

Tumores enteropancreáticos integrantes del síndrome de Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 1

Enteropancreatic tumors in Multiple Endocrine Neoplasia type 1 syndrome

C. ALONSO RODRÍGUEZ, A. LISBONA GIL, S. SANCHA CANALES y C. CANALES BEDOYA*

Servicios de Endocrinología y de *Cirugía General. Hospital Universitario del Aire. Madrid.

RESUMEN

El síndrome de Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 1 es un cuadro que se transmite con herencia autosómica dominante, que cuando se desarrolla completamente cursa con la asociación en el mismo individuo de hiperplasia o adenomas de paratiroides, tumores hipofisarios y tumores pancreáticos o del tracto gastrointestinal. A diferencia del hiperparatiroidismo y de los tumores hipofisarios cuyos procedimientos diagnósticos están bien establecidos, los tumores enteropancreáticos con frecuencia plantean dificultad ya que tienden a ser múltiples y tener diversas localizaciones, con la posibilidad de afectar a distintos tipos celulares, gran potencial de malignidad y capacidad de producir distintos cuadros endocrinológicos y diversas manifestaciones clínicas. Se revisan los métodos actuales de diagnóstico incluyendo las técnicas de **screening** en los familiares de pacientes afectados y los nuevos procedimientos de tratamiento.

Palabras clave: Neoplasia endocrina múltiple tipo 1. Tumores enteropancreáticos. Gastrinomas. Insulinomas. Tumores carcinoides.

SUMMARY

The syndrome of Multiple Endocrine Neoplasia type 1 is transmitted with an autosomic dominant pattern and when fully developed evolves with the association of parathyroid hyperplasia or adenomas, pituitary tumor and enteropancreatic tumor in the same individual. Unlike the well established diagnostic procedures in parathyroid and pituitary tumors, in enteropancreatic tumors it becomes more complex. This is due to their tendency to present multiple and variable locations with the possibility to affect different cell types, the potential of becoming malignant and the capacity to produce several endocrinological pictures with diverse clinical manifestations. The cu-

rrrent diagnostic and management procedures are revised including screening techniques in the first degree relatives of patients with this syndrome.

Key words: Multiple Endocrine Neoplasia type 1 (MEN-1). Enteropancreatic tumors. Gastrinoma. Insulinoma. Carcinoid tumor.

INTRODUCCIÓN

Los síndromes de neoplasia endocrina múltiple (MEN) son alteraciones de presentación familiar, transmitidas genéticamente con carácter autosómico dominante, caracterizadas por distintos patrones de asociación de tumores que afectan a determinadas glándulas endocrinas en el mismo individuo, con elevada tasa de mortalidad potencial.

Se han diferenciado dos formas principales de síndrome de MEN, tipo 1 y tipo 2, distinguiéndose en este último dos variantes 2A y 2B. Los tejidos endocrinos implicados en cada uno de los tipos son diferentes y se relacionan en la tabla 1 (1).

Para poder diagnosticar un síndrome de MEN es necesario que coincidan en la misma persona al menos dos de las tres patologías endocrinas típicas citadas en cada uno de los síndromes, si bien también se considera válido el diagnóstico cuando en un familiar de primer grado de un paciente con síndrome de MEN confirmado, se detecta la afectación de una sola localización típica.

Los síndromes de MEN tienen una serie de **propiedades:**

1. Se transmiten con herencia autosómica dominante de alta penetrancia. El tipo de alteración ge-

TABLA 1 Localizaciones características y tipos de lesión predominante en los distintos síndromes de Neoplasia Endocrina Múltiple (MEN)

Tejidos afectados	Tipo de lesión
Síndrome MEN tipo 1	
Paratiroides	Hiperplasia, adenoma
Tracto gastrointestinal- páncreas	Adenoma, carcinoma
Hipófisis anterior	Adenomas
Síndrome MEN tipo 2 A	
Tiroides	Carcinoma medular
Paratiroides	Hiperplasia
Suprarrenales	Feocromocitoma
Síndrome MEN tipo 2 B	
Tiroides	Carcinoma medular
Suprarrenales	Feocromocitoma
Otros	Hábito marfanoide Ganglioneuromatosis Neuromas mucosos

nética en el síndrome de MEN-1 reside en la región 11q13 situada en el cromosoma 11, mientras que en el síndrome de MEN-2 el crecimiento anómalo celular es debido a la activación del RET proto-oncogen.

2. Con frecuencia la lesión histológica inicial consiste en una hiperplasia de las células endocrinas afectas, evolucionando posteriormente a adenomas que en ocasiones se malignizan, cursando con alta tasa de mortalidad.

3. Se asientan en muchos casos en células tipo APUD (Amine Precursor Uptake and Decarboxilation), acrónimo inglés que designa la propiedad de captación y decarboxilación de los complejos amínicos por estas células, derivadas embriológicamente de la cresta neural.

4. La afectación de una determinada glándula endocrina suele ser multicéntrica, como sucede en el caso de la hiperplasia de paratiroides, lesión común a los dos tipos de síndrome de MEN, en los que suelen estar afectadas todas las glándulas. También puede suceder en carcinoma medular de tiroides y en los tumores del tracto gastrointestinal y pancreáticos.

Patología gastrointestinal en los síndromes de MEN

Aunque ciertos pacientes con síndrome de MEN tipo 2, en especial la variante 2B suelen presentar patología gastrointestinal asociada, los tumores gastrointestinales y pancreáticos característicamente forman parte del cuadro clínico completo del sín-

drome de MEN-1, que a continuación vamos a describir.

Síndrome de Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 1 (MEN 1)

Consiste en la asociación de tumores generalmente benignos, y ocasionalmente malignos que afectan en la misma persona a las glándulas paratiroides, al sistema neuroendocrino enteropancreático y a la hipófisis anterior. La lesión más común de las paratiroides es la hiperplasia responsable de un cuadro de hiperparatiroidismo. La afectación simultánea de estos tres tejidos endocrinos, tiene lugar en el cuadro completamente desarrollado, que a veces se acompaña de otras patologías asociadas como angiofibromas, colagenomas cutáneos o lipomas (2), sin embargo, como ya se ha mencionado anteriormente, para hacer el diagnóstico, sólo se requiere el reconocimiento en una misma persona de dos de las tres lesiones clásicamente relacionadas con el síndrome, siendo suficiente una sola de las mismas en los familiares de primer grado de individuos con síndrome de MEN-1 confirmado (3).

Punto clave 1

El Síndrome de Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 1 (MEN 1) consiste en la asociación de tumores generalmente benignos, y ocasionalmente malignos que afectan en la misma persona a las glándulas paratiroides, al sistema neuroendocrino enteropancreático y a la hipófisis anterior.

Etiopatogenia. Epidemiología

El síndrome de MEN-1 se transmite con herencia autosómica dominante de alta penetrancia, en el que el gen alterado corresponde a la región 11q13, localizada en el brazo largo del cromosoma 11. Este gen abarca 9 Kb del ADN genómico y contiene diez exones que codifican una proteína de 610 aminoácidos denominada menina (4). El defecto genético heredado convierte al individuo en un portador heterocigótico predispuesto al desarrollo de los tumores propios del síndrome, dada la pérdida de función del gen supresor tumoral. El tumor se desarrolla cuando se produce un segundo evento, tal como una delección, mutación o pérdida de un cromosoma. Pérdidas de heterogeneidad de este gen son responsables de la patogenia de los diferentes tipos de tumores enteropancreáticos que pueden constituir el síndrome (5), habiéndose detectado, mediante estudios de ADN extraídos de muestras de tejidos tumorales, la pérdida de heterogeneidad en el locus 11q13 en el 75% de los tumores de Zollinger Ellison asociados a síndrome de MEN-1 (6). Se ha descrito que las delecciones y las mutaciones propias del gen responsable del MEN 1 juegan un papel relevante en la tumorigénesis de los

gastrinomas y en menor medida de los insulinomas esporádicos, llegándose a detectar deleciones del gen supresor de los tumores del síndrome de MEN-1 en el 93% de los gastrinomas esporádicos (7), si bien otros genes supresores tumorales, diferentes de los inactivadores del gen de MEN-1 se les ha relacionado con la patogenia de estas neoplasias neuroendocrinas (8).

Punto clave 2

El defecto genético heredado convierte al individuo en un portador heterocigótico predispuesto al desarrollo de los tumores propios del síndrome, dada la pérdida de función del gen supresor tumoral. El tumor se desarrolla cuando se produce un segundo evento, tal como una deleción, mutación o pérdida de un cromosoma.

El síndrome de MEN-1 afecta por igual a ambos sexos y constituye una entidad rara con una prevalencia entre 0,02 y 0,2 por mil personas, aunque se estima que ésta pueda ser superior, al existir muchos casos sin diagnosticar (9).

Punto clave 3

El síndrome de MEN-1 afecta por igual a ambos sexos y constituye una entidad rara con una prevalencia entre 0,02 y 0,2 por mil personas, aunque se estima que ésta pueda ser superior, al existir muchos casos sin diagnosticar.

Manifestaciones clínicas

El síndrome de MEN-1 se caracteriza por la gran diversidad en sus manifestaciones clínicas. Hay amplia variación en el número y tipo de órganos afectados. La modalidad del proceso histológico que puede afectar a cada una de las glándulas típicamente implicadas, paratiroides, sistema enteropancreático e hipófisis, es compleja y puede consistir en hiperplasia, microadenomas, adenomas o carcinomas. También hay una gran heterogenicidad en la producción hormonal, siendo posible que un mismo tipo de lesión neoplásica, especialmente las localizadas en páncreas e hipófisis, produzca distintos y a veces múltiples péptidos hormonales entre las distintas familias de pacientes con síndrome de MEN-1, e incluso dentro de los miembros de una misma familia afecta (10).

Punto clave 4

El síndrome de MEN-1 se caracteriza por la gran diversidad en sus manifestaciones clínicas. Hay amplia variación en el número y tipo de órganos afectados.

El diagnóstico clínico del síndrome suele realizarse en la cuarta década de vida (11) si bien no son raros los casos en los que éste se retrasa por la levedad de los síntomas y la falta de conocimiento de la enfermedad por los médicos de atención primaria (10). Actualmente, los programas de **screening** basados en tests bioquímicos permiten adelantar la edad media en que se realiza el diagnóstico en dos décadas a la aparición del cuadro clínico manifiesto (3). Los estudios de screening en los familiares de primer grado de los pacientes ya diagnosticados permiten hacer el diagnóstico a una edad media de 14 a 18 años, generalmente cuando sólo es evidente la implicación de uno solo de los tres órganos diana clásicos del síndrome. Esta técnica permite observar cómo existe una propensión a presentar patrones específicos de afectación de determinados órganos dentro de los miembros de una misma familia. La misma predisposición sucede con la hiperproducción peptídica por los tejidos tumorales, causando cuadros clínicos familiares específicos, semejantes en los distintos miembros afectados (12).

Punto clave 5

El diagnóstico clínico del síndrome suele realizarse en la cuarta década de vida si bien no son raros los casos en los que éste se retrasa por la levedad de los síntomas y la falta de conocimiento de la enfermedad por los médicos de atención primaria.

Punto clave 6

Los estudios de screening en los familiares de primer grado de los pacientes ya diagnosticados permiten hacer el diagnóstico a una edad media de 14 a 18 años, generalmente cuando sólo es evidente la implicación de uno solo de los tres órganos diana clásicos del síndrome.

Las principales glándulas endocrinas implicadas en el síndrome de MEN-1, las lesiones anatomo-patológicas principales y los cuadros clínicos resultantes se relacionan en la tabla 2, y se describen a continuación.

Hiperparatiroidismo primario

El hiperparatiroidismo primario es la patología más frecuente del síndrome de MEN-1 y la primera en manifestarse en la mayoría de las series, si bien con frecuencia variable. En autopsias y muchos estudios de screening la prevalencia del hiperparatiroidismo primario es de un 90% (13, 14). En una serie reciente el hiperparatiroidismo constituyó la manifestación clínica inicial más frecuente siendo motivo de diagnóstico del síndrome de MEN-1 en el 50% de los casos estudiados, seguido por los tumores endocrinos gastrointesti-

TABLA 2 Síndrome de MEN-1. Glándulas endocrinas implicadas, porcentaje de implicación de las mismas. Tipo de lesiones histológicas y cuadros clínicos. Modificado de O'Dorisio y col (17)

Glándula endocrina	% de implicación	Anatomía patológica	Hormona aumentada	Síntomas
Paratiroides	90-95%	Hiperplasia Adenoma múltiple	PTH	Hipercalcemia Nefrolitiasis Osteoporosis
Hipófisis anterior	30-65%	Prolactinoma Tumor productor de GH Tumor productor de ACTH No funcionante	Prolactina GH ACTH —	Amenorrea, galactorrea Acromegalia S. de Cushing Asintomático
Páncreas endocrino	30-75%	Gastrinoma Insulinoma VIPoma Glucagonoma GHRHoma Ppoma Carcinoide	Gastrina Insulina VIP Glucagón GHRH PP Serotonina	S. Zollinger-Ellison Hipoglucemia Diarrea acuosa Diabetes. Les. Cutáneas Acromegalia Diarrea Diarrea, rubicundez

PTH: parathormona. GH: Hormona de crecimiento. ACTH: Hormona corticotropa. VIP: Polipéptido intestinal vasoactivo. GHRH: Hormona liberadora de GH. PP: polipéptido pancreático.

nales en el 32% y de los tumores hipofisarios en el 18% de los pacientes de la serie con unas incidencias globales del 82%, 74% y 65% respectivamente (15). En estudios retrospectivos el hiperparatiroidismo constituye el cuadro debutante en un porcentaje muy superior de casos. La afectación de las paratiroides suele ser multiglandular, siendo la hiperplasia asimétrica de las cuatro glándulas la patología más común, a diferencia del hiperparatiroidismo primario esporádico generalmente producido por un adenoma de una de las glándulas (16), aunque en ocasiones es difícil la diferenciación entre hiperplasia y adenoma.

Punto clave 7

En una serie reciente el hiperparatiroidismo constituyó la manifestación clínica inicial más frecuente siendo motivo de diagnóstico del síndrome de MEN-1 en el 50% de los casos estudiados, seguido por los tumores endocrinos gastrointestinales en el 32% y de los tumores hipofisarios en el 18% de los pacientes de la serie con unas incidencias globales del 82%, 74% y 65% respectivamente.

Aunque suele ser asintomático durante años, la determinación de calcio sérico total, corregido con la determinación de albúmina y la confirmación con la determinación de parathormona intacta, permiten su diagnóstico en jóvenes entre los 12 y los 28 años de edad (10). Con frecuencia la nefrolitiasis con eliminación de cálculos con contenido cálcico es el síntoma inicial. Se suele acompañar de pérdida de densidad ósea evidenciable en jóvenes en el momento del diagnóstico.

Punto clave 8

Aunque suele ser asintomático durante años, la determinación de calcio sérico total, corregido con la determinación de albúmina y la confirmación con la determinación de parathormona intacta, permiten su diagnóstico en jóvenes entre los 12 y los 28 años de edad.

Tumores hipofisarios

La afectación de la hipófisis anterior es menos frecuente que la de paratiroides o del sistema gastrointestinal en la mayoría de las series de síndrome de MEN-1 (15), estimándose que la adenohipófisis está implicada en un 30 a 65% de los pacientes (17). Se ha observado que en adolescentes y jóvenes, los tumores hipofisarios y los pancreáticos e intestinales suelen preceder en años a la aparición del hiperparatiroidismo, mientras que en los individuos mayores de 25 años suele ser la hiperplasia de paratiroides y la elevación de los niveles de gastrina las manifestaciones más precoces del síndrome (18).

Punto clave 9

La afectación de la hipófisis anterior es menos frecuente que la de paratiroides o del sistema gastrointestinal en la mayoría de las series de síndrome de MEN-1, estimándose que la adenohipófisis está implicada en un 30 a 65% de los pacientes.

Los tumores hipofisarios más frecuentes en la mayoría de las series son los prolactinomas (11), muchas

TABLA 3 Localización de los principales tipos de células endocrinas productoras de hormonas gastrointestinales. Esquema modificado de Rindi y col (21)

Tipo célula	Hormona	Localización								
		Páncreas	Cuerpo fundus	Antro	Duodeno	Yeyuno	Ileon	Apéndice.	Colon	Recto
B	Insulina	+								
A	Glucagón	+	F/rn							
D	SS	+	+	+	+	P	P	+	P	+
PP	PP	+	F/rn							
EC	5HT	P	+	+	+	+	+	+	+	
ECL	Histamina		+							+
G	Gastrina			+	+					
CCK	CCK				+	+		P		
S	Secretina				+	+				
GIP	GIP				+	+		P		
M	motilina				+	+		+		

Abreviaciones: SS: somatostatina; PP: polipéptido pancreático; CCK: colecistoquinina; 5HT: 5 hidroxitriptamina; GIP: Péptido inhibitorio gástrico; P: escasas; F/rn: sólo presentes en feto y recién nacido; signo +: presencia de células.

veces asintomáticos y en ocasiones responsables de cuadros de amenorrea, galactorrea y de infertilidad. Se considera que muchos casos de tumores hipofisarios considerados como no funcionantes en las primeras series de síndrome de MEN-1, corresponden a prolactinomas (19). Menos frecuentes son los tumores productores de hormona de crecimiento (GH) responsables de cuadros de acromegalia, que en ocasiones se asocian con hiperprolactinemia. También se han descrito tumores productores de ACTH que cursan con síndrome de Cushing, siendo los gonadotropinomas productores de FSH y LH más raros.

Punto clave 10

Los tumores hipofisarios más frecuentes en la mayoría de las series son los prolactinomas. Menos frecuentes son los tumores productores de hormona de crecimiento (GH). También se han descrito tumores productores de ACTH que cursan con síndrome de Cushing, siendo los gonadotropinomas productores de FSH y LH más raros.

Los tumores de adenohipófisis con frecuencia son microadenomas y en ocasiones son multicéntricos.

Para el diagnóstico de los prolactinomas suele bastar la determinación de prolactina basal. En los tumores productores de GH y ACTH es recomendable realizar tests dinámicos, como la frenación con sobrecarga de glucosa en los primeros o el estímulo con hipoglucemia insulínica en los segundos. La elevación de IGF-1 es muy orientativa del diagnóstico en el caso de acromegalia.

Tumores pancreáticos y del tracto gastrointestinal

Constituyen la segunda entidad más frecuente, tras el hiperparatiroidismo, del síndrome de MEN-1, afectando del 30 al 75% de las personas afectas, en estudios realizados mediante técnicas de screening (11, 12). El páncreas y la mucosa del tracto gastrointestinal contienen unos quince tipos de células relacionadas con la producción de péptidos hormonales o aminas biógenas, los más importantes de los cuales se relacionan en la tabla 3 (20, 21). Estas células enteropancreáticas junto a otras células endocrinas distribuidas en tiroides, pulmón, vías biliares y uretra constituyen lo que se ha denominado como sistema endocrino difuso, cuya transformación puede resultar en el desarrollo de tumores neuroendocrinos. Los tumores neuroendocrinos del tracto enteropancreático, según la Organización Mundial de la Salud se clasifican en bien diferenciados y pobremente diferenciados (22). Los primeros suelen presentar una estructura histológica trabecular, con zonas glandulares o sólidas, con homogeneidad celular, ausencia de atipias y bajo índice mitótico y proliferativo. Por el contrario, los tumores poco diferenciados están compuestos por células pequeñas con escasez o ausencia de gránulos, suelen presentar una estructura sólida y mal definida, con abundantes zonas de necrosis, con elevado grado de atipia celular, alto índice de mitosis y de estado proliferativo y generalmente dan metástasis a distancia (20). Los tumores bien diferenciados son los más frecuentes y su evolución es incierta, pudiendo en ocasiones comportarse como malignos, cuando adoptan carácter invasivo local especialmente a nivel vascular, con pleomorfismo, aumento del índice mitótico o se acompañan de metástasis a distancia. A diferencia de ellos, los tumores neuroendo-

TABLA 4 Localización de los principales tipos celulares implicadas en los cuadros hiperfuncionales de tumores enteropancreáticos bien diferenciados. Esquema modificado de Rindi y col (21)

Tipo célula	Cuadro clínico	Localización								
		Páncreas	Cuerpo fundus	Antro	Duodeno	Yeyuno	Ileon	Apéndice.	Colon	Recto
B	Hipoglucemia	+								
A	Glucagonoma	+								
PP	—	+								
D	Somatostatina	+			+					
EC	Carcinoide	+	+	+	+	+	+	+	+	+
G	S. Zollinger Ellison	+		+	+	+	+			

crinos pobremente diferenciados actúan invariablemente como malignos.

Punto clave 11

Los Tumores pancreáticos y del tracto gastrointestinal constituyen la segunda entidad más frecuente, tras el hiperparatiroidismo, del síndrome de MEN-1, afectando del 30 al 75% de las personas afectas, en estudios realizados mediante técnicas de screening.

Las células que dan origen a los tumores enteropancreáticos con frecuencia tienen distintas localizaciones y segregan una variedad de péptidos y aminas, que se describen en la tabla 3, aunque el producto secretor dominante va a ser el responsable del cuadro clínico en cada tipo de tumor endocrino funcionante. Los tipos celulares implicados en estos tu-

mores, el cuadro clínico característico y su localización se describen en la tabla 4. Los gastrinomas productores de gastrina, y los insulinomas constituyen los tumores neuroendocrinos más frecuentes en el síndrome de MEN-1 (23), mientras que glucagonomas, tumores carcinoides, VIPomas y somatostatinas sólo se presentan ocasionalmente. En la tabla 5 se resumen las principales hormonas o péptidos producidos por estos tumores, sus síntomas dominantes y localizaciones más frecuentes

Punto clave 12

Los gastrinomas productores de gastrina, y los insulinomas constituyen los tumores neuroendocrinos más frecuentes en el síndrome de MEN-1 (23), mientras que glucagonomas, tumores carcinoides, VIPomas y somatostatinas sólo se presentan ocasionalmente.

TABLA 5 Principales tumores enteropancreáticos funcionantes, péptidos u hormonas por ellos producidos, manifestaciones clínicas y principal localización

Tumor	Hormona/péptido dominante	Manifestaciones clínicas	Localización principal
Gastrinoma	Gastrina	S. Zollinger/Ellison Úlcera péptica Diarrea Dolor abdominal	Páncreas Duodeno
Insulinoma	Insulina	Hipoglucemia	Páncreas
Glucagonoma	Péptido C Glucagón	Diabetes mellitus Eritema migratorio necrolítico Glositis	Páncreas
Tumor carcinoide	Serotonina	Síndrome carcinoide Sofocos Diarrea Broncoespasmo	Estómago Intestino Páncreas
VIPoma	VIP	Diarrea acuosa Hipokalemia Acidosis metabólica	Páncreas
Somatostatinas	Somatostatina	Colelitiasis Diabetes mellitus Diarrea, esteatorrea Pérdida de peso	Páncreas Duodeno

Gastrinomas

Los gastrinomas suelen localizarse en intestino delgado especialmente en duodeno, en antro del estómago y menos veces en páncreas (21). Con frecuencia son múltiples, pudiendo asentar simultáneamente en páncreas y duodeno. A pesar de que los gastrinomas esporádicos se localizan más frecuentemente en el intestino delgado que en el páncreas, en una serie reciente de 37 pacientes con gastrinomas, ninguno de los 20 de ellos con gastrinoma duodenal aislado fueron diagnosticados de síndrome de MEN-1. De los 12 pacientes de esta serie con síndrome de MEN-1, tres de ellos cursaron con gastrinomas pancreáticos, 2 con asociación de gastrinomas pancreáticos y duodenales, 2 insulinomas, uno con un tumor no funcionante y los 4 restantes fueron posibles gastrinomas que no pudieron ser confirmados (23).

Punto clave 13

Los gastrinomas suelen localizarse en intestino delgado especialmente en duodeno, en antro del estómago y menos veces en páncreas.

Se estima que dos tercios de los tumores pancreáticos de los pacientes con síndrome de MEN-1 son gastrinomas (11), y se ha visto que muchos enfermos diagnosticados de gastrinomas esporádicos presentan deleciones (24) y mutaciones (25) alélicas del gen responsable del síndrome de MEN-1.

La hiperproducción de gastrina por los gastrinomas produce un cuadro clínico conocido como síndrome de Zollinger Ellison, nombre de los autores que primero describieron este síndrome caracterizado por cuadro de úlcera péptica refractaria, diarrea y esteatorrea (26). Los síntomas iniciales de este síndrome se deben a la presencia de una o múltiples úlceras pépticas que cursan con dolor en epigastrio, aunque en el 18% de los pacientes su primer síntoma es la diarrea. Ambos síntomas, dolor abdominal y diarrea son secundarios a la hipersecreción de jugo gástrico ácido, que a nivel duodenal puede inactivar las enzimas pancreáticas, alterando la mucosa duodenal y produciendo un cuadro malabsortivo con diarreas de numerosas deposiciones diarias con esteatorrea y a veces con contenido hemático. Los ácidos grasos hidroxilados formados por la acción de las bacterias del colon sobre el exceso de grasa de la dieta puede estimular la secreción mucosa a nivel del colon (27).

Punto clave 14

La hiperproducción de gastrina por los gastrinomas produce un cuadro clínico conocido como síndrome de Zollinger Ellison, nombre de los autores que primero describieron este síndrome caracterizado por cuadro de úlcera péptica refractaria, diarrea y esteatorrea.

Otros síntomas menos frecuentes del síndrome de Zollinger Ellison son la pérdida de peso y la pirosis secundaria a esofagitis por reflujo. La endoscopia gástrica demuestra la existencia de pliegues prominentes de la mucosa. No son raras complicaciones como hemorragias digestivas, perforaciones, erosiones o estenosis esofágica.

Se considera que el grado de extensión y la distinta localización de los gastrinomas no afecta al tipo ni a la intensidad de las manifestaciones clínicas (28).

No todos los pacientes con síndrome de Zollinger Ellison tienen un cuadro de MEN-1. En una serie reciente de 261 pacientes con síndrome de Zollinger Ellison sólo en el 22% de ellos éste formaba parte de un síndrome de MEN-1 (28).

Se considera que la mayoría de los pacientes con síndrome de MEN-1 y síndrome de Zollinger Ellison asociados presentan hiperparatiroidismo primario, y un 30% de ellos tienen tumores hipofisarios, de los que la mitad son prolactinomas (29).

Insulinomas

Aunque son los tumores más comunes de las células de los islotes, dentro del síndrome de MEN-1 constituyen la segunda modalidad de tumor endocrino funcionante de los islotes pancreáticos, después de los gastrinomas, pudiendo constituir hasta el 35% de los mismos (30). Se ha descrito que los insulinomas son más frecuentes en pacientes menores de 25 años, mientras que los gastrinomas lo son en los mayores de 55 años (18).

Punto clave 15

Se ha descrito que los insulinomas son más frecuentes en pacientes menores de 25 años, mientras que los gastrinomas lo son en los mayores de 55 años.

Suelen ser multicéntricos e incluso cuando sólo se localiza un adenoma único es posible que coexista con hiperplasia o con microadenomas de otras células beta del páncreas. Cursan con episodios de hipoglucemia en ayunas, a veces con manifestaciones neurológicas o psiquiátricas severas, acompañadas de hiperinsulinismo, elevación del péptido C y de la proporción de proinsulina.

Punto clave 16

Los insulinomas cursan con episodios de hipoglucemia en ayunas, a veces con manifestaciones neurológicas o psiquiátricas severas, acompañadas de hiperinsulinismo, elevación del péptido C y de la proporción de proinsulina.

Glucagonomas

Se originan en las células alfa de los islotes pancreáticos y no son frecuentes en los pacientes con síndrome de MEN-1, a pesar de que las concentraciones de glucagón en plasma están elevadas en más de la mitad de estos pacientes (30). La manifestación clínica más común de los pacientes con síndrome de MEN-1 con glucagonomas asociados es la hiperglucemia o los cuadros de intolerancia a la glucosa, aunque con frecuencia pueden ser asintomáticos. Otros síntomas propios del síndrome del glucagonoma como la presentación de un rash característico denominado eritema migratorio necrolítico caracterizado por la aparición de pápulas y máculas de color marrón rojizo en cara, abdomen, ingles, periné o extremidades, que forman vesículas y tras su ruptura lesiones costrosas, o bien anorexia, glositis, anemia, diarrea, trombosis venosa y alteraciones psiquiátricas son más rara vez evidenciables en pacientes con síndrome de MEN-1 (31, 32).

Tumores carcinoides

Los tumores carcinoides derivan de las células enterocromafines y pueden localizarse no sólo en todos los tramos del tracto gastrointestinal, si no también en la mayoría de los órganos, especialmente en bronquios y timo (33). Sus células contienen abundantes gránulos neurosecretorios compuestos de una amplia variedad de hormonas y aminor biógenas, siendo la más característica la serotonina, producto proveniente de la descarboxilación del 5-hidroxitriptófano y que es metabolizada por la acción de la monoaminoxidasa a 5-hidroxiindolacético (5-HIAA), que se elimina por orina. Además de serotonina, los tumores carcinoides pueden producir ACTH, histamina, dopamina, neurotensina, sustancia P, prostaglandinas y kaliceínas (34). La liberación de serotonina por estos tumores a la circulación sistémica se relaciona con presentación del síndrome carcinoide que cursa con un cuadro de sofocos, diarrea, broncoespasmo e insuficiencia cardíaca derecha. Los pacientes suelen tener episodios de enrojecimiento que suele afectar a cara, frente y parte expuesta del cuello y ocasionalmente a tórax, abdomen y extremidades, que pueden durar de horas a días y a veces se desencadenan por ingesta de alcohol o café. Sin embargo, no en todos los tumores carcinoides se ha podido demostrar la sobreproducción de serotonina, que sólo se ha comprobado en el 84% de los mismos (35).

Punto clave 17

Los tumores carcinoides derivan de las células enterocromafines y pueden localizarse no sólo en todos los tramos del tracto gastrointestinal, si no también en la mayoría de los órganos, especialmente en bronquios y timo.

Punto clave 18

Además de serotonina, los tumores carcinoides pueden producir ACTH, histamina, dopamina, neurotensina, sustancia P, prostaglandinas y kaliceínas.

Punto clave 19

La liberación de serotonina por estos tumores a la circulación sistémica se relaciona con presentación del síndrome carcinoide que cursa con un cuadro de sofocos, diarrea, broncoespasmo e insuficiencia cardíaca derecha.

Los tumores carcinoides enteropancreáticos rara vez forman parte del síndrome de MEN-1 (36) y cuando lo hacen pueden afectar a estómago, duodeno, yeyuno y páncreas.

A nivel gástrico se reconocen tres tipos de tumores carcinoides (34, 37). El tipo I comprende casi el 75% de los tumores carcinoides gástricos. Se asocia con gastritis atrófica crónica, suele ser multifocal, se localiza en cuerpo y fundus, cursa con hipoclorhidria e hipergastrinemia y rara vez da metástasis. El tipo II constituye la modalidad menos frecuente a la que pertenecen del 5 al 10% de los tumores carcinoides gástricos. Se asocia a síndrome de Zollinger Ellison y a semejanza del tipo I, asientan en células enterocromafines en pacientes con hipergastrinemia y se acompaña de hiperplasia de células vecinas. El tipo III son los tumores carcinoides esporádicos que constituyen del 15 al 25% de los tumores carcinoides gástricos, no se asocian a hipergastrinemia, habitualmente son solitarios y en el momento del diagnóstico suelen tener más de un centímetro de diámetro y presentar metástasis. De estos tres tipos, sólo el tipo II es el que casi invariablemente se asocia con el síndrome de MEN-1 (34) y en él la hipergastrinemia desempeña un papel relevante en su etiopatogenia (37).

Los tumores carcinoides de intestino delgado suelen ser multicéntricos y suelen cursar con dolor abdominal a veces leve y de larga evolución antes del diagnóstico del cuadro y en ocasiones la primera manifestación es un cuadro obstructivo intestinal (34). Rara vez se asocian a hemorragia digestiva importante quizás debido a su localización submucosa, y no en la propia mucosa intestinal. Los síntomas típicos del síndrome carcinoide suelen ser más frecuentes en tumores carcinoides localizados en yeyuno e ileón y menos en los duodenales (33).

Punto clave 20

Los tumores carcinoides de intestino delgado suelen ser multicéntricos y suelen cursar con dolor abdominal a veces leve y de larga evolución antes del diagnóstico del cuadro y en ocasiones la primera manifestación es un cuadro obstructivo intestinal.

VIPomas

Estos tumores productores de péptido intestinal vasoactivo (VIP), asientan en el páncreas, suelen cursar con hipersecreción intestinal con cuadro de diarreas abundantes con heces líquidas, que persiste tras largos periodos de ayuno, incluso con aspiración nasogástrica. Las importantes pérdidas de potasio y bicarbonato en heces producen hipokalemia y acidosis metabólica (38).

Somatostatinomas

Esta rara variedad de tumores pueden localizarse en páncreas o duodeno. Suelen cursar con diabetes mellitus, colelitiasis, diarrea, esteatorrea, hipoclorhidria y pérdida de peso. Generalmente suelen ser grandes y malignos, hasta un 70% presentan metástasis en el momento del diagnóstico, principalmente en ganglios linfáticos, hígado y huesos.

Se han identificado diez tipos de tumores endocrinos del páncreas, basándose en criterios clínicos y anatomopatológicos. Además de los gastrinomas, insulinomas, glucagonomas, tumores carcinoides, VIPomas y somatostatinomas ya descritos, también figuran los tumores liberadores de ACTH (ACTHomas), los tumores liberadores de GHRH (GRFomas), los tumores no funcionantes entre los que podrían contarse los Polipeptidomas (PPomas) productores de polipéptido pancreático (PP), y los tumores productores de hipercalcemia (39). Algunos de ellos como los tumores productores de ACTH y de GHRH con frecuencia tienen localización extrapancreática (40).

Otras lesiones frecuentes en el síndrome de MEN-1

A la tríada clásica descrita, a veces se asocian otras patologías como los feocromocitomas, que generalmente son asintomáticos, que cursan con normotensión (17) y sin otras manifestaciones propias del síndrome de MEN-2, del que suelen formar parte. También con frecuencia se han descrito tumores carcinoides extraintestinales localizados en bronquios o en timo. Angiofibromas, colagenomas y lipomas cutáneos o viscerales se observan con mayor frecuencia en estos pacientes que en la población general.

Diagnóstico

Se basa en la sospecha del síndrome en individuos diagnosticados de una de las tres endocrinopatías clásicas integrantes del mismo.

El hiperparatiroidismo primario no sólo es el componente más frecuente, afectando a más de noventa por ciento de los pacientes con síndrome de MEN-1 (13, 14), sino también el de aparición más precoz pudiendo manifestarse a los 17 años (30), aunque durante muchos años suele ser asintomático, y su única evidencia

la constituyen las alteraciones bioquímicas. En la práctica, la mayoría de los casos de hiperparatiroidismo primario son esporádicos producidos por un adenoma único localizado en una glándula paratiroides, situación no característica en el síndrome de MEN-1.

Screening bioquímico

Para confirmar el hiperparatiroidismo primario el parámetro más relevante es la hipercalcemia. Tiene especialmente valor la determinación del calcio sérico corregido por la albúmina, o del calcio iónico. Otras determinaciones como la elevación de PTH en plasma, disminución de fosfato sérico o la hiperfosfatemia se realizarán para confirmar el diagnóstico.

En los pacientes a los que se diagnostique un tumor hipofisario, cualquiera que sea su naturaleza, pero especialmente los productores de prolactina y de GH, es recomendable hacer una determinación de calcio y de gastrina para descartar la existencia de un posible hiperparatiroidismo y de patología gastrointestinal, respectivamente.

En los pacientes en los que se diagnostique un tumor enteropancreático es conveniente hacer determinaciones basales de glucemia, insulinemia, gastrina, serotonina, VIP y somatostatina en plasma, en función de las manifestaciones clínicas acompañantes con objeto de ver si se trata de tumor endocrino funcionante. El aumento de gastrina puede indicar la existencia de un tumor pancreático avanzado o la implicación de tumores carcinoides gastroduodenales. Hay que tener presente sin embargo, que la hipergastrinemia se ha detectado en pacientes con hiperparatiroidismo primario sin tener gastrinomas evidentes, habiéndose atribuido a distintas causas, principalmente a atrofia del fundus gástrico, a gastritis producidas por *Helicobacter Piloni*, e incluso a la toma de omeprazol previamente a la determinación de gastrina, considerando que la hipergastrinemia en estos casos no es secundaria a hipercalcemia (41). Tiene interés diagnóstico la respuesta de la gastrina al estímulo con secretina, que en condiciones normales inhibe su liberación y la de ácido gástrico. La medición del PP sérico no constituye un marcador específico de tumor de células de los islotes y debe asociarse a otros marcadores peptídicos.

TABLA 6 Screening bioquímico de hiperparatiroidismo y patología hipofisaria en síndrome de MEN-1

Glándula	Cuadro clínico tumor	Screening bioquímico		
		Inicial	Parámetros confirmatorios	Otros exámenes
Paratiroides	HPP	Calcio sérico	PTH plasma Fosfato sérico Fosfaturia Calciuria	Ecografía Gammagrafía MIBI-Tc99
Hipófisis	Prolactinoma Tumor secretor de GH	Prolactina plasma IGF-1 plasma	— GH plasma GH tras glucosa	RMN Hipófisis

HPP: Hiperparatiroidismo primario. IGF-1: Insulin-like-growth factor-1. RMN: Resonancia magnética nuclear.

Punto clave 21

El aumento de gastrina puede indicar la existencia de un tumor pancreático avanzado o la implicación de tumores carcinoides gastroduodenales. Hay que tener presente sin embargo, que la hipergastrinemia se ha detectado en pacientes con hiperparatiroidismo primario sin tener gastrinomas evidentes, habiéndose atribuido a distintas causas, principalmente a atrofia del fundus gástrico, a gastritis producidas por *Helicobacter Piloni*, e incluso a la toma de omeprazol previamente a la determinación de gastrina, considerando que la hipergastrinemia en estos casos no es secundaria a hipercalcemia.

En estos pacientes con tumores enteropancreáticos hay que determinar también el calcio sérico, ya que constituye una técnica sencilla y la hipercalcemia es el primer indicador de hiperparatiroidismo que suele acompañar a los tumores intestinales en casi todos los síndromes de MEN-1. Adicionalmente se determinaran niveles de prolactina y de insulin-like growth factor 1 (IGF-1) para descartar la posibilidad de prolactinoma o tumor productor de GH.

Punto clave 22

En estos pacientes con tumores enteropancreáticos hay que determinar también el calcio sérico, ya que constituye una técnica sencilla y la hipercalcemia es el primer indicador de hiperparatiroidismo que suele acompañar a los tumores intestinales en casi todos los síndromes de MEN-1.

En los enfermos con hiperparatiroidismo primario debido a hiperplasia de las paratiroides, o con familiares de primer grado con hiperparatiroidismo confirmado, o con cuadro de úlcera péptica persistente, se procederá a hacer un screening bioquímico para confirmar un segundo componente del síndrome que permita realizar el diagnóstico. Los parámetros bioquímicos de cribado bioquímico inicial y los de confirmación de afectación de paratiroides e hipófisis se relacionan en la tabla 6, y los de los tumores enteropancreáticos en la tabla 7.

Aunque no hay acuerdo unánime sobre los límites de edad en que hay que realizar estos estudios, ni sobre la periodicidad de los mismos, en la tabla 8 se establecen recomendaciones más generalizadas al respecto.

*Screening genético***TABLA 7** Screening bioquímico de tumores enteropancreáticos en síndrome de MEN-1

Tumor	Screening bioquímico		
	Inicial	Parámetros confirmatorios	Otros exámenes
Gastrinoma	Gastrina basal	Gastrina tras secretina	Endoscopia con biopsia
Insulinoma	Glucemia baal	Insulina Péptido C Proinsulina	Rastreo con octreótide-Indio Ecografía endoscópica RMN. TAC
Glucagonoma	Glucemia basal	Glucagón basal y tras secretina	
Tumor carcinoide	Serotonina	5 HIAA orina	
VIPoma	VIP plasma	—	
Somatostatina	Somatostatina plasma	Test pentagastrina o tolbutamida	

TABLA 8 Periodicidad de los screening bioquímicos y períodos de edad de los mismos en sujetos portadores del gen del síndrome de MEN-1

Parámetro bioquímico	Periodicidad de los controles	Límites de edad
Calcio sérico	Cada 3 a 5 años	15-50 años
Prolactina	Cada 3 a 5 años	A partir de 15 años
Gastrina	Cada 3 a 5 años	A partir de 25 años
RMN	Cada 3 a 5 años	20-60 años

Una vez realizado el diagnóstico del síndrome de MEN-1 en un paciente, es recomendable hacer un **screening** genético en todos sus familiares de primer grado, hijos, padres y hermanos e incluso en otros familiares que tengan síntomas sugestivos de la enfermedad, con objeto de detectar los sujetos portadores del gen causante del síndrome de MEN-1, a través de estudios de ADN en muestras obtenidas de sangre periférica, con amplificación de los 10 exones que contiene el gen, y su análisis directo mediante secuenciación automática, para detectar posibles mutaciones o deleciones. Esta técnica permite descartar a los miembros de la familia que no son portadores del gen, para así centrar nuestros esfuerzos en realizar las técnicas de **screening** bioquímicos en los miembros portadores del gen (42).

Punto clave 23

Una vez realizado el diagnóstico del síndrome de MEN-1 en un paciente, es recomendable hacer un **screening** genético en todos sus familiares de primer grado.

Pruebas de localización de los tumores enteropancreáticos

Además de los marcadores tumorales, la endoscopia digestiva, la ecografía endoscópica, el rastreo corporal total con análogos de somatostatina contribuyen a la localización tumoral.

Punto clave 24

Además de los marcadores tumorales, la endoscopia digestiva, la ecografía endoscópica, el rastreo corporal total con análogos de somatostatina contribuyen a la localización tumoral.

1. Marcadores tumorales. Los tumores neuroendocrinos producen una gran variedad de hormonas peptídicas y aminas. Como se ha señalado, hay marcadores específicos de tumores endocrinos pancreáticos como gastrina, insulina, péptido C, glucagón, VIP o somatostatina (tabla 5), para tumores carcinoides

como la serotonina, 5-hidroxiindolacético, y marcadores comunes para ambos tipos tumorales, como la cromogranina A o el polipéptido pancreático que se han encontrado aumentados en el 94 y 74% de los casos, respectivamente (43).

2. Endoscopia digestiva. Técnica sencilla que debe preceder a otras, especialmente cuando se sospecha un gastrinoma, que en el síndrome de MEN-1 se localizan en duodeno en el 80% de los casos (44). También permite la identificación de úlceras pépticas en gastrinomas funcionantes, y la existencia de tumores carcinoides a nivel del cuerpo y fundus gástrico. Constituye una técnica fundamental en el seguimiento de pacientes con estas lesiones.

3. Ecografía endoscópica. Se considera una técnica de gran valor en los casos en que el tumor se considere que está localizado en el páncreas, especialmente los gastrinomas, y en menor grado en los tumores localizados en duodeno y yeyuno. También ante la sospecha clínica de un insulinoma, cuando se desconoce la localización del tumor primitivo, constituye la técnica de mayor sensibilidad diagnóstica, siendo incluso superior a la de la resonancia magnética y al TAC (45), aunque los hallazgos de estas técnicas pueden complementarse.

4. Gammagrafía de los receptores peptídicos con un análogo radiactivo de la somatostatina. Uno de los marcadores más usados es el octreótide marcado con Indio-111, realizando rastreo corporal a las 24 y 48 horas. Técnica esencial en la detección de tumores con receptores de somatostatina. Sirve para localización de tumores endocrinos pancreáticos funcionantes y no funcionantes, con una sensibilidad y especificidad próximas al 90 y 80% respectivamente. Sólo los insulinomas no malignos rara vez presentan receptores de somatostatina, con lo que la sensibilidad de esta técnica se reduce a menos del 50%, siendo muy superior en los insulinomas malignos (46). También es útil para identificación de tumores carcinoides gástricos y de metástasis extrahepáticas, incluyendo las que afectan al sistema linfático.

Punto clave 25

El octreótide marcado con Indio —111, realizando rastreo corporal a las 24 y 48 horas, es una técnica esencial en la detección de tumores con receptores de somatostatina. Sirve para localización de tumores endocrinos pancreáticos funcionantes y no funcionantes, con una sensibilidad y especificidad próximas al 90 y 80% respectivamente.

Pronóstico

La mortalidad del síndrome de MEN-1, frecuentemente no está relacionada con complicaciones derivadas de las entidades que forman parte del mismo. En una serie de 59 pacientes afectados del síndrome de

TABLA 9 Tratamiento de los tumores hipofisarios en síndrome de MEN-1

Tumor	Tratamiento	
	De elección	Alternativo
Prolactinoma	Agonistas dopaminérgicos Bromocriptina 5-15 mg/día Cabergolida 0,5-1 mg/semana Quinagolida 75 mg/día	Cirugía
Productor de GH	Cirugía Vía transesfenoidal Vía transfrontal	Análogos de somatostatina Octreótide Lanreótida
Otros tumores	Cirugía	—

MEN-1, sólo 27 de ellos fallecieron por causas derivadas directamente de las entidades integrantes del síndrome, mientras que los 32 restantes lo hicieron por causas ajenas. Las muertes por causas específicas del síndrome de MEN-1 se produjeron a una edad media más joven que cuando se debe a otras causas (47 frente 60 años), y se debieron a tumores de células de los islotes pancreáticos en 12 casos, a enfermedad ulcerosa en 6 casos, a tumor carcinoide en 6 casos y a hipercalcemia/uremia en 3 casos. La principal causa de muerte no relacionada con el síndrome de MEN-1 fueron los tumores malignos no endocrinos (47).

Los pacientes con síndrome de MEN-1 con familiares de primer grado con tumor maligno enteropancreático tienen un riesgo elevado de sufrir diseminación tumoral. La hipergastrinemia y la edad avanzada se asocian a un aumento significativo de malignización de estos tumores.

El diagnóstico precoz mediante las técnicas de **screening** bioquímico y genético, permite adelantar el tratamiento, controlando los síntomas como la hipersecreción gástrica, o enucleando tumores antes de que metastaticen, mejorando el pronóstico.

Punto clave 26

El diagnóstico precoz mediante las técnicas de **screening** bioquímico y genético, permite adelantar el tratamiento, controlando los síntomas como la hipersecreción gástrica, o enucleando tumores antes de que metastaticen, mejorando el pronóstico.

Tratamiento

Consiste en el tratamiento de las distintas entidades integrantes del síndrome, hiperparatiroidismo, tumores hipofisarios y enteropancreáticos.

El tratamiento del hiperparatiroidismo es quirúrgico y debe preceder a la cirugía de los tumores pancreáticos e intestinales, pues la hipergastrinemia suele controlarse mejor tras la normalización de los niveles de calcio y de PTH (41). La intervención qui-

rúrgica habitual consiste en la resección de tres y media de las cuatro glándulas paratiroides hiperplasiadas, dejando unos 50 mg de tejido. Esta técnica frecuentemente se acompaña de recidiva del hiperparatiroidismo, que requeriría paratiroidectomía total con implantación de fragmento de paratiroides criopreservado en el antebrazo no dominante, método que aumenta el riesgo de hipoparatiroidismo (48).

Punto clave 27

El tratamiento del hiperparatiroidismo es quirúrgico y debe preceder a la cirugía de los tumores pancreáticos e intestinales, pues la hipergastrinemia suele controlarse mejor tras la normalización de los niveles de calcio y de PTH.

Los tratamientos de elección de los principales tumores hipofisarios integrantes del síndrome de MEN-1 se relacionan en la tabla 9.

En el tratamiento de los tumores enteropancreáticos en el síndrome de MEN-1 se utiliza medicación antisecretora, análogos de la somatostatina, interferón alfa, quimioterapia y la cirugía.

Punto clave 28

En el tratamiento de los tumores enteropancreáticos en el síndrome de MEN-1 se utiliza medicación antisecretora, análogos de la somatostatina, interferón alfa, quimioterapia y la cirugía.

1. **Medicación antisecretora.** Se utilizan antagonistas de los receptores H-2, tipo cimetidina, ranitidina o famotidina, y especialmente los inhibidores de la bomba de protones que actúan a nivel de células parietales, tipo omeprazol, de mayor potencia antisecretora y de acción más prolongada que los primeros. Tienen utilidad especialmente en el síndrome de Zollinger Ellison, habiendo logrado reducir de forma importante el número de intervenciones quirúrgicas

en estos pacientes al controlar los síntomas y complicaciones. Normalmente se inicia tratamiento con Omeprazol 40 mg/día administrados por la mañana y a la semana de tratamiento lograr una secreción basal de ácido inferior a 10 mmol/h, 24 h después de la última toma de omeprazol.

2. Análogos de somatostatina. Además de inhibir la secreción de GH y de TSH, la somatostatina también lo hace de insulina, glucagón, gastrina, secretina, VIP y de la secreción de ácido gástrico, bicarbonato y enzimas pancreáticos. Como la somatostatina tiene una vida media muy corta se utilizan análogos de acción más duradera como el octreótide o la lanreótida que pueden administrarse a intervalos de 10 a 30 días, incluso una nueva formulación en forma de autogel de lanreótida puede mantener su efecto durante 56 días. Con ellos se ha conseguido disminuir y hasta normalizar los niveles de serotonina y de 5HIAA en orina en tumores carcinoides, y los de gastrina y glucagón, aunque generalmente no producen reducción del tamaño del tumor (49).

3. Interferón alfa. Se ha mostrado eficaz, produciendo mejoría de los síntomas subjetivos, de los marcadores bioquímicos y en menor número de casos del tamaño tumoral. Actúa inhibiendo la proliferación de células tumorales, induciendo genes que contribuyen a la reducción del crecimiento tumoral y ejerciendo efecto inmunorregulador estimulando las células NK (**natural killer**) y los macrófagos, mostrando también efectos angiogénicos. La combinación de interferón alfa con análogos de somatostatina mejoran la respuesta clínica y hormonal.

4. Quimioterapia. De eficacia variable según la localización primaria, el grado de extensión y de diferenciación tumoral, siendo más eficaz en tumores neuroendocrinos pancreáticos que en los tumores carcinoides metastáticos. En los primeros se ha utilizado asociación de adriamicina con estreptozotocina o con 5-fluor-uracilo, con resultados pobres y alta toxicidad, por lo que la quimioterapia suele utilizarse cuando fracasen otras alternativas terapéuticas.

5. Cirugía. La extirpación del tumor constituye el tratamiento de elección y constituye la única opción curativa, que en ocasiones plantea dificultades, ya que con frecuencia y a pesar de las técnicas diagnósticas descritas, es difícil de localizar el tumor. Éste puede ser único o bien tratarse de tumores múltiples cuya identificación requiere un examen intraoperatorio del estómago, duodeno y yeyuno, revisando los ganglios situados detrás de la cabeza del páncreas a lo largo de la cava inferior y el hígado para identificar la existencia de posibles metástasis. La localización de los tumores enteropancreáticos puede requerir la resección de amplias secciones del intestino donde asientan. A nivel del páncreas la intervención puede variar entre la enucleación de un insulinooma benigno único, y operaciones más extensas en tumores más agresivos como gastrinomas, glucagonomas o VIPomas, que podrían reiterarse en el caso de aparición de nuevos tumores, llegando a pancreatecto-

mía subtotal o completa (50). La elección de cirugía anti-úlceras consistente en vagotomía truncal y piloroplastia, o vagotomía altamente selectiva, sólo debe realizarse en casos individuales, en los que se logra mejoría de los síntomas y reducción de la medicación antisecretora. En los tumores carcinoides gástricos tipo II asociados a síndrome de Zollinger Ellison formando parte del síndrome de MEN 1 pueden tratarse con excisión endoscópica, y a veces requerir gastrectomía. Las metástasis hepáticas pueden ser intervenidas, especialmente cuando se localizan en alguno de los segmentos hepáticos, para lo que es útil la angiografía preoperatoria. Cuando las metástasis son difusas, su resección es inviable y se ha recurrido a la quimioembolización arterial hepática de las mismas, basándose en que la isquemia inducida por la embolización sensibiliza las células tumorales a la medicación citotóxica. El trasplante hepático constituye otra posible alternativa.

Punto clave 29

La extirpación del tumor constituye el tratamiento de elección y constituye la única opción curativa, que en ocasiones plantea dificultades, ya que con frecuencia y a pesar de las técnicas diagnósticas descritas, es difícil de localizar el tumor.

Correspondencia:

César Alonso Rodríguez.
Servicio de Endocrinología.
Hospital Universitario del Aire.
C/ Arturo Soria, 82.
28027 Madrid.

BIBLIOGRAFÍA

1. Leshin M. Multiple Endocrine Neoplasia. Williams Textbook of Endocrinology. 7.^a edición. 1998. p. 1274-90.
2. 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.
3. Oberg K, Skogseid B. The ultimate biochemical diagnosis of endocrine pancreatic tumors in MEN-1. *J Intern Med* 1998;243:471-6.
4. European Consortium on MEN-1: Identification of the multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN 1) gene. *Hum Molec Genet* 1997;6:1177-83.
5. Debelenko LV, Zhuang Z, Emmert-Buck MR, Chandrasekharappa SC, Manickam P, Guru SC, et al. Allelic deletions on chromosome 11q13 in multiple endocrine neoplasia type 1-associated and sporadic gastrinomas and pancreatic endocrine tumors. *Cancer Res* 1997;57:2238-43.
6. Debelenko LV, Emmert-Buck MR, Zhuang Z, Epshteyn E, Moskaluk CA, Jensen RT, et al. The multiple endocrine neoplasia type 1 gene locus is involved in the pathogenesis of type II gastric carcinoids. *Gastroenterology* 1997;113:773-81.
7. Zhuang Z, Vortmeyer AO, Pack S, Huang S, Pham TA, Wang C, et al. Somatic mutations of the MEN 1 tumor suppressor gene in sporadic gastrinomas and insulino-

- mas. *Cancer Res* 1997;57:4682-6.
8. Gyortz B, Roth J, Krýáhenmann A, de Krijger RR, Muletta-Feuer S, Rýütimann K, et al. Mutations and allelic deletions of the MEN 1 gene are associated with a subset of sporadic endocrine pancreatic and neuroendocrine tumors and not restricted to foregut neoplasms. *Am J Pathol* 1999;154:429-36.
 9. Lips CJM, Vasen HFA, Lamers CBHW. Multiple endocrine neoplasia syndromes. *Crit Rev Oncol Hematol* 1984;2:117.
 10. Skogseid B, Rastad J, Óberg K. Multiple endocrine neoplasia type 1. Clinical features and screening. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994;23:1-18.
 11. Vasen HFA, Lamers CBHW, Lips CJM. Screening for multiple endocrine neoplasia syndrome type 1. A study of 11 kindreds in the Netherlands. *Arch Intern Med* 1989;149:2717.
 12. Skogseid B, Eriksson B, Lundqvist G, Lörelíus 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.
 13. Ballard HS, Frame B, Hartsock RJ. Familial multiple endocrine adenoma-peptic ulcer complex. *Medicine* 1964;43:481.
 14. Croisier JC, Azerad E, Lubertzki J. L'adenomatose polyendocrinienne (Syndrome de Wermer). A propos d'une observation personnelle. *Revue de la littérature. Sem Hop Paris* 1971;47:494.
 15. Carty SE, Helm AK, Amico JA, Clarke MR, Foley TP, Watson CG, Mulvihill JJ. The variable penetrance and spectrum of manifestations of multiple endocrine neoplasia type 1. *Surgery* 1998;124:1106-13.
 16. Chico A, Gallart L, Mato E, Catasús L, Mayoral C, Martín-Campos J, et al. Neoplasia endocrina Múltiple tipo 1: Características clínicas y estudio genético. *Endocrinología* 1999;46:100-6.
 17. O'Dorisio TM, Christopher Ellison E, Johnson JA, Mazzaferri EL. Multiple endocrine neoplasia and gastrinoma. En: Mazzaferri EL, Saaman NA, eds. *Endocrine Tumors*. Cambridge, Massachusetts. EEUU: Blackwell Scientific Publications Inc.; 1993. p. 484-96.
 18. Shepperd JJ. The natural history of multiple endocrine neoplasia type 1. *Arch Surg* 1991;126:935-52.
 19. Ballard HS, Frame B, Hartsock RJ. Familial multiple endocrine adenoma-peptic ulcer complex. *Medicine* 1964;43:481-516.
 20. Solcia E, Capella C, Fiocca R, Sessa F, La Rosa S, Rindi G. Disorders of the endocrine system. En: Ming SC, Goldman H, eds. *Pathology of the gastrointestinal tract*. 2ª ed. Philadelphia: Williams & Wilkins; 1998. p. 295-322.
 21. Rindi G, Capella C, Solcia E. Pathobiology and classification of digestive endocrine tumors. En: Mignon M, Colombel JF, eds. *Recent advances of in the pathophysiology of inflammatory bowel disease and digestive endocrine tumors*. Montrouge: John Libbey Eurotext; 1999. p. 177-91.
 22. Solcia E, Klöppel G, Sobin LH. Histological typing of endocrine tumors. *World Health Organization International Histological Classification of Endocrine Tumors*. 2ª ed. New York: Springer; 2000.
 23. Jordan PH Jr. A personal experience with pancreatic and duodenal neuroendocrine tumors. *J Am Coll Surg* 1999;189:470-82.
 24. Kumar U, Sasi R, Suresh S, Patel A, Thangaraju M, Metracos P, et al. Subtype selective expression of the five somatostatin receptors (hSSTR 1-5) in human pancreatic islet cells: A quantitative double-label immunohistochemical analysis. *Diabetes* 1999;48:77-85.
 25. Serri O, Brazeau P, Kachra Z, Posner B. Octreotide inhibits insulin-like growth factor-1 hepatic gene expression in hypophysectomised rat: Evidence for a direct and indirect mechanism of action. *Endocrinology* 1992;130:1816-21.
 26. Zollinger RM, Ellison EH. Primary peptic ulcerations of the jejunum associated islet cell tumors of the pancreas. *Ann Surg* 1955;142:709-28.
 27. Phillips SF, Gaginella TS. Intestinal secretion as a mechanism in diarrheal disease. En: Jerzy GB, ed. *Progress in Gastroenterology*. New York: Grune and Stratton; 1977. p. 481-504.
 28. Roy PK, Venzon DJ, Shojamanesh H, Abou-Sif A, Peghini P, Doppman JL, et al. Zollinger-Ellison syndrome. Clinical presentation in 261 patients. *Medicine (Baltimore)* 2000;79:379-411.
 29. Mignon M, Cadiot G. Diagnostic and therapeutic criteria in patients with Zollinger-Ellison syndrome and multiple endocrine neoplasia type 1. *J Intern Med* 1998;243:489-94.
 30. Gagel RF. Multiple endocrine neoplasia. En: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*. 9ª ed. Philadelphia: 1998. p.1627-49.
 31. Gower WF, Fabri PJ. Endocrine neoplasms (nongastrin) of the pancreas. *Semin Surg Oncol* 1990;6:98-109.
 32. Bloom SR, Polak JM. Glucagonoma syndrome. *Am J Med* 1987;82:25-36.
 33. Feldman JM. Carcinoid tumors. En: Mazzaferri EL, Saaman NA, eds. *Endocrine tumors*. Cambridge, Massachusetts. EEUU: Blackwell Scientific Publications Inc.; 1993. p. 700-22.
 34. Kulke MH, Mayer RJ. Carcinoid tumors. *N Engl J Med* 1999;340: 858-68.
 35. Feldman JM, O'Dorisio. The role of neuropeptides and serotonin in the diagnosis of carcinoid tumors. *Am J Med* 1986(Suppl 6B);18:41-8.
 36. Eberle F, Grün R. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *Ergeb Inn Med Kinderheilkd* 1981;46:76-149.
 37. Tomassetti P, Migliori M, Caletti GC, Fusaroli P, Corinaldesi R, Guillo L. Treatment of type II gastric carcinoid tumors with somatostatin analogues. *N Engl J Med* 2000;343:551-4.
 38. Verner JV, Morrison AB. Islet cell tumor and a syndrome of refractory watery diarrhea and hypokalemia. *Am J Med* 1958;25:375-80.
 39. Jensen RT. Pancreatic endocrine tumors. *Ann Oncol* 1999;1(Suppl 4):170-6.
 40. Mignon M. Natural history of neuroendocrine enteropancreatic tumors. *Digestion* 2000;62(Suppl 1):51-8.
 41. Corleto VD, Minisola S, Moretti A, Damiani C, Grossi C, Ciardi S, et al. Prevalence and causes of hypergastrinemia in primary hyperparathyroidism: A prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4554-8.
 42. Larsson C, Nordenskjöld M. Family screening in multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *Ann Med* 1994;26:191-8.
 43. Eriksson B, Arnberg H, Lindgren PG, Lörelíus LE, Magnusson A, Lundqvist G, et al. Neuroendocrine pancreatic tumors: Clinical presentation, biochemical and histopathological findings in 84 patients. *J Intern Med* 1990;228:103-13.
 44. Wiedenmann B, Jensen RT, Mignon M, Modlin CI, Skogseid B, Doherty G, Óberg K. Preoperative diagno-