tumors.

Introducción

La neoplasia endocrina múltiple (NEM) es un trastorno genético autosómico dominante de baja prevalencia que se caracteriza por la presencia de tumores primarios en al menos dos tejidos endocrinos diferentes, describiéndose dos tipos denominados NEM1 y NEM2¹. Ambos síndromes se presentan en forma esporádica y familiar, con diferencias en su presentación clínica, órganos comprometidos, tipo de mutación y manejo, características que se resumen en la Tabla 1.

Es importante reconocer tempranamente estos síndromes, porque la presencia de mutaciones genéticas confieren un alto riesgo de aparición de variados tumores primarios a edades tempranas². En los últimos años, nuevas técnicas de biología molecular han permitido la identificación de los genes responsables de las NEM tipo 1 y 2, lo que desde el punto de vista clínico, ha significado un avance en el diagnóstico precoz y seguimiento y en el tratamiento oportuno de estas patologías ayudando a reducir la morbilidad y la mortalidad asociada³.

El objetivo de esta revisión es describir y analizar la patogenia, presentación clínica, diagnóstico, tamizaje y tratamiento de la neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (NEM1).

Epidemiología

La NEM tipo 1, antiguamente denominada síndrome de Wermer, tiene una prevalencia baja estimada en

2-20/100.000 habitantes¹. Clásicamente se le describe como la enfermedad de las tres "P" porque compromete principalmente la hipófisis (pituitaria), paratiroides y páncreas, aunque actualmente se describen más de veinte combinaciones y localizaciones distintas de tumores.

Patogenia

Dada la predisposición genética autosómica dominante para desarrollar tumores endocrinos, cada paciente afectado tiene 50% de probabilidades de transmitir el gen defectuoso a su descendencia, independientemente de su sexo.

El gen responsable de la NEM1 se localizó mediante mapeo genético en el cromosoma 11 (11q13), identificándose pérdida de la heterocigocidad en los tumores asociados y a través de análisis de segregación en las familias con NEM1³. El gen del NEM1 codifica una proteína de 10 exones y 610 aminoácidos llamada Menina (Menin en literatura sajona). Es una proteína nuclear supresora de tumores, cuya función es la regulación del crecimiento y diferenciación celular, participando en la transcripción de genes, control de la proliferación celular y apoptosis vía IGFBP-2, TGF beta y Factor nuclear kappa beta⁴.

Interesantemente, para que se produzca el desarrollo tumoral en NEM1 es necesario que ocurran dos mutaciones en el mismo gen. La primera se hereda a través de la línea germinal y, por lo tanto, estará presente en todas las células del organismo; esta mutación recesiva no se expresará hasta que una segunda mutación ocurra a nivel somático en el otro alelo. Este modelo, que involucra dos o más mutaciones

Artículo por Invitación

Tabla 1. Características moleculares y clínicas del NEM tipo 1 y NEM tipo 2

	NEM 1	NEM 2
Herencia	Autosómica dominante	Autosómica dominante
Gen	NEM 1	RET
Función del gen	Supresor de tumores	Proto-oncogen
Tipo de mutación	Inactivante	Activante
Función proteica	Ciclo celular	Tirosin-quinasa
Compromiso hipofisario	Si	No
Compromiso paratiroideo	Si	Si
Cáncer medular tiroides	No	Si
Compromiso enteropancreático	Si	No
Feocromocitoma	< 1%	Si
Estudio genético	Opcional	Si
Cirugía profiláctica	No	Si
"Screening"	Si	Si

en el desarrollo de tumores, se conoce como la hipótesis de Knudson o "two hits"⁵. La aparente paradoja de que las NEM1 se deban a mutaciones recesivas, pero se transmitan en forma dominante, se explica porque hay una posibilidad de casi 100% que en el alelo normal ("wild-type") ocurra una segunda mutación somática (a diferencia de la primera la cual es de línea germinal), la que generalmente implica la pérdida de una gran cantidad del cromosoma, incluyendo el gen *Menina* y otros genes vecinos, inactivando la capacidad de supresión de tumores de la célula del tejido afectado y desarrollándose la respectiva neoplasia por proliferación clonal no controlada³.

Existen más de mil trescientas mutaciones descritas a la fecha, siendo la mayor parte de ellas inactivantes⁶. La mayoría de estas mutaciones producen formas truncas de *Menina*, alterando las interacciones con otras proteínas y, por tanto, afectando la regulación del ciclo celular y la proliferación^{7,8}. Las mutaciones se encuentran dispersas en todo la secuencia genómica del gen NEM1, pero predominan cuatro, que consisten en supresión del codón 84, inserción en el codón 516 y supresión de los codones 210-211, con una prevalencia en las familias estudiadas de 4,5%, 2,7%, 2,6%, y el 2,5%, respectivamente⁶. A diferencia del NEM2, las mutaciones de este gen se distribuyen a lo largo de toda la región codificante (exones 2 al 10) y de los sitios de "splicing" (uniones exones-intrones), no existiendo correlación entre las mutaciones de NEM1 y las manifestaciones clínicas (relación genotipo-fenotipo), pudiendo observarse diferentes tumores para una misma mutación^{3,6}.

Es destacable que en el 10% de los casos de NEM1 las mutaciones son de novo, por lo que no existirá el antecedente familiar de tumores endocrinos y ellas podrán ser transmitidas de manera dominante a las futuras generaciones.

El estudio molecular de NEM1 ayuda a confirmar

el diagnóstico ya que explica tanto los casos de NEM1 hereditarios como esporádicos. Idealmente, de realizar el análisis mutacional debería ser en la primera década de la vida, ya que se ha descrito el desarrollo de tumores hasta en niños de 8 años³. En edades mayores el gen NEM1 mutado tiene una penetrancia elevada, siendo de 50% a los 20 años y > 95% a los 40 años⁹. Las ventajas del análisis del ADN en NEM1 son varias: requiere sólo de una simple muestra de sangre y sus resultados son objetivables e independientes de la edad del sujeto. Sus desventajas son el costo económico y la dificultad técnica, dada la gran diversidad de mutaciones encontradas, distribuidas a lo largo de todo el gen.

Se ha descrito pérdida de la heterocigocidad en el locus del gen *Menina* en algunos tumores endocrinos esporádicos no asociados a NEM1, principalmente adenomas paratiroideos, gastrinomas, insulinomas, VIPomas y carcinoides bronquiales esporádicos⁸, sin encontrar relación con el fenotipo tumoral y la agresividad biológica¹⁰. En el hiperparatiroidismo primario familiar aislado (HPFA) la anatomía patológica demuestra que la enfermedad es multiglandular, al igual que en las NEM1, y el estudio molecular de las paratiroides evidencia pérdida de la heterocigocidad tanto exónica como intrónica, como fue descrito por nuestro grupo, por lo que se ha planteado que el HPFA sería una variante de NEM1¹¹. Algunos de estos casos de HPFA pueden posteriormente desarrollar tumores hipofisarios o pancreáticos y deben considerarse casos genuinos de NEM1.

Presentación clínica

Este síndrome tiene una penetrancia de casi 100% a los 50 años, pudiendo presentarse desde los 8 años hasta la octava década de la vida³. La gran mayoría de los tumores son de carácter benigno, siendo el Hiperparatiroidismo Primario

Artículo por Invitación

(HPP) la primera manifestación clínica y la más frecuente (90% de los casos). Los tumores enteropancreáticos están presentes en aproximadamente el 60% de los pacientes y por lo general son pequeños y no funcionantes, siendo los más activos hormonalmente el gastrinoma y el insulinoma. Los adenomas de hipófisis afectan aproximadamente al 30% de los pacientes y usualmente son prolactinomas¹².

A diferencia de los casos esporádicos los tumores neuroendocrinos tipo carcinoide provienen principalmente del timo, bronquios, estómago, páncreas y duodeno y están presente en alrededor del 14% de los pacientes con NEM1. También se describen adenomas suprarrenales corticales no funcionantes hasta en un 30 a 40% de los casos, diagnosticados por imagen radiológica, y en menor proporción adenomas tiroideos^{8,13,14}.

Las lesiones cutáneas del NEM1 son frecuentes pero poco específicas, destacando el angiofibroma facial (85%), los colagenomas (70%) y lipomas (30%)¹. Otras manifestaciones no endocrinas descritas son el leiomioma (10%), meningioma (5%) yependimoma (1%)⁸.

Pese al predominio de los tumores benignos, se describe que hasta un 30% de los pacientes con NEM1 muere por tumores malignos, principalmente pancreáticos y carcinoide tímico¹.

1) Hiperparatiroidismo en NEM1

Es la primera manifestación de NEM1 en un 90% de los casos, con una penetrancia de 95% a los 45 años, y también descrita antes de los 10 años¹⁵. Pese a ser la manifestación más frecuente del NEM1 sólo representan el 2 a 4% del total de los HPP.

Clínicamente se presentan a edad más temprana que los HPP esporádicos (25 *versus* 60 años), con prevalencia similar para ambos sexos. En los estudios de imágenes y en la anatomía patológica se ha demostrado que el HPP del NEM 1 esta asociado a hiperplasia, la cual es múltiple y asimétrica, generalmente afectando a todas las glándulas paratiroides. Dada esta condición y también la mayor prevalencia de glándulas ectópicas y supernumerarias, el HPP del NEM 1 tiene mayor riesgo de recurrencia que el HPP esporádico^{8,16}.

El tratamiento de elección es el quirúrgico siendo controversial cual es la técnica más adecuada. En nuestro centro la cirugía de elección es la paratiroidectomía total con autotransplante en antebrazo no dominante y timectomía, ya que ha demostrado menor recurrencia (hasta 16%), baja de la morbilidad en centros especializados y sirve para prevenir el desarrollo de carcinoide tímico maligno. En otros centros se prefiere la paratiroidectomía subtotal por sus menores complicaciones quirúrgicas, pese a tener una recurrencia de casi 50% a los 10 años ya sea en el remanente, tejido ectópico o supernumerario¹⁷. La incidencia de hipoparatiroidismo post quirúrgico ocurre en 10 a 25% de los pacientes¹⁶.

Como alternativa para pacientes con HPP pero no operables, recientemente existe un tratamiento médico

promisorio usando agonistas del sensor de calcio. En una reciente comunicación este agonista (cinacalcet) mejoró la hipercalcemia en el HPP esporádico y se cree que podría inhibir el crecimiento tumoral; aún no hay experiencia en HPP asociado a NEM1¹⁸.

2) Tumores gastro-entero-pancreáticos

Según las distintas series se describe una prevalencia de tumores gastro-entero-pancreáticos (GEP) entre 40 a 70%. Generalmente su diagnóstico clínico ocurre en la quinta década de la vida, pese a que el diagnóstico bioquímico se puede realizar a los 30 años en portadores asintomáticos de NEM1⁸. Los tumores endocrinos funcionantes más comunes en NEM1 son el gastrinoma (54%) y el insulinoma benigno (15%). También se han descrito glucagonomas, péptido intestinal vasoactivo (VIP)-omas y somatostatatomas. Sin embargo, dado que la gran mayoría son tumores endocrinos no funcionantes su diagnóstico es difícil¹.

Los tumores suelen ser generalmente múltiples, de difícil localización y en promedio se presentan varios años antes que los tumores esporádicos de igual histología. El gastrinoma e insulinoma asociado a NEM1 tienen un inicio de síntomas aproximadamente 10 años antes que los esporádicos, y el síndrome de Zollinger-Ellison generalmente ocurre antes de los 40 años de edad. Los adenomas pancreáticos suelen ser múltiples (hasta 100 en algunos casos) y dispersos a lo largo de todo el páncreas¹.

Los tumores neuroendocrinos no funcionantes representan un tercio de los tumores endocrinos del páncreas. Debido a su incapacidad para producir hormonas suelen ser asintomáticos inicialmente y su descubrimiento es un hallazgo incidental. Las manifestaciones clínicas se presentan por crecimiento local o a distancia. Alrededor de dos tercios de estos tumores se encuentran en la cabeza de páncreas, por lo que la ictericia puede ser un síntoma tardío. Los procedimientos de diagnóstico más utilizados son la tomografía computarizada y la resonancia magnética y su diagnóstico definitivo generalmente requiere del análisis histopatológico con inmunohistoquímica¹⁹.

La cirugía de páncreas en pacientes asintomáticos con tumores no funcionantes o insulinomas puede decidirse cuando el tamaño de la lesión supera los 1 ó 2 cm, aunque el momento adecuado para la opción quirúrgica es controvertido. Un reciente estudio retrospectivo sugiere no realizar cirugía en tumores menores a 2 cm dada la similar sobrevida con respecto a aquellos pacientes con NEM1 sin tumores abdominales²⁰. En general, los pacientes con metástasis sistémicas, dado el pronóstico, son excluidos de la cirugía²¹. El octeotride, un análogo de somatostatina de acción prolongada, se considera el fármaco de elección para el control de la hipersecreción hormonal producida por glucagonomas y VIP-omas¹.

1.1) Gastrinomas

Un 40 a 60% de los pacientes con NEM1 presentan gastrinoma, siendo la segunda neoplasia más prevalente de

Artículo por Invitación

este síndrome. Del total de los gastrinomas, un 25% se da en el contexto de NEM1, describiéndose en la literatura que un 33% de los gastrinomas esporádicos tiene mutaciones en el gen NEM1.

Sus características clínicas más relevantes son el pequeño tamaño tumoral (la gran mayoría < 1 cm), generalmente multifocales, con un gran porcentaje de lesiones malignas. La localización es principalmente duodenal (70-80%), con alta tasa de metástasis, que en algunas series llega hasta el 50%²².

El diagnóstico se realiza con la medición plasmática en ayunas de gastrina después de descartar hipoclorhidria, utilizándose en algunos centros la estimulación con secretina, que confiere una sensibilidad de 94% y especificidad de 100%. El diagnóstico por imágenes puede ser mediante TAC o RM pese a que su utilidad esta limitada en tumores pequeños, lo que es frecuente en este tipo de pacientes.

Otras técnicas diagnósticas son el Octreoscan con Indio¹¹¹, con sensibilidad global de 60% y de 96% en tumores > 2 cm y presencia de metástasis. La endosonografía puede ser de utilidad ya que tiene mayor sensibilidad, pero es un examen invasivo al igual que el test de estimulación arterial selectiva o la transiluminación intraoperatoria¹⁶. Una técnica de imágenes promisoría para el estudio de tumores enteropancreáticos es el PET asociado a tomografía (PET-CT) el cual puede utilizar análogos de somatostatina (Galio-DOTATOC), 18F-DOPA, y 5-OH-triptofano, según el tipo histológico y la biología tumoral, siendo muy superiores en sensibilidad diagnóstica al Octreoscan^{23,24}. Un análisis comparativo demostró que el PET con 68-Galio DOTATOC es superior al Octreoscan en la detección de tumores neuroendocrinos en el pulmón y estructura ósea y semejante en el hígado y el cerebro por lo que su uso es muy útil para el manejo de estos pacientes²⁵. El tratamiento de los Gastrinomas consiste en la administración de fármacos que controlen la hipersecreción de ácido gástrico y/o la intervención quirúrgica. El tipo de abordaje quirúrgico que se debe realizar es controvertido ya que un resultado exitoso es poco frecuente¹. Dado que los gastrinomas del NEM1 son múltiples y localizados habitualmente en el duodeno, la tasa de curación del síndrome de Zollinger-Ellison en MEN1 es baja si es que la cirugía se limita a la enucleación del tumor o a la resección de todo el espesor de pared duodenal; la pancreatoduodenectomía es el tratamiento con mayores probabilidades de lograr la curación^{22,26}.

3) Tumores hipofisarios

El compromiso hipofisario anterior está presente en 20 a 40% de los pacientes con diagnóstico de NEM1, pese a que sólo el 1 a 2,4% del total de los tumores hipofisarios corresponde a NEM1¹².

Los tumores de hipófisis de este síndrome tienen la característica de ser invasivos (15-30%) y con mayor frecuencia de ser secretores plurihormonales, a diferencia de los casos esporádicos. La edad de presentación suele

ser similar a de los casos esporádicos, con un promedio de 40 años al momento del diagnóstico. Desde el punto de vista histológico, se describe hiperplasia nodular, con mayor prevalencia de macroadenomas que en los tumores no asociados a NEM1 (85% vs 42%)^{27,28}.

Desde el punto de vista de la frecuencia destaca el Prolactinoma con 50% de prevalencia y le sigue la hipersecreción de GH con 20%. Más infrecuentes son los tumores no funcionantes y la enfermedad de Cushing mediada por ACTH^{1,8}.

La clínica no difiere mayormente de los casos esporádicos y dependerá del tamaño tumoral y la secreción hormonal. Debe sospecharse un tumor hipofisario asociado a NEM1 si presenta mayor tamaño o agresividad, en pacientes jóvenes con antecedentes de hiperparatiroidismo o en el subgrupo de pacientes con peor respuesta al tratamiento o con alta recurrencia²⁸. La RM selar es el examen radiológico de elección para el diagnóstico y seguimiento de estos pacientes.

En general el tratamiento médico, quirúrgico o de radioterapia de tumores de hipófisis en NEM1 es el mismo que el de los tumores esporádicos. Los agonistas dopaminérgicos son los preferidos para el tratamiento del prolactinoma y la cirugía y, ocasionalmente, los análogos de la somatostatina para el tratamiento de la acromegalia, pero con peores tasas de curación que en los casos esporádicos²⁸. Por el contrario, en los adenomas no secretores la cirugía es el tratamiento de elección ya que el tratamiento médico puede reducir el adenoma sólo en un 5 a 10% de los casos¹.

Diagnóstico según consenso

El año 2001, en una declaración de consenso de un grupo internacional, en su mayoría conformado por endocrinólogos clínicos, se consideró que para el diagnóstico de NEM1 se debe tener al menos 2 de los 3 tumores principales. También se especificó que NEM1 no tiene variantes específicas del síndrome a diferencia del NEM2, y se elaboraron pautas para la vigilancia y el tratamiento de las diferentes presentaciones clínicas. El consenso recomienda la paratiroidectomía subtotal o total, la criopreservación paratiroidea y la timectomía. Propone el uso de inhibidores de la bomba de protones o los análogos de la somatostatina para la hipersecreción de hormonas entero-pancreáticas, excepto la insulina. Con respecto al estudio de mutación germinal considera que aunque da información útil, rara vez modifica el manejo o el momento de una intervención²⁹.

Tamizaje

El objetivo del tamizaje o "screening" es prevenir la morbimortalidad asociada a NEM1, dado la aparición de nuevos tumores después del diagnóstico inicial. La decisión de realizar estudios posteriores debe considerar en cada paciente el riesgo de presentar NEM1 según el tipo de tumor debutante, ya que a modo de ejemplo sólo el 2%

Artículo por Invitación

de los HPP se presentan en el contexto de NEM1, pero el riesgo aumenta para pacientes jóvenes con hiperplasia paratiroidea; en el caso de los gastrinomas el 25% de ellos corresponden a NEM1, por lo que se sugiere tamizaje en todos los casos.

Existen distintos métodos de tamizaje desde simples estudios bioquímicos como calcemia, a otros más complejos como test genético o imágenes. El llevar a cabo estas pruebas u otras y su frecuencia dependerá de los eventuales cambios terapéuticos a introducir según los resultados, y los costos económicos y los efectos adversos²⁹.

1) *¿Se debe realizar test genético?*

Su utilidad se debe analizar caso a caso según el índice de sospecha, la disponibilidad de disponer el test en el centro en que se realizó el diagnóstico, y los costos y opinión del paciente. Algunos centros proponen hacerlo en pacientes con alta sospecha clínica para poder realizar tamizaje bioquímico y de imágenes de otros tumores. Otros autores proponen efectuar el test en hijos de padres afectados para decidir el tamizaje precoz y para confirmación de caso índice sin antecedentes familiares; esto permite que aquellos familiares con estudio genético negativo, y cuyo caso índice presenta una mutación identificada, puedan ser excluidos de tamizajes posteriores, lo cual implica un importante ahorro de recursos y tiempo, dado el gran número de órganos a evaluar en este síndrome; además otorga tranquilidad a la familia afectada. La importancia del estudio molecular se evidencia en los pacientes pre sintomáticos con una mutación conocida NEM1, y que gracias al "screening" bioquímico se logra diagnosticar el tumor décadas antes de que el exceso hormonal sea clínicamente evidente, disminuyendo el riesgo de metástasis y dando la posibilidad de programar resecciones profilácticas de los órganos afectados, todo lo cual mejora la morbilidad¹⁶.

En contra de su masificación, a diferencia del estudio de RET en NEM2, está su baja correlación genotipo-fenotipo, la poca posibilidad de cambios en la conducta terapéutica, la mala correlación del tipo de mutación con la agresividad tumoral, la poca utilidad clínica en la etapificación y pronóstico y la regular sensibilidad del test para detectar la mutación (70 a 90%), probablemente por corresponder a mutaciones no conocidas, delección del exón completo o mutación de intrones o regiones regulatorias³⁰. Además, el costo económico involucrado y una mayor cantidad de falsos negativos en casos esporádicos por presencia de mosaicismo somático³¹ son argumentos en contra de un uso indiscriminado. Algunos autores sugieren que sería poco ético omitir el "screening" de NEM1 en familiares del caso índice con test molecular negativo dada la sensibilidad del test^{14,32,33}.

2) *"Screening". ¿A quienes?*

Pese a que la decisión dependerá del debut del cuadro clínico y de la historia familiar y que ella está basada en recomendaciones de expertos, en general hay consenso

en realizar "screening" de NEM1 en cuadros de HPP por hiperplasia o HPP recurrente (no en casos de HPP clásico por la baja prevalencia de NEM1), en Gastrinoma (25% asociado a NEM1), en presentación atípica de tumores presentes en NEM1, y en sujetos con antecedente familiar de NEM1 diagnosticado según los criterios del consenso para la búsqueda de otros tumores asociados²⁹.

En los familiares de primer grado de casos con NEM1, el "screening" debiera realizarse a temprana edad (desde los 8 a 10 años de edad) y periódicamente, al menos hasta los 45 años (dado que la penetrancia a esa edad es 95%). Si el "screening" resulta negativo hasta los 45 años, se puede aumentar el intervalo entre los controles, pero no suspenderlos dada la gran variabilidad de la presentación clínica^{15,16}.

3) *"Screening". ¿Cómo?*

La forma e intervalo del tamizaje también es opinión de expertos. La mayoría coincide en que un paciente con diagnóstico de NEM1 debiera tener anualmente una rigurosa anamnesis y examen físico, y estudios bioquímicos básicos como calcemia, fosfemia y PTH para estudio de HPP, gastrina plasmática, glicemia e insulinemia de ayunas (y en algunos centros Cromogranina A) para tumores enteropancreáticos, y prolactina e IGF-1 para el estudio hipofisiario.

Al diagnóstico, y cada 3 a 5 años, el estudio bioquímico se debe complementar con imágenes, idealmente RM selar y al menos TAC de abdomen para evaluar la eventual presencia de tumores no funcionantes. Aún no está claro el rol del Octreoscan o del PET-CT y otros marcadores tumorales (glucagón, proinsulina, cortisol, 5-OH-indolacético, etc) en el estudio de pacientes pre sintomáticos²⁹.

En aquellos familiares portadores de un alelo mutado del gen MEN 1, deben iniciar "screening" bioquímico anual. El consenso indica que, a partir de 5 años, los niños deben tener pruebas anuales para la detección de un tumor hipofisiario (prolactina e IGF-1) e insulinoma (insulina y glucosa en ayunas). La detección de HPP debe iniciarse a la edad de 8 años con calcemia y hormona paratiroidea. Desde los 20 años, se agregan exámenes para los tumores endocrinos gastrointestinales (gastrina, ¿cromogranina A?). Los estudios de imágenes deben llevarse a cabo cada 3 a 5 años, incluso con marcadores bioquímicos normales^{16,29}.

Interrogantes pendientes

Dada la baja prevalencia de esta enfermedad persisten numerosas preguntas por responder tanto respecto de la patogenia, el tratamiento y el seguimiento de estos pacientes. Aún falta realizar estudios prospectivos de buena calidad para corregir decisiones basadas en recomendación de expertos y no en evidencia científica. En ese sentido y a modo de ejemplo, faltan datos para decidir el "screening" más adecuado en estos pacientes y para poder determinar

Artículo por Invitación

el tamaño tumoral límite que defina la opción de observar *versus* la de operar en el caso de tumores abdominales no funcionantes.

Existe actualmente una activa investigación para identificar estudios radiológicos específicos y sensibles que reemplacen a las técnicas diagnósticas invasivas y que combinando la funcionalidad con imágenes de buena resolución como el PET-CT, pudieran modificar el manejo de estos pacientes.

Desde el punto de vista de la biología molecular aún falta conocer mejor las funciones de la proteína Menina en el ciclo celular, para luego intentar desarrollar un tratamiento específico y avanzar en la correlación del genotipo con el cuadro clínico probable, y de este modo mejorar la detección precoz de otros tumores e intentar predecir la secuencia y los órganos comprometidos según el análisis genético.

Referencias

- Falchetti A, Marini F, Luzi E, Tonelli F, Brandt ML. 2008. Multiple endocrine neoplasms. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 22 (1): 149-163.
- Bordi C. 2004. Multiple endocrine neoplasia (MEN)-associated tumours. *Dig Liver Dis* 36 Suppl 1: S31-34.
- Wohlk N, Becker P, Veliz J, Pineda G. 2000. Multiple endocrine neoplasia: a clinical model for applying molecular genetic techniques. *Rev Méd Chile* 128 (7): 791-800.
- Marx SJ, Agarwal SK, Heppner C, Kim YS, Kester MB, Goldsmith PK, et al. 1999. The gene for multiple endocrine neoplasia type 1: recent findings. *Bone* 25 (1): 119-122.
- Knudson AG, Jr., Strong LC, Anderson DE. 1973. Heredity and cancer in man. *Prog Med Genet* 9: 113-158.
- Lemos MC, Thakker RV. 2008. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): analysis of 1336 mutations reported in the first decade following identification of the gene. *Hum Mutat* 29 (1): 22-32.
- Balogh K, Racz K, Patocs A, Hunyady L. 2006. Menin and its interacting proteins: elucidation of menin function. *Trends Endocrinol Metab* 17 (9): 357-364.
- Piecha G, Chudek J, Wiecek A. 2008. Multiple Endocrine Neoplasia type 1. *Eur J Intern Med* 19 (2): 99-103.
- Pannett AA, Thakker RV. 1999. Multiple endocrine neoplasia type 1. *Endocr Relat Cancer* 6 (4): 449-473.
- Goebel SU, Heppner C, Burns AL, Marx SJ, Spiegel AM, Zhuang Z, et al. 2000. Genotype/phenotype correlation of multiple endocrine neoplasia type 1 gene mutations in sporadic gastrinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 85 (1): 116-123.
- Carrasco CA, Gonzalez AA, Carvajal CA, Campusano C, Oestreicher E, Arteaga E, et al. 2004. Novel intronic mutation of MEN1 gene causing familial isolated primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 89 (8): 4124-4129.
- Kameya T, Tsukada T, Yamaguchi K. 2004. Recent advances in MEN1 gene study for pituitary tumor pathogenesis. *Front Horm Res* 32: 265-291.
- Ki Wong F, Burgess J, Nordenskjold M, Larsson C, Tean Teh B. 2000. Multiple endocrine neoplasia type 1. *Semin Cancer Biol* 10 (4): 299-312.
- Doherty GM. 2005. Multiple endocrine neoplasia type 1. *J Surg Oncol* 89 (3): 143-150.
- Machens A, Schaaf L, Karges W, Frank-Raue K, Bartsch DK, Rothmund M, et al. 2007. Age-related penetrance of endocrine tumours in multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): a multicentre study of 258 gene carriers. *Clin Endocrinol (Oxf)* 67 (4): 613-622.
- White ML, Doherty GM. 2008. Multiple endocrine neoplasia. *Surg Oncol Clin N Am* 17 (2): 439-459, x.
- Carling T, Udelsman R. 2005. Parathyroid surgery in familial hyperparathyroid disorders. *J Intern Med* 257 (1): 27-37.
- Peacock M, Bilezikian JP, Klassen PS, Guo MD, Turner SA, Shoback D. 2005. Cinacalcet hydrochloride maintains long-term normocalcemia in patients with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 90 (1): 135-141.
- Dralle H, Krohn SL, Karges W, Boehm BO, Brauckhoff M, Gimm O. 2004. Surgery of resectable nonfunctioning neuroendocrine pancreatic tumors. *World J Surg* 28 (12): 1248-1260.
- Triponez F, Goudet P, Dosseh D, Cougard P, Bauters C, Murat A, et al. 2006. Is surgery beneficial for MEN1 patients with small (< or = 2 cm), nonfunctioning pancreaticoduodenal endocrine tumor? An analysis of 65 patients from the GTE. *World J Surg* 30(5):654-662.Discussion 63-64.
- Tonelli F, Fratini G, Falchetti A, Nesi G, Brandi ML. 2005. Surgery for gastroenteropancreatic tumours in multiple endocrine neoplasia type 1: review and personal experience. *J Intern Med* 257 (1): 38-49.
- Fendrich V, Langer P, Waldmann J, Bartsch DK, Rothmund M. 2007. Management of sporadic and multiple endocrine neoplasia type 1 gastrinomas. *Br J Surg* 94 (11): 1331-1341.
- Koopmans KP, Neels OC, Kema IP, Elsinga PH, Sluiter WJ, Vanghillewe K, et al. 2008. Improved staging of patients with carcinoid and islet cell tumors with 18F-dihydroxy-phenyl-alanine and 11C-5-hydroxy-tryptophan positron emission tomography. *J Clin Oncol* 26 (9): 1489-1495.
- Jager PL, Chirakal R, Marriott CJ, Brouwers AH, Koopmans KP, Gulenchyn KY. 2008. 6-L-18F-fluorodihydroxyphenylalanine PET in neuroendocrine tumors: basic aspects and emerging clinical applications. *J Nucl Med* 49 (4): 573-586.
- Buchmann I, Henze M, Engelbrecht S, Eisenhut M, Runz A, Schafer M, et al. 2007. Comparison of 68Ga-DOTATOC PET and 111In-DTPAOC (Octreoscan) SPECT in patients with neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 34 (10): 1617-1626.
- Norton JA, Fang TD, Jensen RT. 2006. Surgery for gastrinoma and insulinoma in multiple endocrine neoplasia type 1. *J Natl Compr Canc Netw* 4 (2): 148-153.
- Marx S, Spiegel AM, Skarulis MC, Doppman JL, Collins FS, Liotta LA. 1998. Multiple endocrine neoplasia type 1: clinical and genetic topics. *Ann Intern Med* 129 (6): 484-494.
- Verges B, Boureille F, Goudet P, Murat A, Beckers A, Sassolas G, et al. 2002. Pituitary disease in MEN type 1 (MEN1): data from

Artículo por Invitación

- the France-Belgium MEN1 multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab* 87 (2):457-465.
29. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C, et al. 2001. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 86 (12): 5658-5671.
 30. Busygina V, Bale AE. 2006. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) as a cancer predisposition syndrome: clues into the mechanisms of MEN1-related carcinogenesis. *Yale J Biol Med* 79 (3-4): 105-114.
 31. Klein RD, Salih S, Bessoni J, Bale AE. 2005. Clinical testing for multiple endocrine neoplasia type 1 in a DNA diagnostic laboratory. *Genet Med* 7 (2): 131-138.
 32. Falchetti A, Marini F, Tonelli F, Brandi ML. 2005. Lessons from genes mutated in multiple endocrine neoplasia (MEN) syndromes. *Ann Endocrinol (Paris)* 66 (3): 195-205.
 33. Marx SJ. 2005. Molecular genetics of multiple endocrine neoplasia types 1 and 2. *Nat Rev Cancer* 5 (5): 367-375.