

# NEOPLASIAS ENDÓCRINAS MÚLTIPLAS

JOANA GUIMARÃES

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Hospitais da Universidade de Coimbra. Coimbra

## RESUMO

O conhecimento da genética tem evoluído de forma surpreendente nos últimos anos e condicionou importantes alterações na abordagem a doenças hereditárias. As neoplasias endócrinas múltiplas MEN (*Multiple Endocrine Neoplasia*) caracterizam-se pela ocorrência de dois ou mais tumores benignos ou malignos, envolvendo glândulas endócrinas e são reconhecidas duas formas principais: MEN 1 e MEN 2. Estas neoplasias são herdadas como síndromas autossómicas dominantes. Apresenta-se uma revisão da clínica, do diagnóstico e do tratamento das MEN1 e MEN2 e indicações para estudo genético.

## SUMMARY

### MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASIA

The knowledge of genetics has increased in recent years and has led to important changes in management of hereditary diseases. Multiple endocrine neoplasia is characterized by the occurrence of benign or malign tumours involving two or more endocrine glands and two major forms are recognized: MEN1 and MEN2. All these forms of MEN are inherited as autosomal dominant syndromes. In this article we briefly review the clinic, diagnosis and treatment for the MEN1 and MEN2 and the indications for genetic testing.

## INTRODUÇÃO

O conhecimento da biologia celular e molecular teve uma evolução surpreendente nos últimos anos, com implicações preponderantes na abordagem diagnóstica e terapêutica das doenças hereditárias, nomeadamente na área da Endocrinologia.

As neoplasias endócrinas múltiplas (MEN) são um dos exemplos de tal avanço. O rastreio genético das mutações responsáveis, permitiu a identificação de portadores em idades jovens, sem manifestações da doença. O diagnóstico e a intervenção terapêutica precoces, a nível do doente e família, permitiram a redução da morbilidade e mortalidade subjacentes<sup>1</sup>.

Estas síndromas são caracterizadas pela presença de mutações nas células germinais, transformando as células endócrinas em células neoplásicas, quer pela perda de genes de supressão tumoral (como no caso da MEN1), quer pela presença de proto-oncogenes (na MEN2)<sup>2</sup>.

As MEN caracterizam-se pela ocorrência de tumores benignos ou malignos, envolvendo duas ou mais glândulas endócrinas, existindo dois grandes tipos: MEN1 e MEN2. A MEN1 associa tumores nas paratiróides, no pâncreas endócrino e na hipófise anterior. A de tipo 2, subdivide-se em tipo 2A e tipo 2B e caracteriza-se pela presença de carcinoma medular da tiróide (CMT), feocromocitoma e hiperparatiroidismo (na 2A)<sup>3</sup>. Apesar destes síndromas ocorrerem como entidades distintas, alguns doentes desenvolvem tumores associados aos dois tipos de MEN.

### NEOPLASIA ENDÓCRINA MÚLTIPLA 1 (MEN1)

Também denominada de Síndrome Wermer, a MEN1 consiste numa combinação de tumores a nível das paratiróides, do pâncreas endócrino e da hipófise anterior. Existem outras manifestações, não tão comuns, mas podem fazer parte do quadro, tais como: tumores adrenocorticais, carcinóides, angiofibromas faciais, colagenomas e lipomas (quadro I)<sup>4</sup>.

O diagnóstico de MEN1 requer a presença de duas das três manifestações mais comuns. O de MEN1 familiar requer a existência de um caso de MEN1 e a presença de pelo menos uma das três manifestações mais frequentes, num familiar em primeiro grau. Podem existir casos atípicos, como membros de uma família com uma ou mais manifestações menos comuns<sup>5</sup>. Quando não existe história familiar, estamos perante um caso de MEN1 *esporádico*, que resultou de uma mutação *de novo*.

Existem algumas variantes conhecidas, nomeadamen-

Quadro I

Manifestações da MEN1 e Penetrância aos 40 anos (%)	
Hiperparatiroidismo(90%)	Tumores hipofisários
Angiofibroma facial (85%)	Prolactinoma (25%)
Colagenomas (70%)	Não funcionante (10%)
Tumor enteropancreático	GH+PRL ou GH (5%)
Gastrinoma (40%)	ACTH (2%)
Insulinoma (10%)	Carcinóide
Não funcionante (20%)	Tímico (2%)
Outros (2%)	Brônquico (2%)
Tumores adrenocorticais (25%)	
Lipoma (30%)	
Adaptado <sup>5</sup>	

te a de *Burin*, que associa prolactinomas, carcinóides e hiperparatiroidismo (HPT), mas raramente tumores pancreáticos. O hiperparatiroidismo primário isolado familiar caracteriza-se por HPT, na ausência de tumores pancreáticos e hipofisários, muitas vezes resultante de mutações no gene *MEN1*<sup>5</sup>.

A MEN1 é rara, com uma incidência aproximadamente de 0,25%<sup>6</sup>. Entre os casos de HPT primário, a MEN1 tem uma incidência de 1-18%<sup>7</sup>, nos gastrinomas de 16-38%<sup>8</sup>, e é inferior a 3% nos casos de tumores hipofisários<sup>9</sup>. Atinge todas as faixas etárias, particularmente dos 5 aos 81 anos e as manifestações clínicas desenvolvem-se, em 80% dos casos, aos 50 anos<sup>4</sup>.

As manifestações clínicas estão relacionadas com o órgão afectado e resultam do tamanho do tumor (efeito massa), da produção hormonal e do potencial de malignidade. Os aspectos clínico-patológicos dos tumores são semelhantes aos das formas esporádicas, mas existem algumas características particulares, tais como a multiplicidade (no mesmo órgão ou em órgãos diferentes), a idade de aparecimento mais precoce e o potencial maligno<sup>10</sup>.

É um síndrome autossómica dominante, com penetrância quase completa, cujo gene está localizado no cromossoma 11 (11q13). Já foram identificadas mais de 300 mutações, de diversos tipos e dispersas na região codificadora, não existindo uma correlação entre genótipo e fenótipo<sup>3</sup>. Na maior parte dos casos existe uma considerável heterogeneidade interfamiliar e uma penetrância variável, mas na mesma família, tende a existir uma maior homogeneidade<sup>11</sup>. No entanto, gémeos monozigotos podem ter fenótipos diferentes, o que mostra que a expressão da doença depende da interacção entre factores ge-

néticos e ambientais. Todas estas limitações tornam difícil o diagnóstico genético. A identificação das mutações no gene *MEN1* é possível em 75-77% dos casos, e o diagnóstico baseia-se em critérios clínicos, quando as mutações não são conhecidas<sup>1</sup>.

### **Clínica, Diagnóstico e Tratamento**

O HPT primário é a manifestação mais comum e precoce, com uma incidência de 80-100%, aos 40 anos<sup>10</sup>. Geralmente são assintomáticos, mas podem apresentar nefrolitíase, úlceras pépticas e osteíte fibrosa quística. O rastreio bioquímico, faz-se pela determinação do cálcio sérico (de preferência ionizado) e hormona paratiroideia (PTHrP). A ecografia pré operatória e o cintigrama com Tc99m-sestamibi, isolados ou em combinação, também podem ser úteis. Geralmente nos doentes MEN1, as três ou mesmo as quatro paratiróides estão afectadas, pelo que é recomendada uma abordagem cirúrgica invasiva. A técnica mais usada é a paratiroidectomia subtotal com timectomia ou a paratiroidectomia total com autotransplante de tecido paratiroideu no antebraço. Quanto à melhor altura para a intervenção cirúrgica, ainda não existe um consenso<sup>5</sup>.

O rastreio dos tumores enteropancreáticos baseia-se na determinação da glicemia em jejum, gastrina, insulina, proinsulina e cromogranina A séricas<sup>12</sup>. Quando estes doseamentos estiverem alterados, deverão ser repetidos e a investigação poderá incluir a prova de jejum prolongado e o teste de estimulação com secretina<sup>13</sup>. No entanto, deverá realizar-se uma tomografia axial computadorizada (TAC) ou ressonância magnética (RM) e, eventualmente, uma ecografia endoscópica, para confirmação.

O tumor gastroenteropancreático neuroendócrino mais comum é o gastrinoma (em 50% dos doentes aos 50 anos)<sup>14</sup>, frequentemente pequeno (inferior a 0,5 cm), múltiplo, metastático e localizado no duodeno<sup>5</sup>. O diagnóstico baseia-se na combinação de níveis elevados de gastrina e ácido gástrico<sup>15</sup>. O tratamento consiste em inibidores da bomba de prótons e antagonistas do receptor da histamina H2. A cirurgia tem um papel limitado, dada a natureza agressiva e invasiva destes tumores na MEN1.

Os insulinomas ocorrem em 10-35% dos casos e em 10% associados a gastrinomas<sup>4</sup>. Os doentes desenvolvem sintomas de hipoglicémia após o jejum ou exercício que resolvem com a ingestão de hidratos de carbono. O diagnóstico baseia-se na combinação de hipoglicémia e valores de insulinémia elevados (bem como de peptideo C e proinsulina). O tratamento cirúrgico é o mais indicado, mas pode não ser possível, porque estes tumores são frequentemente múltiplos e pequenos.

No caso de tumores não funcionantes, alguns grupos defendem a cirurgia quando o tumor é superior a 3 cm ou quando evidenciam crescimento, enquanto outros a recomendam nos tumores com tamanho superior a 1 cm<sup>5</sup>.

Os tumores da hipófise anterior constituem a manifestação inicial em 25% dos casos esporádicos e <10% nos familiares. A sua prevalência varia entre 10 e 60%<sup>16</sup>. O mais comum é o prolactinoma (10-50%), seguido do somatotrofinoma (produtor de GH) e em número significativo são não funcionantes<sup>17</sup>. Quanto ao rastreio deste tipo de tumores, a determinação dos valores de prolactina, IGF1 e as técnicas imagiológicas (RM) são suficientes<sup>5</sup>. O tratamento varia consoante o tipo de tumor e é idêntico ao dos tumores esporádicos (médico, cirurgia e/ou radioterapia).

Como já foi referido, existem outras manifestações possíveis, tal como tumores adrenocorticais (geralmente bilaterais e não funcionantes), lipomas cutâneos e viscerais, carcinóides (os brônquicos são mais frequentes na mulher e os tímicos no homem)<sup>5</sup>, etc.

### **Genética**

O gene *MEN1* está localizado no cromossoma 11 (11q13), e consiste em 10 exões. Codifica uma proteína (67Kd), denominada *menin*, localizada no núcleo<sup>18</sup>. Esta proteína interage com o factor de transcrição Jun D (inibidor do crescimento celular), Smad3 (inibindo a via de sinalização TGF $\beta$ ), mm23, proteínas da via NK-Kb e com Pem<sup>2</sup>. Estas alterações parecem resultar num estímulo à proliferação celular e o gene *MEN1* parece funcionar como um gene de supressão tumoral.

O desenvolvimento tumoral na MEN1 obedece aos princípios de Kudson (hipótese *two hit*) ou seja, os indivíduos com MEN1 familiar herdaram um alelo inativo e a tumorigénese ocorre após a inactivação do outro alelo<sup>5,10,11</sup>. Aproximadamente 10 a 30% das mutações não são conhecidas, talvez porque ocorram noutras regiões do gene (não codificadoras), não existem *hot spots* como no gene *RET* ou devido a limitações das técnicas utilizadas nestes estudos genéticos<sup>10</sup>.

### **Indicações para o estudo genético**

Na maioria dos casos, a MEN1 é familiar, mas ocasionalmente pode ocorrer na ausência de história familiar, sendo por vezes difícil o diagnóstico diferencial. Apesar de rara, o diagnóstico de MEN1 num doente, tem implicações importantes, porque os parentes em primeiro grau têm um risco de 50% de a desenvolver. Existem algumas limitações na realização do estudo genético, já referidas, pelo que as indicações para a sua realização não são tão precisas como na MEN2.

O estudo genético está indicado nas seguintes situações: para confirmação do diagnóstico clínico ou apresentação atípica; identificação de familiares numa fase pré sintomática; na interrupção do rastreio clínico em familiares com estudo genético negativo<sup>1</sup>. Assim, devem ser submetidos a estudo genético os doentes com o diagnóstico clínico ou suspeita de MEN1, os parentes em primeiro grau de doentes com MEN1 em fase pré sintomática e nos familiares que exibam sinais ou sintomas<sup>1,5</sup> (ver quadro II).

Quadro II

### Indicações para estudo genético na MEN1

Doente com o diagnóstico de MEN1  
 Suspeita de MEN1  
 Apresentação atípica de MEN1  
 Nos familiares: Sinais e sintomas de MEN1  
 Todos os parentes em 1.º grau

### Rastreio Clínico

Dada a falta de consenso relativamente à intervenção profiláctica e na impossibilidade de prever a evolução clínica, a importância do rastreio bioquímico pré sintomático é controverso, bem como a idade em que deverá ser realizado. Geralmente é efectuado na adolescência ou adulto jovem, porque é a idade de aparecimento das primeiras manifestações<sup>19</sup>.

O rastreio periódico dos tumores associados a MEN1, em portadores da mutação do gene *MEN1* e suspeitos (mas sem mutação identificável), parece ser uma abordagem razoável, no sentido da detecção precoce<sup>5</sup>. A prevalência de doença aos cinco anos é quase nula, aos 20 anos é de 50% e aos 40 anos de 95%<sup>5,10</sup>, pelo que se deve iniciar o rastreio aos cinco anos de idade. Este deve incluir a pesquisa de sinais e sintomas característicos, análise bioquímica anual (glicémia jejum, cálcio, prolactina, IGF-1, gastrina, insulina, proinsulina, glucagon e cromogranina A) e o estudo imagiológico (a cada 3-5 anos)<sup>10</sup>.

### NEOPLASIA ENDÓCRINA MÚLTIPLA 2 (MEN2)

A MEN2 pode ser subdividida em dois subtipos independentes: MEN2A e MEN2B. Em 75% dos casos existe uma tríade característica de tumores que se designa por MEN2A ou Síndrome de Sipple: carcinoma medular da tiróide (CMT) (em 90%) que geralmente é a primeira manifestação, feocromocitoma (em 50%) e tumores da

paratiróide (em 20 a 30%)<sup>20</sup>. Existem variantes: MEN2A com Doença de Hirschprung e MEN2A com amiloidose cutânea<sup>21,22</sup>. A MEN 2B caracteriza-se por carcinoma medular da tiróide agressivo, feocromocitoma e neuromas mucosos, mas não existem tumores das paratiróides<sup>23,24</sup>. No carcinoma medular da tiróide familiar (CMTF), o tumor da tiróide é a única manifestação e o diagnóstico requer mais de dez portadores na família e múltiplos portadores com mais de 50 anos<sup>5</sup>.

A MEN2 é uma doença autossómica dominante, cujo gene responsável por todas as variantes, está localizado no cromossoma 10 (10cn-10q11.2), designa-se por gene *RET* e codifica um receptor com actividade tirosina cinase<sup>3</sup>. Já foram identificadas as mutações específicas de cada variante e o estudo genético tem sido usado na abordagem destes doentes e família. A maioria das mutações está localizada nos exões 10,11, 13, 14, 15 e 16 e existe uma correlação entre genótipo e fenótipo<sup>25</sup>. Sendo assim, o diagnóstico de MEN2 é geralmente genético e não baseado em critérios clínicos.

Vinte e cinco por cento dos CMT desenvolvem-se como parte integrante de um MEN2, sendo os restantes esporádicos.

### Clínica

O CMT é a manifestação mais comum na MEN2 e é determinante do prognóstico. É um tumor raro, produtor de calcitonina, cuja lesão precursora é a hiperplasia das células C multifocal. É um tumor agressivo, que pode metastizar a nível dos gânglios linfáticos ou à distância no pulmão, fígado ou osso. A agressividade do tumor correlaciona-se com a mutação no gene *RET*<sup>26</sup>. A calcitonina é um excelente marcador e o valor sérico (basal ou estimulado com pentagastrina e/ou cálcio) está elevado no CMT. Actualmente a determinação da calcitonina assume um papel de maior relevância no seguimento pós-operatório, porque indica doença persistente ou recorrente quando elevado, já que dispomos do estudo genético para diagnóstico<sup>27</sup>.

O tratamento destes tumores é cirúrgico e deverá ser realizado o mais precocemente possível. O doente deve ser submetido a tiroidectomia total com dissecação dos gânglios linfáticos da cadeia central, mas se existir evidência de envolvimento de gânglios da cadeia lateral, a extensão da cirurgia deve ser alargada<sup>28,29</sup>. A quimioterapia não é eficaz na doença metastática e os CMT não são sensíveis a radioterapia<sup>30,31</sup>.

O feocromocitoma pode ser uni ou bilateral e raramente é maligno. O diagnóstico é baseado na clínica de hipertensão arterial, associado a cefaleias, palpitações e rubor

facial. O rastreio inclui o doseamento de metanefrinas plasmáticas e de catecolaminas ou metanefrinas na urina das 24 horas e exames imagiológicos (TAC ou RM e o cintigrama com MIBG, pré-operatoriamente). A terapêutica é cirúrgica (laparoscópica ou aberta), precedida de farmacoterapia (bloqueio  $\alpha$ adrenérgico com ou sem bloqueio  $\beta$ adrenérgico e/ou  $\alpha$ metiltirosina)<sup>32</sup>. Quando está presente, deve ser o primeiro tumor a ser tratado cirurgicamente.

O hiperparatiroidismo primário (HPT) ocorre em 20-30% e é mais frequente nas mutações do codão 634. Habitualmente é assintomático e as indicações operatórias são semelhantes ao HPT primário esporádico (e já descritas para a MEN1)<sup>5</sup>.

Quando o diagnóstico de CMT dependia da identificação de um nódulo da tiróide, a mortalidade era de 15-20%<sup>26</sup>. O diagnóstico precoce e a tireoidectomia profiláctica, reduziram a mortalidade por CMT para valores inferiores a 5%<sup>20</sup>, bem como a morte súbita por feocromocitoma<sup>33</sup>. No futuro acredita-se que, com o advento do estudo genético, a mortalidade seja ainda mais reduzida. A morbidade e mortalidade são mais severas e precoces na MEN2B do que na MEN2A. O quadro III representa as possíveis manifestações clínicas da MEN2.

Quadro III

Manifestações da MEN2	%
<b>MEN2A</b>	
Carcinoma medular da tiróide	90
Feocromocitoma	50
Hiperparatiroidismo	20-30
<b>MEN2B</b>	
Carcinoma medular da tiróide	100
Feocromocitoma	50
Ganglioneuromatose intestinal e Neuromas mucosos	>98
<i>Habitus marfanóide</i>	>95

Adaptado de Williams Textbook of Endocrinology 10<sup>th</sup> Edition 2003

### Genética

O gene responsável pelas três variantes da MEN2 foi identificado no cromossoma 10 (10cn-10q11.2), correspondente ao protooncogene *RET* que codifica um receptor com actividade tirosina cinase, com domínio extracelular caderina e cisteína e um domínio intracelular tirosina cinase<sup>34,35</sup>. A importância clínica do *RET* nas doenças humanas foi pela primeira vez reconhecida no carcinoma papilar da tiróide, seguido da MEN2, tumores esporádicos da MEN2 e na D. Hirschsprung<sup>36</sup>.

Foram identificadas mutações específicas para cada uma das variantes da MEN2<sup>34</sup>. Em 95% dos doentes com MEN2A, existem mutações no domínio extracelular e em 85% destas, mutações no codão 634 (cis-arg)<sup>35</sup>.

### Indicações para o estudo genético

O síndrome MEN2 é um dos exemplos em que o estudo genético interfere de forma clara na intervenção clínica. O rastreio é efectuado através do estudo das mutações do gene *RET*, e não no resultado da calcitonina<sup>37</sup>. A tireoidectomia profiláctica baseada no estudo genético justifica-se, porque a detecção e intervenção precoces podem alterar a evolução do CMT, na maior parte dos casos a tireoidectomia é bem tolerada, os doseamentos de calcitonina têm alguns falsos positivos (5-10%) e o teste das mutações *RET* tem poucos falsos negativos e positivos e uma maior percentagem de verdadeiros positivos.

Em cerca de 95% dos casos MEN2 identifica-se uma mutação no gene *RET* e a quantidade de mutações associadas (envolvendo os exões 10,11,13,14,15 e 16) são em número limitado. Estes exões são estudados de forma rotineira e se forem negativos, os restantes 15 são posteriormente sequenciados<sup>38</sup>. Se o resultado se mantiver negativo e a suspeita for grande, poderão ser considerados estudos de ligação génica. Sempre que há suspeita clínica de MEN2B, independentemente da história familiar (50% resulta de mutações *de novo*), deve ser efectuado um estudo genético.

O CMT é uma forma rara de cancro da tiróide (5-10%) e resulta de uma mutação germinal *RET* em 20-30% dos casos<sup>39</sup> e nos casos aparentemente esporádicos, 1-7% é positivo para mutações nesse gene<sup>40</sup>. Sendo assim, todos os casos de CMT devem ser testados para estas mutações.

Estes estudos também estão indicados em alguns doentes com feocromocitoma. Estes tumores adrenais, aparentemente esporádicos, têm uma etiologia hereditária em 5-15%<sup>41</sup>, pelo que é conveniente a análise dos genes *RET*, *VHL* e *NF1*.

Quadro IV

### Indicações para o estudo genético na MEN2

No Carcinoma medular da tiróide

Na D. Hirschsprung

Feocromocitoma bilateral ou diagnosticado antes dos 18 anos

Sinais ou sintomas sugestivos de MEN2B

Nos familiares de 1º grau:

No caso MEN2A e CMT familiar: todos e antes 5 anos

No MEN2B: todos e durante o 1º ano de vida

Nos casos de HPT esporádico, na ausência de suspeita clínica de MEN2, não está indicado o estudo genético do RET, porque mesmo nos casos com história familiar ou doença multiglandular, são mais comuns outras síndromes hereditárias<sup>5</sup>.

### Implicações terapêuticas do estudo genético

O codão do gene *RET* que se encontra mutado é específico das variantes da MEN2 e correlaciona-se com a agressividade do CMT. Existe uma classificação com base no risco de CMT, de acordo com a mutação específica<sup>5</sup>:

**1. Alto Risco** MEN2B e/ou mutação no codão 883, 918 ou 922; devem ser submetidos a tireoidectomia nos primeiros seis meses de vida, incluindo dissecação dos gânglios linfáticos da cadeia central.

**2. Risco Intermédio:** mutações nos codões 611, 618, 620 ou 634; tireoidectomia total antes dos cinco anos; não existe consenso quanto à dissecação ganglionar (os cirurgões são de um modo geral a favor, devido ao risco de uma segunda intervenção cirúrgica)

**3. Baixo Risco:** mutações nos codões 609, 768, 791, 804 e 891. Também devem ser submetidos a tireoidectomia total. Alguns advogam que seja realizada antes dos cinco anos e outros defendem-na aos dez anos.

### Rastreio dos Tumores Associados a MEN2

O rastreio de feocromocitoma e hiperparatiroidismo deve iniciar-se na altura da tireoidectomia ou aos 5-7 anos e deve ser anual. Quando o risco é baixo, poderá ser iniciado mais tarde e menos frequentemente. Os métodos imagiológicos estão indicados a cada 3-5 anos, após os 15 anos de idade, quando os doseamentos bioquímicos são normais<sup>5</sup>.

## OUTROS TUMORES ENDÓCRINOS MÚLTIPLOS

### Síndrome Von Hippel Lindau

A Síndrome Von Hippel Lindau (VHL) é uma doença autossómica dominante que afecta cerca de um em cada 40.000 recém nascidos<sup>42</sup>. O fenótipo é variável, mas caracteriza-se pela presença de hemangioblastomas na retina (localização mais frequente) ou no Sistema Nervoso Central (SNC). O diagnóstico clínico baseia-se na presença de história familiar e um dos factores seguintes: angioma da retina, hemangioma do SNC ou lesão visceral (carcinoma células renais, feocromocitoma, quistos renais ou pancreáticos ou tumor do pâncreas endócrino)<sup>42</sup>.

Pode ser subdividido em dois subtipos principais: tipo 1 ou tipo 2, consoante a ausência ou presença de feocromocitoma, respectivamente. O tipo 2 pode ser subdividido em três tipos:

- tipo 2A, na ausência de carcinoma renal;
- 2B quando esse tumor está presente
- e no tipo 2C, em que a única manifestação é o feocromocitoma<sup>1</sup>.

O gene responsável localiza-se no cromossoma 3p25 e existe uma relação entre o genótipo e fenótipo. Hoje em dia o diagnóstico baseia-se no estudo genético.

### Neurofibromatose Tipo 1

A neurofibromatose tipo 1, doença autossómica dominante, caracteriza-se pela presença de lesões cutâneas, incluindo as manchas café-com-leite e neurofibromas subcutâneos. No entanto, existem diversas neoplasias endócrinas que podem estar presentes, tais como o feocromocitoma, o hiperparatiroidismo, carcinoma medular da tiróide e tumores carcinóides produtores de somatostatina. O gene responsável localiza-se no cromossoma 17q11.2<sup>43</sup>.

### Complexo Carney

O complexo de Carney representa também uma doença autossómica dominante, que associa diversos tumores cardíacos, endócrinos, cutâneos, do sistema nervoso e lesões cutâneas variadas. A nível endocrinológico, os tumores envolvidos consistem na hiperplasia micronodular pigmentada ou carcinoma adrenocorticais, carcinoma folicular da tiróide, adenomas hipofisários ou de células de Sertoli no testículo. O gene responsável pode estar localizado no cromossoma 17q22-24 ou no 2p16, não condicionando diferenças no fenótipo<sup>44</sup>.

## BIBLIOGRAFIA

1. SHAPIRO SE, COTE CG, LEE JE et al: The role of genetics in the surgical management of familial endocrinopathy syndromes. *J Am Coll Surg* 2003;197(5):818-831
2. MARSH DJ, ZORI TR: Genetic insights into familial cancers – update and recent discoveries. *Cancer Letters* 2002;181:125-164
3. THAKKER RV: Multiple endocrine neoplasia. *Horm Res* 2001;56(suppl 1):67-72
4. THAKKER RV: Multiple endocrine neoplasia type 1. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000;29(3):541-561
5. BRANDI ML, GAGEL RF, ANGELI A et al: Consensus – Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(12):5658-5671
6. BERDJIS CC: Pluriglandular syndrome. II. Multiple adenomas in man: a report of five cases and a review of the literature. *Oncol* 1962;15:288-311
7. BRANDI ML, MARX SJ, AUBACH GD et al: Familial multi-

- ple endocrine neoplasia type 1: a new look at pathophysiology. *Endocr Rev* 1987;8:391-412
8. BARDRAM L, STAGE JG: Frequency of endocrine disorders in patients with Zollinger-Ellison syndrome: a collective surgical experience. *Scand J Gastroenterol* 1985;20:211-145
  9. CORBETTA S, PIZZOCARO A, PERACCHI M et al: Multiple endocrine neoplasia type 1 in patients with recognized pituitary tumors of different types. *Clin Endocrinol* 1997;47:507-512
  10. SCHUSSHEIM DH, SKARULIS MC, SUNITA KA et al: Multiple endocrine neoplasia type 1: new clinical and basic findings. *Trends in Endocrinol & Metabol* 2001;12(4):173-178
  11. GUO SS, SAWICKI MP: Molecular and genetic mechanisms of tumorigenesis in multiple endocrine neoplasia type-1. *Mol Endocrinol* 2001;15(10):1653-1664.
  12. SKOGSEID B: Plasma chromogranin A in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2712-2717
  13. OBERG K: Preoperative diagnosis and surgical management of neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors: general recommendations by a consensus workshop. *World J Surg* 1998;22:309-318
  14. MARX SJ et al: Multiple endocrine neoplasia type 1: clinical and genetic features of the hereditary endocrine neoplasias. *Recent Prog Horm Res* 1999;54:397-438
  15. YU F, VENZON D, SERRANO J et al: Prospective study of the clinical course, prognostic factors, causes of death, and survival in patients with longstanding Zollinger Ellison syndrome. *J Clin Oncol* 1999;17:615-630
  16. CARTY SE, HELM AK, AMICO JÁ et al: The variable penetrance and spectrum of manifestations of multiple endocrine neoplasia type 1. *Surgery* 1998;124:1106-1114
  17. BRANDI ML et al: Familial multiple endocrine neoplasia type 1: a new look at pathophysiology. *Endocr Rev* 1987;8:391-405.
  18. GURU SC, GOLDSMITH PK, BURNS AL et al: Chandrasekharappa, Menin, the product of the MEN1 gene, is a nuclear protein. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 95, 1998:1630-1634.
  19. GLASOCK JM, CARTY SE: Multiple endocrine neoplasia type 1: fresh perspectives on clinical features and penetrance. *Surg Oncol* 2002;11:143-150
  20. GAGEL RF, TASHJIAN AH, CUMMINGS T et al: The clinical outcome of prospective screening for multiple endocrine neoplasia type 2a: an 18-year experience. *N Engl J Med* 1988;318:478-484
  21. VERDY M, WEBER AM, ROY CC et al: Hirschsprung's disease in a family with multiple endocrine neoplasia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1982;1:603-607
  22. GAGEL RF, LEVY ML, DONOVAN DT et al: Multiple endocrine neoplasia type 2A associated with cutaneous lichen amyloidosis. *Ann Intern Med* 1989;111:802-806
  23. WILLIAMS ED, POLLOCK DJ: Multiple mucosal neuromata with endocrine tumours: a syndrome allied to Von Recklinghausen's disease. *J Pathol Bacteriol* 1966;91:71-80
  24. CARNEY JÁ, GO VL, SIZEMORE GW et al: Alimentary tract ganglioneuromatosis. A major component of the syndrome of multiple endocrine neoplasia, type 2b. *N Engl J Med* 1976;295:1287-1291
  25. NICCOLI-SIRE P, MURAT A, ROHMER V et al: Familial medullary thyroid carcinoma with non cystein ret mutations: phenotype-genotype relationship in a large series of patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3746-3753
  26. KAKUDO K, CARNEY JÁ, SIZEMORE GW: Medullary carcinoma of thyroid. Biologic behavior of the sporadic and familial neoplasm. *Cancer* 1985;55:2818-2821
  27. COHEN R, CAMPOS JM, SALAUN C et al: Preoperative calcitonin levels are predictive of tumor size and postoperative calcitonin normalization in medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:919-922
  28. NICCOLI-SIRE P, MURAT A, BAUDIN E et al: The French calcitonin tumours study group. Early or prophylactic thyroidectomy in MEN2/FMTC gene carriers: results in 71 thyroidectomized patients. *Eur J Endocrinol* 1999;141:468-474
  29. GIMM O, DRALLE H: Reoperation in metastasizing medullary thyroid carcinoma: is a tumor stage-oriented approach justified? *Surgery* 1997;122:1124-1130
  30. WU LT, AVERBUCH SD, BALL DW et al: Treatment of advanced medullary thyroid carcinoma with a combination of cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine. *Cancer* 1994;73:432-436
  31. BRIERLEY J, TSANG R, SIMPSON WJ et al: Medullary thyroid cancer: analyses of survival and prognostic factors and the role of radiation therapy in local control. *Thyroid* 1996;6:305-310.
  32. FRANK-RAUE K, KRATT T, HOPNER W et al: Diagnosis and management of pheochromocytomas in patients with multiple endocrine neoplasia type 2: relevance of specific mutations in the RET protooncogene. *Eur J Endocrinol* 1996;135:222-225
  33. MELVIN KEW, TASHJIAN AH, MILLER HH: Studies in familial (medullary) thyroid carcinoma. *Recent Prog Horm Res* 1972;28:399-409
  34. ENG C: The RET protooncogene in multiple endocrine neoplasia type 2 and Hirschsprung disease. *N Engl J Med* 1996;335:943-951
  35. HANSFORD JR, MULLIGAN LM: Multiple endocrine neoplasia type 2 and RET: from neoplasia to neurogenesis. *J Med Genet* 2000;37:817-827
  36. JHIANG SM: The RET proto-oncogene in human cancers. *Oncogene* 2000;19:5590-5597
  37. LIPS CJM: Clinical management of the multiple endocrine neoplasia syndromes: results of a computerized opinion poll at the Sixth International Workshop on Multiple Neoplasia and Von Hippel Lindau disease. *J Intern Med* 1998;243:589-594
  38. BERNDT I, REUTER M, SALLER B et al: A new hot spot for mutations in the ret protooncogene causing familial medullary thyroid carcinoma and multiple endocrine neoplasia type 2A. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:770-774
  39. BACHELOT A, LOMBARDO F, BAUDIN E et al: Inheritable forms of medullary thyroid carcinoma. *Biochimie* 2002;84:61-66
  40. ENG C, MULLIGAN LM, SMITH DP et al: Low frequency of germline mutations in the RET proto-oncogene in patients with apparently sporadic medullary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol* 1995;43:123-127
  41. PONDER BAJ: Multiple endocrine neoplasia type 2. In: Scriver CR Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*, 8<sup>th</sup> Ed. New York:

McGraw Hill 2001;931-942

42. SINGH AD, SHIELDS CL, SHIELDS JÁ: Von Hippel Lindau Disease. *Surv Ophtalmol* 2001;46:117-142

43. CANTOR AM, RIGBY CC, BECK PR et al: Neurofibromatose, phaechromocytoma ans somatostatinoma.

*Br Med J* 1982;285:1618-1619.

44. STRATAKIS CA, KIRSCHNER LS, CARNEY JA: Clinical and Molecular Features of the Carney Complex: Diagnostic Criteria and Recommendations for patient evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4041-4046



*Hospitais da Universidade de Coimbra*