

# Neoplasias Endócrinas Múltiplas

## *Multiple Endocrine Neoplasia*

Ana Oliveira Hoff\*

### Resumo

As síndromes de neoplasias endócrinas múltiplas incluem as neoplasias endócrinas múltiplas tipo 1 (MEN1) e 2 (MEN2), a síndrome de von Hippel-Lindau, neurofibromatose tipo 1 e o complexo de Carney. Estas são síndromes complexas, autossômicas dominantes e de alta penetrância genética. Com o avanço da pesquisa científica nos últimos 15 anos se fez possível determinar os genes responsáveis por estas síndromes. Este conhecimento científico não só revolucionou a conduta terapêutica destes pacientes, mas também tem gerado conhecimentos fundamentais sobre a função fisiológica de cada gene e as consequências de quando estes estão mutados. Esta revisão se resume a descrição das síndromes MEN1 e MEN2 com foco nas manifestações clínicas, diagnóstico, tratamento, e o impacto que a análise mutacional dos genes responsáveis por estas síndromes resultou na conduta clínica de cada paciente e de seus familiares.

### Palavras-chave

MEN1, MEN2, MENIN, RET proto-oncogene, mutação, carcinoma medular de tireóide, hiperparatiroidismo, tumores de ilhotas pancreáticas, feocromocitoma

### Abstract

The multiple neoplastic syndromes include the type 1 multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) and (MEN2) the von Hippel-Lindau syndrome, neurofibromatosis type 1 and the Carney complex. These are complex syndromes, autosomic, dominant and with high genetic penetrance. The advances in scientific research in the last 15 years turned possible to determine the genes responsible for those syndromes. This scientific knowledge not only has made radical changes in the therapeutic approach of these patients, but also has generated basic knowledge about function of each gene and the consequences of its mutation. In this review, MEN1 and MEN2 syndromes are described, focusing the clinical manifestation, diagnosis, treatment, and the impact of the mutational analysis of the responsible genes in the clinical approach of these patients end their relatives.

### Key Words

MEN1, MEN2, MENIN, RET proto-oncogene, mutation, tyroid medular, carcinoma, hyperparatyroidism, pancreatic tumors, feocromocitoma

## INTRODUÇÃO

As neoplasias endócrinas múltiplas são síndromes complexas, genéticas, transmitidas de forma autossômica dominante. Estas síndromes incluem as neoplasias endócrinas múltiplas tipo 1 e 2, a síndrome de von Hippel Lindau, a neurofibromatose tipo 1, e o complexo de Carney (Tabela 1). Serão discutidas nesta revisão somente as neoplasias endócrinas múltiplas tipo 1 e 2. A neoplasia endócrina tipo 1 (MEN1) é caracterizada pelo envolvimento tumoral ou hiperplástico das glândulas paratiróides,

das ilhotas pancreáticas de langerhans e hipófise. A neoplasia endócrina tipo 2 (MEN2) inclui o envolvimento das glândulas tireóide, supra-renais e paratiróides. MEN2 é subclassificada em 2A (carcinoma medular da tireóide, feocromocitoma e hiperparatiroidismo), 2B (carcinoma medular da tireóide, feocromocitoma, neuromas das mucosas e características marfanóides), e, carcinoma medular familiar em que a única manifestação clínica é o carcinoma medular da tireóide (Tabela 2). A MEN tipo 1 é causada por uma mutação inativa do gene MEN1, um gene supressor de tumores, enquanto que a MEN tipo 2 é causada por uma mutação ativa do RET proto-oncogene. Esta revisão tem como objetivo não só definir as manifestações clínicas e o tratamento de cada síndrome como também atualizar a comunidade médica perante o progresso impressionante dos últimos 15 anos no campo da genética molecular e, como esta

\* Endocrinologia Clínica e Oncológica  
Hospital Albert Einstein  
Av. Albert Einstein, 627/701 . Sala 1316 . São Paulo . SP  
05651-901 . Tel.: (011) 3747-3376 . Fax: (011) 3747-3546

informação deve se adaptar a prática médica.

## NEOPLASIA ENDÓCRINA MÚLTIPLA TIPO 1

A associação de tumores das paratiróides, ilhotas pancreáticas e hipófise caracteriza MEN1. MEN1 foi inicialmente descrita em 1954 por Wermer, por esta razão é também chamada de síndrome de Wermer (1). Esta é uma síndrome genética, com transmissão autossômica dominante de alta penetrância, causada por uma mutação que inativa o gene MEN1 e, que resulta em uma proteína supressora de tumores disfuncional. O tratamento de MEN1 é complexo e a cura é difícil. Os pacientes freqüentemente necessitam de várias intervenções médicas e cirúrgicas ao longo de suas vidas, já que os tumores tem alto potencial recidivante e causam síndromes hormonais importantes. A decisão cirúrgica deve ser individualizada e contrabalançada com suas possíveis conseqüências, incluindo: hipoparatiroidismo, hipopituitarismo e insuficiência pancreática exócrina e endócrina.

### Hiperparatiroidismo Primário

O hiperparatiroidismo primário, presente em 90-97% dos portadores desta síndrome, é geralmente a primeira manifestação de MEN1 (2). A avaliação bioquímica prospectiva de famílias com MEN1 demonstrou que o hiperparatiroidismo começa a se manifestar já na segunda década de vida (3). Portanto, se espera que aos 40 anos de idade a maioria dos indivíduos já terão apresentado alguma forma de hiperparatiroidismo (3). Ao contrário do hiperparatiroidismo esporádico, que tem como causa mais freqüente um único adenoma de paratiróide, na MEN 1 o hiperparatiroidismo é decorrente da hiperplasia de várias, senão todas, as paratiróides. As manifestações clínicas, no entanto, são similares ao hiperparatiroidismo esporádico. O mais comum é a identificação de hipercalcemia assintomática; entretanto quando esta não é identificada precocemente, manifestações do hiperparatiroidismo tardio como nefrolitíase, osteoporose, fraturas ósseas e sintomas decorrentes de hipercalcemia severa, como alteração do estado mental, podem ocorrer.

O diagnóstico diferencial de hipercalcemia familiar inclui não só MEN 1 mas também hipercalcemia hipocalciúrica familiar, hiperparatiroidismo adenomatoso familiar e hiperplasia paratiroidiana familiar. Cada uma destas síndromes resulta em manifestações clínicas semelhantes, porém são decorrentes de alterações moleculares distintas. A maneira de diferenciá-las de MEN1 é o fato de não serem associadas à adenomas de hipófise e tumores das ilhotas de langerhans. Uma outra forma mais rara de hiperparatiroidismo familiar é o decorrente da síndrome MEN2A que será discutido ao longo desta revisão.

O tratamento do hiperparatiroidismo primário em MEN 1 é cirúrgico (4, 5). Porém, a hora de se intervir e o melhor procedimento cirúrgico ainda são controversos (6). Não há dúvida que pacientes que se apresentam com manifestações importantes do hiperparatiroidismo devem se submeter a paratiroidectomia. As indicações cirúrgicas incluem um cálcio sérico maior que 12 mg/dl, urolitíase e doença óssea decorrente do hiperparatiroidismo. Não é claro, entretanto, quando intervir naqueles pacientes com hiperparatiroidismo leve. Nestes casos, é sabido que pacientes com síndrome de zollinger-Ellisson concomitante se beneficiam de paratiroidectomia, pois esta diminui o estímulo à hipersecreção de gastrina. Em outros

pacientes, o atraso da paratiroidectomia é seguro quando o acompanhamento clínico periódico do nível de cálcio, creatinina, cálcio urinário e densitometria óssea é possível.

Como o envolvimento de todas as paratiróides é freqüente, o tratamento se faz, ou com a paratiroidectomia subtotal (3 glândulas e meia) ou paratiroidectomia total com o autotransplante heterotópico de tecido paratiroidiano (7). Infelizmente não há um estudo prospectivo e randomizado comparando estes dois procedimentos cirúrgicos.

A fim de minimizar o risco de recidiva do hiperparatiroidismo, muitos investigadores favorecem a paratiroidectomia total com o autotransplante feito no antebraço. Apesar de resultar em um risco maior de hipoparatiroidismo (6% em mãos experientes) (8), esta técnica oferece as seguintes vantagens: (1) facilita uma eventual intervenção cirúrgica subsequente pois, em caso de recidiva do hiperparatiroidismo, o tratamento se faz com a ressecção de ilhotas de tecido paratiroidiano do antebraço; (2) pode simplificar a avaliação da função do enxerto, medindo o nível de paratormônio no antebraço que abriga o enxerto e, comparando este, com o nível medido no antebraço contralateral. Desta maneira pode-se também, identificar se o hiperparatiroidismo recorrente é devido a hiperplasia de tecido enxertado ou, se é decorrente de hiperplasia de tecido residual deixado no pescoço.

A resposta ao tratamento também é diferente da resposta vista no hiperparatiroidismo esporádico. Enquanto que a ressecção de um adenoma de paratiróide resulta em uma cura definitiva em mais de 85% dos pacientes, em pacientes com MEN 1 a perspectiva de cura é menor. Setenta e cinco% dos pacientes com MEN1 demonstram uma normalização do cálcio sérico, entretanto no período de uma década, 50% destes pacientes recidivam (9, 10). A recidiva em vários destes pacientes ocorre múltiplas vezes ao longo da vida e, portanto muitos requerem várias intervenções cirúrgicas. Este potencial de crescimento constante de células paratiroidianas reflete a anormalidade molecular intrínseca das células paratiroidianas destes indivíduos.

### Tumores das Ilhotas Pancreáticas

A segunda manifestação mais comum em pacientes com MEN 1 é o desenvolvimento de tumores multicêntricos e pluripotentes das ilhotas pancreáticas, visto em 75%-81% dos pacientes (3, 11). O acometimento pancreático é tipicamente multifocal e as lesões são chamadas de pluripotentes pois podem secretar um ou mais tipos de hormônios diferentes. Os hormônios produzidos mais freqüentemente são os seguintes: gastrina, insulina, glucagon, somatostatina, VIP ("*vasoactive intestinal polypeptide*") e ACTH ("*adrenocorticotrophic hormone*") (tabela 2). Ao contrário dos tumores paratiroidianos e hipofisários, os tumores pancreáticos podem se tornar malignos; 30% a 60% de pacientes com lesões pancreáticas desenvolvem metástases hepáticas no decorrer da vida (12).

As manifestações clínicas dependem da quantidade e tipos de hormônios neuroendócrinos produzidos pelos tumores. O gastrinoma é o tumor de ilhotas mais freqüente em pacientes com MEN1 (13). De fato, 25% de todos os gastrinomas estão associados a MEN1. O gastrinoma causa a síndrome de zollinger-Ellisson, caracterizada por úlceras pépticas comumente

refratórias ao tratamento médico e diarreia crônica. O segundo tumor mais frequente é o insulinoma que causa sintomas decorrentes da hipoglicemia. Outras possíveis manifestações clínicas incluem o diabetes mellitus e dermatose (eritema necrolítico migratório) decorrente de um glucagonoma; diarreia, hipokalemia e acidose metabólica decorrente de um tumor secretor de VIP (síndrome de Werner-Morrison), e hipercalemia decorrente de um tumor secretor de PTH-RP (Tabela 2).

A avaliação bioquímica prospectiva de pacientes com MEN 1 demonstrou que os tumores de ilhotas tendem a secretar o polipeptídeo pancreático, insulina e pró-insulina em estágios precoces de desenvolvimento, antes mesmo de serem detectados por imagens radiológicas (14). Por isso a localização destes tumores é difícil, complicando a sua remoção cirúrgica. Já a gastrina tende a ser secretada em um estágio mais tardio quando as lesões são detectáveis às imagens radiológicas (14). De certa forma isto é uma desvantagem pois se sabe que quanto maior o gastrinoma maior é a chance de malignização.

O tratamento dos tumores de ilhotas pancreáticas associados a MEN1 é complexo e diferente dos tumores esporádicos. O tratamento deve ser individualizado de acordo com o tipo de tumor. Como na síndrome MEN1 os tumores são múltiplos e pequenos, a chance de cura através da cirurgia é pequena. No caso do gastrinoma, ainda existe controvérsia quanto a melhor conduta terapêutica; cirurgia ou tratamento médico. A disponibilidade de drogas eficazes para o tratamento dos sintomas de ZES e a falta de resultados positivos em vários estudos que avaliaram a intervenção cirúrgica (15) resultou na indicação do tratamento médico como sendo o primário. Entretanto, há razões para se preocupar quando a conduta médica é o único tratamento. Primeiro, os gastrinomas são lesões que tem potencial metastático principalmente quando maiores de 3 cm e segundo, há casos relatados de carcinóide gástrico que se desenvolveram após tratamento prolongado com omeprazole (16). Apesar disso não está claro se a intervenção cirúrgica realizada mais precocemente (tumores < 3cm) e acompanhada de duodenotomia (~80% dos gastrinomas associados a MEN1 se localizam no duodeno) (17), resultará num melhor índice de cura do ZES, em um menor desenvolvimento de metástases hepáticas e, em uma maior sobrevida (18, 19). Thompson e colegas recomendam duodenotomia, esvaziamento completo de linfonodos peripancreáticos, pancreatectomia distal e exploração cuidadosa da cabeça e corpo do pâncreas com enucleação de qualquer tumor encontrado (18).

Vale a pena ressaltar que a pancreatectomia total, apesar de resultar em cura, não é indicada pois resulta em diabetes mellitus e insuficiência pancreática exócrina. Este procedimento só é aceitável em pacientes de famílias que tenham uma incidência alta de doença metastática, pois neste caso, apesar das consequências, a pancreatectomia total pode evitar uma morte precoce (6, 20). Com a identificação do gene MEN1 e das mutações causadoras desta síndrome, se pensava poder identificar as mutações associadas a malignização dos tumores pancreáticos e, então poder identificar os pacientes com alto risco de desenvolver doença metastática. Entretanto, a análise mutacional de aproximadamente 400 famílias ao redor do mundo não demonstrou qualquer correlação fenótipo-genótipo.

Pelas razões mencionadas acima, o objetivo cirúrgico é de

retirar o máximo de massa tumoral sem que haja perda da função pancreática. No caso de outros tumores como o insulinoma, realiza-se a pancreatectomia distal com enucleação de tumores presentes na cabeça e corpo do pâncreas. Esta técnica comumente não resulta em diabetes mellitus mas leva ao controle da hipersecreção hormonal.

Quando a intervenção cirúrgica não é indicada ou quando não resulta em controle da hipersecreção hormonal, os pacientes são tratados com terapia medicamentosa. Esta inclui os análogos da somatostatina (octreotide, lanreotide), que tem o poder de inibir a secreção de praticamente todos os hormônios e, de tratamentos mais específicos como os bloqueadores de bombas de próton para pacientes com gastrinomas (16) e a infusão contínua de glucagon, glicose ou diazoxide para pacientes com insulinoma (21). Os análogos da somatostatina são particularmente eficazes no controle da hipersecreção hormonal causada por VIPomas e glucagonomas e, no controle da síndrome carcinóide.

A quimioterapia sistêmica é utilizada em pacientes com doença metastática progressiva. Os agentes quimioterápicos utilizados incluem a streptozocina, doxorubicina, 5-fluorouracil, dacarbazina e ciclofosfamida. A streptozocina associada a doxorubicina é atualmente o regime quimioterápico de escolha (22, 23). Quando comparada a streptozocina somente, esta combinação melhora a resposta objetiva de 36% para 65%, aumenta a duração média da resposta para 20 meses e aumenta a sobrevida (23, 24). As respostas completas são raras e a grande maioria dos pacientes recidivam. Por esta razão, e como geralmente, se trata de um processo indolente, a quimioterapia só deve ser iniciada quando o monitoramento periódico demonstra progressão significativa.

A embolização da artéria hepática, que resulta na isquemia e necrose do tecido tumoral, também faz parte da estratégia de tratamento de pacientes com metástases hepáticas (25). Este procedimento é útil para a redução das síndromes de hipersecreção hormonal, em particular nos casos de tumores produtores de insulina e VIP.

### Adenomas Hipofisários

A incidência de adenomas hipofisários em pacientes com MEN 1 varia de 10% a 65% (26, 27). O envolvimento hipofisário é também multicêntrico e pode causar diversos sintomas de acordo com o tipo de hormônio que é produzido. O prolactinoma é o tumor mais comum e causa galactorrêia e amenorrêia na mulher e disfunção erétil no homem. O tumor secretor de hormônio de crescimento (GH) é o segundo mais comum, e causa as manifestações acromegálicas. Os tumores menos frequentes são os não-funcionantes e, o secretor de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) que causa a doença de cushing.

O tratamento varia de acordo com o tipo de tumor hipofisário. Prolactinomas são tratados com agonistas dopaminérgicos (ex. Bromocriptina, cabergolina). A grande maioria dos pacientes (70-90%) respondem a este tratamento, demonstrando regressão do tamanho do tumor, e normalização da prolactina e dos sintomas. Pacientes que não toleram os agonistas dopaminérgicos, ou os que são resistentes à eles, são candidatos a cirurgia

transfenoidal, combinada ou não, à radioterapia.

No caso de tumores produtores de GH, o tratamento primário é a cirurgia transfenoidal. Os análogos da somatostatina, o antagonista do receptor do GH ou a radioterapia só são usados caso haja doença residual.

### Outras Manifestações Clínicas Associadas a MEN1

Existem outras anormalidades associadas a MEN1 (28). Estas incluem lipomas, angiofibromas, colagenomas, adenomas das glândulas tireóide, adenomas ou carcinomas das glândulas adrenais e, carcinóides. Os carcinóides associados a MEN1 envolvem o timo, pulmão, estômago ou duodeno. O carcinóide do timo é mais freqüente em homens e do pulmão é mais freqüente em mulheres. A síndrome carcinóide (diarréia, flushing e broncoespasmo) não é comum mas já foram descritos carcinóides associados a MEN1 produtores de calcitonina e ACTH (29, 30).

### Genética Molecular da MEN1

A análise sistemática de tumores derivados de pacientes com MEN1 culminou na identificação do gene responsável por MEN1. Em 1988, Larsson e co-autores, mapearam a localização do gene responsável por MEN1 no braço longo do cromossomo 11 (11q13) (31). Estes autores, também demonstraram a perda de heterozigidade (LOH) deste locus, sugerindo então, que MEN1 era decorrente de um gene supressor de tumores e, não de um oncogene. Este achado fez, com que diferentes grupos na Europa e Estados Unidos, analisassem intensivamente todos os genes contidos neste locus, culminando assim, na identificação do gene que foi denominado MEN1 (32, 33). Este gene contém 10 exons e codifica uma proteína que contém 610 aminoácidos, denominada menin (32).

Mais de 185 mutações germinativas já foram identificadas em famílias com MEN1 (34). Estas mutações estão distribuídas por todos os 9 exons do gene MEN1 (exon 1 não é transcrito). Todas as mutações são inativas, ou seja, estas mutações resultam em uma proteína truncada e disfuncional (deleções, inserções ou "nonsense") ou, atingem áreas importantes da proteína fazendo com que ela não exerça a sua função (mutações "missense"). Como as mutações não envolvem áreas específicas ("hot spots") do gene, a avaliação mutacional destes pacientes é tediosa e complexa. Além disso, ao contrário de MEN2, não é possível que se faça uma correlação genótipo-fenótipo. Famílias com manifestações clínicas muito semelhantes não possuem a mesma mutação e, da mesma forma, famílias com a mesma mutação, não demonstram manifestações clínicas específicas àquela mutação. Um exemplo a ser descrito é o de 3 famílias que apresentam uma forma um pouco distinta de MEN1, ou seja, possuem uma alta freqüência de prolactinomas (35, 36). A análise mutacional destas famílias revelou que apesar de mostrarem um fenótipo específico, todas tinham mutações diferentes, sem correlação.

Mutações somáticas do gene MEN1 também já foram descritas em tumores esporádicos incluindo: adenomas da paratireóide (20%), gastrinomas (33%), tumores carcinóides do pulmão (36%), lipomas (17%) e insulinomas (17%). Este fato re-enforça a importância do MEN1 gene na gênese destes tumores (37-40).

Ainda está sob investigação o mecanismo pelo qual a proteína

menin leva a supressão de tumores. Sabe-se que menin é uma proteína nuclear que se liga ao fator de transcrição *junD* inibindo assim a ativação da transcrição genética mediada por *junD* (41). Além disso, estudos mais recentes demonstraram que menin também interaje com outras proteínas como NFκB e Pem, porém a relevância fisiológica destas interações ainda não foram reveladas (42, 43).

### Rastreamento Bioquímico e Genético de Familiares de Indivíduos com MEN1

Os objetivos do rastreamento incluem a identificação precoce de portadores de MEN1 e a exclusão dos membros da família que não são portadores de MEN1. Antes da identificação do gene MEN1 este rastreamento era feito exclusivamente através da análise bioquímica dos pacientes (Tabela 3). Esta análise consiste na dosagem, a cada 2 anos, do cálcio e prolactina sérica à partir dos 15 anos de idade (6). Apesar deste rastreamento ser útil na identificação de indivíduos portadores da síndrome, ele não exclui precocemente os indivíduos não portadores, já que as manifestações clínicas podem ocorrer até a quinta década de vida. A exclusão precoce e precisa de portadores de MEN1 só pode ser feita através da análise mutacional do gene MEN1. Este é um dos grandes benefícios do rastreamento genético, pois 50 % dos membros de uma família com MEN1, podem, após a análise mutacional, serem poupados da ansiedade e da avaliação bioquímica feita durante o decorrer de suas vidas.

Outro benefício significativo é o valor informativo do teste mutacional. Esta informação é importante para a confirmação do diagnóstico de MEN1 em pacientes que apresentam um fenótipo consistente mas que não possuem antecedentes familiares de MEN1. Além disso, a informação do local e tipo de mutação facilita significativamente a análise mutacional dos outros membros da família.

Uma pergunta essencial é a idade ideal para se fazer o exame mutacional nos familiares de indivíduos com MEN1. Não há um consenso sobre a idade em que se deve fazer a pesquisa genética (28). Como até hoje não se documentou nenhum caso de carcinoma invasivo antes dos 18 anos de idade, e como o achado de uma mutação não resulta em tratamento profilático ou em alto impacto terapêutico, uma recomendação aceitável é que este teste não seja feito em crianças menores de 18 anos (28). Desta maneira dar-se-á a oportunidade de que estes indivíduos participem desta decisão. Até muito recentemente, a avaliação mutacional do gene MEN1 só podia ser realizada em poucos centros de pesquisa ao redor do mundo. Neste ano, porém, alguns laboratórios nos Estados Unidos, iniciaram a análise mutacional do gene MEN1 como teste de rotina. A lista de laboratórios que realizam estes testes pode ser encontrada no site <http://www.genetests.org>.

### Rastreamento Bioquímico de Portadores Assintomáticos de uma Mutação no gene MEN1

Ao contrário dos indivíduos não portadores de uma mutação genética, os indivíduos detentores de uma mutação no gene MEN1 devem continuar com o rastreamento clínico por toda a vida, a fim de que o desenvolvimento de um dos tumores seja detectado e tratado de acordo. Estes indivíduos necessitam de



uma avaliação completa (clínica, bioquímica e radiológica) que possa detectar qualquer manifestação clínica associada a síndrome MEN1. A avaliação deve incluir não só o cálcio iônico, o hormônio paratiroideano e a prolactina, mas também o IGF-1; a dosagem de cortisol sérico após o teste com supressão da dexametasona; gastrina; glicose e insulina. Quando possível deve-se fazer o polipeptídeo pancreático e a cromogranina sérica. Exames radiológicos da hipófise e do pâncreas podem ser realizados a cada 3 a 5 anos. Estes exames não são realizados anualmente pois se sabe, principalmente no caso dos tumores pancreáticos, que o seu diagnóstico é baseado quase que exclusivamente no rastreio bioquímico, pois a anormalidade dos hormônios pancreáticos precede a detecção radiológica destes tumores por pelo menos 5 anos (44).

## NEOPLASIA ENDÓCRINA MÚLTIPLA TIPO 2

A neoplasia endócrina tipo 2 (MEN2) foi inicialmente descrita por Sipple em 1961 (45). Ela é caracterizada pela neoplasia de células neuroendócrinas contidas nas glândulas tireóide, adrenais e paratireóide. Esta síndrome é causada por uma mutação ativa do RET proto-oncogene e, é classificada em MEN2A, MEN2B e carcinoma medular familiar.

MEN2A consiste no desenvolvimento de carcinoma medular da tireóide em 95% dos pacientes, feocromocitoma em 50% e, em hiperparatireoidismo primário em 20% dos pacientes (tabela 2). Existem duas variantes de MEN2A: MEN2A associada ao líquen amiloidótico cutâneo e; MEN2A associada à doença de Hirschsprung (aganglioneurose congênita do colon). O líquen amiloidótico cutâneo (CLA) consiste em uma lesão extremamente pruriginosa presente na região dorsal superior. Esta lesão é encontrada somente em indivíduos com MEN2A típico e portadores de uma mutação no codon 634 do RET proto-oncogene.

MEN2B é caracterizada pelo desenvolvimento precoce e agressivo de carcinoma medular de tireóide em mais de 98% dos pacientes e, de feocromocitoma em 50% dos indivíduos (Tabela 2). O hiperparatireoidismo primário é menos frequente que em MEN2A. Além destas manifestações, os pacientes com MEN2B possuem um fenótipo distinto; caracteres marfanóides (estatura alta, face alongada, membros superiores longos e desproporcionais ao segmento inferior do corpo) e presença de neuromas em lábios, no terço distal da língua e no trato gastrointestinal (46). A ganglioneuromatose intestinal é a causa de distúrbios de motilidade gastrointestinal vista em mais de 50% dos portadores de MEN2B. Um sintoma comum é a constipação intestinal presente desde o primeiro ano de vida.

O carcinoma medular familiar (CMTF) inclui as famílias que tem como manifestação única o carcinoma medular de tireóide (Tabela 2).

### Carcinoma Medular de Tireóide

O carcinoma medular de tireóide (CMT) é a manifestação clínica mais importante da síndrome de MEN2. O CMT ocorre em mais de 95% dos pacientes, é a primeira neoplasia a se manifestar e, é a causa de morte mais freqüente (47). O CMT se origina das células parafoliculares da tireóide, também chamadas de

células C. A grande maioria dos carcinomas medulares são esporádicos, somente 25% são associados a MEN2. Ao contrário dos CMT esporádicos, os associados a MEN2, são tipicamente multicêntricos, bilaterais e associados a hiperplasia de células C.

O modo de apresentação e comportamento clínico variam de acordo com os 3 tipos de MEN2. Em MEN2A, o CMT é a primeira manifestação clínica em mais de 80% dos indivíduos. As alterações celulares iniciais, ou seja, a hiperplasia de células C e o carcinoma microscópico, estão comumente presente na primeira década de vida (48), e o CMT macroscópico na segunda ou terceira década. Em MEN2B, o CMT se manifesta ainda mais precocemente (46, 48). Este tende a ser invariavelmente agressivo, com doença metastática detectada em aproximadamente 50% dos pacientes no momento do diagnóstico, ou seja na primeira ou segunda década de vida. A clínica Mayo reportou a sua experiência com MEN2B (46). Vinte e um pacientes foram vistos entre 1970 e 1993. A idade média de diagnóstico foi de 15.8 anos (0.1 a 53). Todos apresentaram com CMT. Dos 21 pacientes, 16 tiveram a tireoidectomia realizada naquela instituição. Destes 16 pacientes, um paciente foi operado aos 7 meses de vida, 94% tinham doença multicêntrica e 44% tinham metástases em gânglios cervicais. Já em CMT familiar a apresentação clínica é mais tardia e o prognóstico é mais favorável que em MEN2A e MEN2B (49). O desenvolvimento precoce de CMT em pacientes com MEN2A e MEN2B é um fato de grande impacto na decisão terapêutica de indivíduos assintomáticos com uma mutação germinativa do RET proto-oncogene. Isto será discutido ao final desta revisão.

O diagnóstico do CMT hereditário pode ser feito de diversas maneiras. Clinicamente, após a identificação de um nódulo palpável da tireóide e punção aspirativa; bioquimicamente, através do nível de calcitonina sérica basal ou após o teste de estímulo e; geneticamente, após a identificação de uma mutação do RET proto-oncogene. Quando o diagnóstico é feito a partir de um nódulo de tireóide, recomenda-se fazer um estadiamento, com atenção especial à região cervical, pois o envolvimento de linfonodos regionais é comum. A avaliação para excluir o feocromocitoma deve ser feita antes de qualquer ato cirúrgico em todos pacientes com suspeita ou diagnóstico de CMT.

A cirurgia é o tratamento principal, sendo a única chance de cura destes pacientes. A tireoidectomia total deve ser realizada pois o CMT hereditário é tipicamente multicêntrico. Além disso, mesmo que não haja doença aparente no lobo tireoideano contralateral, sabe-se que as células C residuais possuem a mesma alteração genética, portanto com um risco grande de transformação maligna. Como metástases em linfonodos cervicais é comum em pacientes com tumores maiores que 1 cm (50, 51), o esvaziamento de linfonodos do compartimento central (osso hióide às veias inominadas) e o rastreamento rigoroso intra-operatório das cadeias cervicais bilaterais é recomendado. O CMT tem o potencial de se metastatizar não só para os linfonodos cervicais e mediastinais mas também para o pulmão, ossos e fígado. O prognóstico destes pacientes está associado com o estágio da doença no momento do diagnóstico. Como a cirurgia é o único tratamento que pode resultar em cura, o diagnóstico e o tratamento precoce, antes do desenvolvimento de metástases distantes, é de extrema

importância nestes pacientes. Existe uma forte correlação entre idade ao se fazer a tireoidectomia e a resposta ao tratamento. Por exemplo, em um estudo de pacientes com MEN2B, a idade média dos 6 pacientes com calcitonina normal ou levemente elevada era de 4.2 (0.6 a 14.2) anos, comparada com 18.1 (12 a 52.8) anos nos pacientes com doença residual mais extensa (46).

A calcitonina que é produzida tanto pelas células C como pelas células do CMT é um marcador valioso na detecção de doença após a tireoidectomia total. Além da calcitonina, o antígeno carcinoembrionário (CEA) é um outro marcador muito informativo. Em pacientes com CMT, existe uma correlação direta entre os níveis de calcitonina sérica e massa tumoral. Entretanto, mais de 30% de indivíduos com CMT tem níveis de calcitonina basal dentro da normalidade. Conseqüentemente, os testes de estímulo à secreção de calcitonina, utilizando pentagastrina, infusão de cálcio ou ambos, são realizados rotineiramente. Um nível indetectável de calcitonina após o teste de estímulo é altamente sugestivo de cura.

Infelizmente, mais de 50% dos pacientes continuam com níveis detectáveis de calcitonina após a primeira intervenção cirúrgica, sugerindo doença residual (52). A maioria destes pacientes não tem anormalidades visíveis à imagens radiológicas, sugerindo que os níveis de calcitonina são decorrentes de depósitos microscópicos de CMT. Estes depósitos microscópicos estão freqüentemente presentes nos linfonodos cervicais mas outras áreas, como mediastino, pulmão e fígado também podem ser sítios de doença microscópica. O tratamento nestes casos ainda não está esclarecido. A questão é se a re-operação com o intuito curativo é justificável (6). Até o desenvolvimento da técnica de microdissecção de linfonodos cervicais, o potencial de cura destes pacientes após a segunda cirurgia, era praticamente nulo. Entretanto, com esta técnica, vários grupos reportaram uma taxa de normalização da calcitonina entre 20% a 30% (53-55). A escolha dos pacientes que devem se submeter a esta re-operação deve ser individualizada, e deve ser feita somente após uma avaliação rigorosa para excluir metástases distantes (55). Como a experiência com a microdissecção cervical é recente e limitada, ainda não se pode afirmar se a normalização da calcitonina nestes pacientes, corresponderá à cura definitiva. Estudos adicionais que tenham acompanhamento mais prolongado e, que use dosagens sensíveis de calcitonina são necessários antes que esta técnica se torne uma recomendação geral.

A sobrevida de pacientes com doença residual microscópica é boa. Em um estudo retrospectivo da Clínica Mayo, os pacientes que, após a cirurgia, possuíam calcitonina elevada sem evidência de CMT macroscópico, tiveram uma sobrevida de 86% em 10 anos (52). Por esta razão, uma outra maneira de tratar estes pacientes é de manter um monitoramento contínuo e só reoperar com intuito paliativo, quando existir progressão significativa da doença residual cervical.

O papel da radioterapia externa em pacientes com CMT é controverso. Pacientes com grande massa tumoral não respondem a radioterapia. Entretanto, estudos recentes e a experiência da Universidade do Texas MD Anderson Cancer Center demonstram que a radioterapia é útil em pacientes com alto risco de recidiva, ou seja, aqueles em que os achados patológicos revelam envolvimento extenso de linfonodos e microinvasão local (56). É importante porém, que a radioterapia

seja realizada após uma intervenção cirúrgica completa e definitiva pois, esta dificulta uma futura intervenção cirúrgica. Nestes casos, a radioterapia resulta em redução no índice de recidiva de 86% para 52% (57).

A conduta em pacientes com doença metastática é conservadora, pois além da doença ser indolente em 70% a 80% dos pacientes (58), não existe um tratamento eficaz. Nestes casos o que se faz é o monitoramento periódico com calcitonina sérica, CEA e imagens radiológicas. A re-operação é realizada com o intuito paliativo em indivíduos com doença cervical progressiva para que se evite compressão das estruturas vitais do pescoço e para evitar maior progressão.

A resposta quimioterápica em pacientes com CMT metastático avançado é limitada. A quimioterapia só é recomendada em pacientes que tenham progressão significativa da massa tumoral documentada durante o monitoramento periódico. A melhor conduta quimioterápica ainda está por ser definida. Os regimes usados atualmente se originaram de pequenos estudos retrospectivos, de "case reports" e, de experiências individuais. Os agentes quimioterápicos mais ativos contra o CMT são a doxorubicina e a dacarbazina. Os estudos que avaliaram a doxorubicina como agente único demonstraram uma resposta parcial de aproximadamente 30% (59, 60). O uso da combinação de DTIC e 5-fluorouracil em uma paciente resultou em uma resposta completa que durou 10 meses (61). A combinação doxorubicina, cisplatina e vindesina foi estudada em 18 pacientes; resposta mínima ou parcial foi vista em 4 pacientes, 11 demonstraram estabilidade da doença e 3 progrediram (62). Resultados semelhantes foram observados com a combinação ciclofosfamida, vincristina e DTIC (63). Outras terapias ainda sob investigação incluem a radioimunoterapia (anticorpo monoclonal anti-CEA ligado ao iodo<sup>131</sup>) combinada com doxorubicina (64) e, o uso de agentes anti-angiogênicos, este ainda em estudos pré-clínicos (65).

### Feocromocitoma

O feocromocitoma acomete 40% a 50% dos portadores de MEN2. O feocromocitoma evolui a partir da hiperplasia das células cromafins das glândulas adrenais; pode ser uni- ou multifocal e, pode envolver a glândula contralateral em até 70% dos indivíduos. Um estudo europeu que analisou 300 indivíduos com MEN2 e feocromocitoma demonstrou que a idade média de diagnóstico é de 39 anos, envolvimento bilateral foi visto em 68% e feocromocitoma maligno foi observado em somente 4% dos indivíduos (66). Os sintomas do feocromocitoma incluem cefaléia, hipertensão, arritmias cardíacas e, até morte súbita por acidente vascular cerebral ou parada cardíaca. Entretanto, desde que o monitoramento bioquímico seriado se tornou rotina, são raros os pacientes que chegam a desenvolver estes sintomas. O mais comum é a identificação da hipersecreção de catecolaminas urinárias antes do desenvolvimento de tumores. A recomendação é que os portadores de MEN2A e MEN2B tenham as catecolaminas urinárias avaliadas anualmente. Quando estas se tornam anormais, o diagnóstico pode ser confirmado através de tomografia computadorizada ou ressonância magnética do abdomen, ou através da cintilografia com octreotida ou [<sup>131</sup>I] metaiodobenzilguanidina (MIBG), um análogo das catecolaminas que se concentra seletivamente no tecido cromaffínico da

medula adrenal.

O tratamento consiste na adrenalectomia. A realização da adrenalectomia unilateral versus a bilateral é controverso. Muitos recomendam a ressecção de uma só glândula, retardando assim o desenvolvimento da insuficiência adrenal até que a outra glândula seja envolvida, se isto vier a acontecer. A adrenalectomia bilateral tem a vantagem de que o paciente sofre somente uma intervenção cirúrgica mas fica dependente da reposição hormonal. Uma outra cirurgia é a adrenalectomia bilateral com conservação do córtex adrenal. Os estudos realizados mostram que com este método cirúrgico pode-se remover o feocromocitoma com um índice baixo de insuficiência adrenal (67, 68).

### Hiperparatiroidismo Primário

O hiperparatiroidismo ocorre em 20% a 30% dos pacientes com MEN2. A maioria dos pacientes apresentam com hipercalcemia assintomática (69). As manifestações clínicas, diagnóstica e conduta cirúrgica é similar ao descrito para MEN1. Entretanto, em MEN2 o hiperparatiroidismo tende a ser menos agressivo e menos recidivante que em MEN1.

### Estrutura e Função do RET Proto-oncogene

O RET proto-oncogene codifica um receptor tirosina kinase de superfície que contém um grande domínio extracelular, uma região transmembranosa única e, dois domínios intracelulares (Fig. 1) (70). O domínio extracelular contém um sítio rico em cisteína que é importante para a dimerização do receptor e, que concentra a maior parte das mutações que causam MEN2A e CMT familiar. Os domínios intracelulares contém vários sítios de fosforilação e por isso estão envolvidos na ativação de MAPKinas e na transmissão intracelular do sinal. O RET proto-oncogene é expresso em tecidos que se originam da crista neural, incluindo as células C da tireóide, medula adrenal, trato urogenital, gânglios simpáticos, parassimpáticos e entéricos (71). Estudos que envolveram a deleção do RET proto-oncogene em camundongos demonstraram a sua importância na embriogênese renal e da inervação periférica do trato gastrointestinal (72). De fato, mutações inativas do RET proto-oncogene causam doença de Hirschsprung, também conhecida por megacolon congênito. Um fato interessante é que quando se analisou camundongos deficientes em GDNF ("glial cell line-derived neurotrophic factor"), um potente fator de sobrevivência de neurônios periféricos e centrais (sendo parte de um estudo para doença de Parkinson), observou-se que estes animais possuíam o mesmo fenótipo dos camundongos deficientes em RET, ou seja a falência de desenvolvimento renal e neuronal entérico (73). Este fato levou a descoberta que GDNF era um ligante do receptor RET. Logo após, foi também descoberto que GDNF necessitava de uma outra proteína, denominada GFRA-1, para se ligar ao RET (figure1) (74). Desde então, outros ligantes de RET foram identificados, todos tem homologia a GDNF, são fatores que promovem a sobrevivência de neurônios, e se ligam ao receptor RET. Estes foram denominados de neurturin, persephin e artemin (75-77).

### O Ret Proto-oncogene em MEN2

A suspeita de que o RET proto-oncogene estava associado a MEN2 ocorreu em 1987 quando o mapeamento genético de

famílias com MEN2A e MEN2B localizou o gene causador em um locus que continha o já então conhecido RET proto-oncogene (78). Posteriormente, isto foi confirmado quando mutações do RET proto-oncogene foram identificadas em pacientes com MEN2A, MEN2B e CMT familiar (79, 80). Ao contrário das mutações causadoras de doença de Hirschsprung, estas mutações são ativas, levando a uma hiperfunção do receptor RET.

### Mutações do RET Proto-oncogene em MEN2A, CMT familiar e MEN2B

A mais completa descrição das mutações do RET proto-oncogene foi feita através de um consórcio internacional que englobou as informações de 477 famílias com MEN2 (Tabela 4) (49). Destas, 43% possuem MEN2A, 17% MEN2B, e 7% CMT familiar. Em mais de 95% destas famílias se encontrou uma mutação do RET proto-oncogene. As mutações que envolvem o codon 634 são as mais prevalentes, estas substituem o aminoácido cisteína para um outro aminoácido que pode ser arginina, serina, tirosina, etc. (Tabela 4). As mutações do codon 634 são encontradas em 85% das famílias com MEN2A, portanto elas estão associadas às manifestações típicas da MEN2A, ou seja ao desenvolvimento de CMT, feocromocitoma e hiperparatiroidismo. Esta mutação envolve o domínio extracelular do receptor RET que é importante para a dimerização do receptor. De fato, a análise funcional destas mutações demonstraram que estas causam a dimerização constitucional do receptor, ou seja, eles estão permanentemente ativados na ausência de seus ligantes.

As mutações que envolvem o domínio extracelular também são as mais frequentes no CMT familiar (49). Trinta e tres % das famílias analisadas possuem uma mutação envolvendo o codon 618 (Cys-618-Ser), 30% possuem a mutação Cys-634-Tyr. Um fato interessante é que até hoje nenhuma família com CMT familiar teve identificada uma mutação cys-634-arg, a mais comum em MEN2A. Mutações que envolvem o domínio intracelular também foram encontradas em CMT familiar (Tabela 4).

Mais de 50% das mutações encontradas em indivíduos com MEN2B são mutações "DE NOVO", isto é, são mutações germinativas que surgiram no indivíduo afetado (49). Mais de 95% destes indivíduos tem uma mutação envolvendo o codon 918 (Met-918-Thr). Outras mutações encontradas envolvem codons 883 e 922, porém estas são raras (Tabela 4) (81). Estas mutações que causam MEN2B agem diferentemente das que causam MEN2A e que envolvem o domínio extracelular. Neste caso, as mutações alteram a fosforilação do receptor, hiperativando a transmissão da mensagem intracelular.

### Correlação Genótipo-Fenótipo

Ao contrário de MEN1, as mutações em MEN2 envolvem locais bem definidos ("hot spots") e estão associadas a fenótipos distintos, isto é, se pode fazer uma correlação genótipo-fenótipo. Como dito anteriormente, a maioria das mutações que envolvem o codon 634 causam MEN2A, isto é, os pacientes com estas mutações podem desenvolver o feocromocitoma e o hiperparatiroidismo, além do CMT. Já as mutações que envolvem os codons 768, 791 e 891 só causam o CMT e são específicas

ao CMT familiar. Mutações que envolvem codons 609, 611, 618 e 620 estão comumente associadas ao CMT familiar mas também são encontradas em famílias com MEN2A. Famílias com estas mutações tem uma chance pequena de desenvolver o feocromocitoma e o hiperparatiroidismo mas deverão ser monitoradas para tais durante o percurso de suas vidas.

As duas variantes de MEN2A, a associação de MEN2A com doença de Hirschsprung e a associação de MEN2A com líquen cutâneo amiloidótico, também estão associadas a mutações seletas. A primeira está associada a mutações dos codons 609, 618 e 620, já a segunda está associada somente a mutações do codon 634 (49, 82).

De todos os indivíduos e famílias com MEN2B, mais de 95% possuem uma mutação no codon 918, mutação esta, não associada a MEN2A ou CMT familiar .

### Mutações Germinativas do RET Proto-oncogene em CMT Esporádico

Vários estudos avaliaram a incidência de mutações do RET proto-oncogene em pacientes com CMT aparentemente esporádico (83-85). Estes são os pacientes que se apresentam sem antecedentes familiares de CMT, ou que não tem conhecimento de sua história médica familiar. Aproximadamente 6% destes indivíduos possuem uma mutação germinativa do RET proto-oncogene (83-85). Análise destes indivíduos indicou que grande parte deles eram membros de famílias com MEN2 que não tinham sido anteriormente identificadas. A outra razão era de indivíduos com uma mutação *DE NOVO*, ou seja os primeiros a desenvolverem a mutação. Por esta razão, a recomendação atual é que todos os pacientes diagnosticados com CMT, mesmo na ausência de antecedentes familiares, sejam avaliados para uma mutação germinativa do RET proto-oncogene.

### USO DA INFORMAÇÃO GENÉTICA NA CONDUTA DE PACIENTES E FAMILIARES

O que difere MEN2 de outras síndromes genéticas é a utilidade da informação molecular na conduta terapêutica. Esta informação é importante não só para o paciente que tem o CMT diagnosticado, pois de acordo com a mutação identificada, pode-se saber se o paciente tem o risco de desenvolver o feocromocitoma ou hiperparatiroidismo, mas é de suma importância nos familiares assintomáticos, pois estes tem o potencial de cura com a tireoidectomia profilática.

A tireoidectomia profilática tem o objetivo de retirar a tiróide antes que haja metástases do CMT para os linfonodos cervicais (86, 87). A decisão de quando realizar a tireoidectomia deve ser individualizada de acordo com cada família. Esta decisão vai depender do tipo de mutação do RET proto-oncogene encontrada e, do comportamento do CMT de cada família. Como existem casos reportados de metástases em crianças de 6 anos com MEN2A (mutação no codon 634), se recomenda que, nestes casos, se realize a tireoidectomia profilática aos 5 anos de idade (88, 89). No caso de famílias com MEN2B, em que o CMT é

mais agressivo e, há casos reportados de doença metastática no primeiro ano de vida, a recomendação é que se faça a tireoidectomia no primeiro ano de vida (89). No caso de outras mutações que são menos frequentes e a agressividade do CMT pode variar, a decisão de quando realizar a tireoidectomia vai depender da dinâmica familiar e do comportamento do CMT naquela família. Este é o caso das mutações que causam o CMT familiar, onde o comportamento clínico apesar de variar bastante, tende a se manifestar depois da terceira década e a ter um prognóstico mais favorável. Nestes casos uma opção razoável é de prosseguir com um monitoramento clínico e bioquímico anual e, realizar a tireoidectomia assim que houver uma resposta anormal ao teste de estímulo com pentagastrina (6).

Uma outra utilidade da informação genética é a exclusão de indivíduos não portadores de mutação. Como as implicações da avaliação genética são importantes, é essencial que a presença ou ausência destas mutações seja feita de forma extremamente acurada. A melhor técnica existente para a avaliação mutacional inclui a amplificação do DNA genômico pelo PCR ("polymerase chain reaction) seguido pelo sequenciamento do DNA. Além disso, é recomendável que a mutação seja confirmada pela análise de restrição enzimática. Também é recomendável que esta análise seja feita em dois laboratórios diferentes.

No caso de MEN1 o uso da informação genética é mais complexo. A razão mais importante de se fazer a análise mutacional em MEN1 é a possibilidade de excluir os familiares que não são portadores de uma mutação no gene MEN1, pois nesta síndrome a manifestação clínica mais séria, ou seja, a neoplasia das ilhotas pancreáticas, só poderia ser evitada com uma pancreatectomia total. Este procedimento é inaceitável pois esta manifestação não acomete 100% dos indivíduos (40%-80%) e resulta em uma morbidade significativa, ou seja, em insuficiência pancreática exócrina e diabetes mellitus. O benefício da informação genética nos portadores de uma mutação do gene MEN1 se restringe ao fato de que estes indivíduos poderão ser monitorados mais precisamente e tratados precocemente.

### CONCLUSÃO

As síndromes de neoplasias endócrinas múltiplas são síndromes que fascinam pela riqueza de suas manifestações clínicas e pela possibilidade de atrelar a biologia molecular com a prática médica. A descoberta dos genes responsáveis por estas síndromes revolucionou não só a conduta médica destes pacientes e seus familiares, mas também tem proporcionado conhecimentos básicos importantes para se entender a função fisiológica destes genes. Os estudos com o RET proto-oncogene confirmaram a importância da ativação de um receptor tirosina kinase na proliferação celular e, também demonstraram a importância deste gene no desenvolvimento embrionário do sistema nervoso periférico e renal. Já com o gene MEN1, as pesquisas futuras terão como objetivo entender o mecanismo pelo qual este gene regula a proliferação celular, especificamente, compreender o significado da interação deste com diversos fatores de transcrição genética e por fim, compreender o seu papel no desenvolvimento embrionário normal (90).



Finalmente, estas descobertas podem também levar ao desenvolvimento de terapias genéticas (correção da mutação genética) úteis ao controle do processo tumoral e, de anormalidades como a doença de Hirschsprung.

**Tabela 1: Síndromes genéticas associadas a neoplasias endócrinas múltiplas**

Síndrome	Manifestação clínica	Anormalidade genética
MEN1	Adenomas hipofisários Hiperparatiroidismo primário Tumores das ilhotas pancreáticas Tumores do cortex adrenal Angiofibroma cutâneo Lipomas	Mutação inativa do gene MEN1 (11q13) que codifica a proteína menin
Von Hippel-Lindau disease	Feocromocitoma Tumores das ilhotas pancreáticas Hemangioblastoma do SNC Angiomas da retina Hipernefomas Cistos viscerais	Mutação inativa do gene VHL (3p25) que codifica a proteína elongin
Neurofibromatosis type 1	Neurofibromas Tumores endócrinos associados: - feocromocitoma - carcinoma medular de tiróide - hiperparatiroidismo primário - tumor carcinóide produtor de somatostatina	Mutação inativa do gene NF-1 (17q11.2) que codifica a proteína neurofibromin
MEN2	Carcinoma Medular de tiróide Feocromocitoma Hiperparatiroidismo primário	Mutação ativa do RET proto-oncogene que codifica o receptor RET

Abreviações: MEN1, neoplasia endócrina múltipla tipo 1; SNC, sistema nervoso central; VHL, von Hippel-Lindau; NF-1, neurofibromatose tipo 1; MEN2, neoplasia endócrina múltipla tipo 2.

Tabela 2: Manifestações Clínicas em MEN1 e MEN2

Síndrome	Manifestações Clínicas	Penetrância
MEN1	Hiperparatiroidismo primário	90%-97%
	Tumores das ilhotas pancreáticas:	75%-81%
	- Gastrinoma	
	- Insulinoma	
	- Ppoma ou "não-funcionante"	
	- Glucagonoma, VIPoma, somatostatina	
	Adenomas hipofisários	10%-65%
	- Prolactinoma	
	- Tumor secretor de GH	
	- Não-funcionante	
	- Tumor secretor de ACTH	
	- Tumor secretor de TSH	
	Carcinóides	5%-10%
	- Estômago	
	- Timo	
- Brônquio		
Adenoma do córtex adrenal	20%-41%	
Carcinoma do córtex adrenal	raro	
Lipomas	30%	
Tumores das células foliculares da tiróide	5%	
Angiofibroma facial	85%	
Colagenoma	70%	
Ependimoma	< 1%	
MEN2A	Carcinoma medular da tiróide	95%
	Feocromocitoma	50%
	Hiperparatiroidismo primário	15%-20%
	Variantes:	
	- MEN2A/CLA	~20 famílias
- MEN2A/Hirschsprung	several families	
MEN2B	Carcinoma medular de tiróide	98%-100%
	Feocromocitoma	50%
	Hiperparatiroidismo primário	raro
	Hábito marfanóide	98%-100%
	Neuromas das mucosas	98%-100%
	Ganglioneuromatose intestinal	90%
CMTF	Carcinoma medular da tiróide	80%

Abreviações: MEN; neoplasia endócrina múltipla; VIPoma, tumor secretor de "vasoactive intestinal peptide"; GH, hormônio de crescimento; ACTH, hormônio adrenocorticotrófico; TSH, hormônio estimulante da tiróide; CLA, liquen amiloidótico cutâneo; CMTF, carcinoma medular familiar.

**Tabela 3: Rastreamento prospectivo recomendável para familiares de indivíduos com neoplasias endócrinas múltiplas**

Síndrome Genética	Teste	Idade	Frequência	Conduta ao rastreamento positivo
MEN1	Análise mutacional do gene MEN1 Quando análise genética não é disponível: Cálcio ionizado Prolactina	18 anos	A cada 2 anos A cada 2 anos	
MEN2A	Análise mutacional do RET proto-oncogene Quando não disponível: Calcitonina após teste de estímulo com pentagastrina Dosagem urinária de catecolaminas Cálcio ionizado	5 anos	Anual Anual Anual	Tiroidectomia profilática (5 anos)
MEN2B	Análise mutacional do RET proto-oncogene Quando não disponível: Calcitonina após teste de estímulo com pentagastrina Dosagem urinária de catecolaminas Cálcio ionizado	<1 ano	Anual Anual Anual	Tiroidectomia profilática (1 ano)
CMTF	Análise mutacional do RET proto-oncogene Quando não disponível: Calcitonina após teste de estímulo com pentagastrina	5-18 anos	Anual	Tiroidectomia profilática (idade depende da mutação e da agressividade do CMT na família)

Abreviações: MEN, neoplasia endócrina múltipla; CMTF, carcinoma medular de tiróide familiar

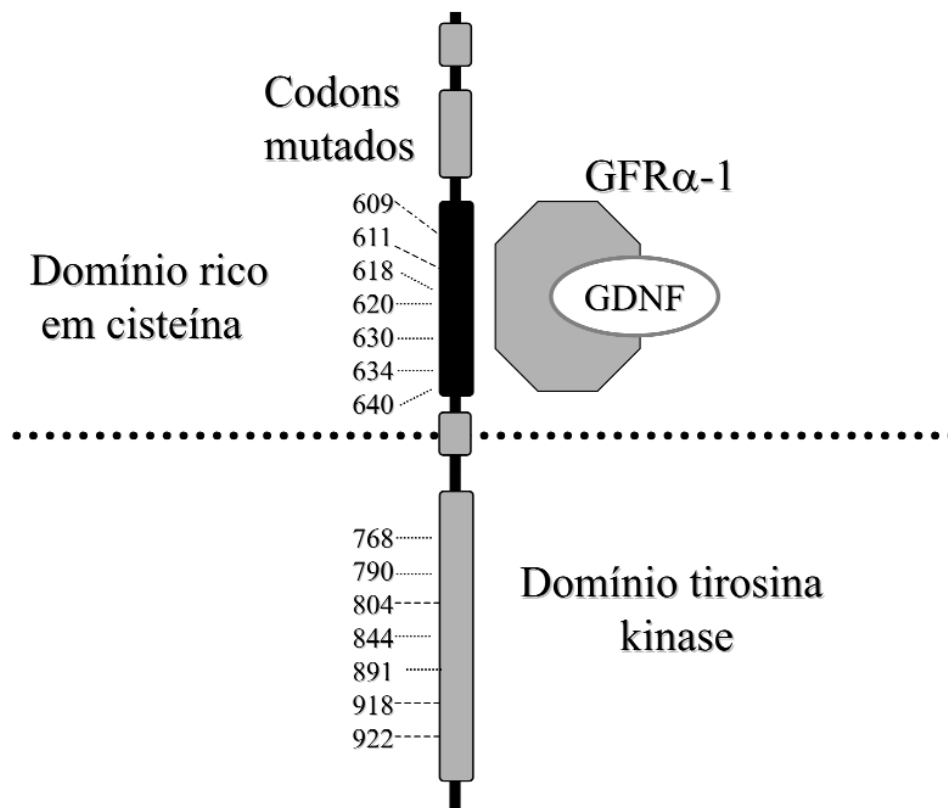
Tabela 4: Mutações do RET proto-oncogene em MEN2A, MEN2B e CMTF

Síndrome Genética	Codon mutado	Substituição de Nucleotídeos Normal - Mutado	Substituição de Aminoácidos Normal@Mutado
MEN2A	609	cTGC-CGC	Cys-Arg
	609	cTGC-GGC	Cys-Gly
	611	cTGC-CGC	Cys-Arg
	611	TGC-TTC	Cys-Phe
	611	cTGC-AGC	Cys-Ser
	611	TGcT-TGG	Cys-Trp
	611	TGC-TAC	Cys-Tyr
	618	TGC-TTC	Cys-Phe
	618	TGC-TCC	Cys-Ser
	620	cTGC-GGC	Cys-Gly
	620	TGCg-TGG	Cys-Trp
	620	TGC-TAC	Cys-Tyr
	630	TGC-TTC	Cys-Phe
	634	gTGC-CGC	Cys-Arg
	634	gTGC-GGC	Cys-Gly
	634	TGC-TTC	Cys-Phe
	634	gTGC-AGC	Cys- -Ser
	634	TGCc-TGG	Cys-Trp
	634	TGC-TAC	Cys-Tyr
	640	GCC-GGC	Ala-Gly
804	CGTG-ATG	Val-Met	
CMTF	609	TGC-TAC	Cys-Tyr
	611	cTGC-GGC	Cys-Gly
	618	gTGC-CGC	Cys-Arg
	618	gTGC-GGCg	Cys-Gly
	618	TGC-AGC	Cys-Ser
	618	TGC-TAC	Cys-Tyr
	620	cTGC-CGC	Cys-Arg
	620	TGC-TTC	Cys-Phe
	620	TGC-TCC	Cys-Ser
	620	cTGC-AGC	Cys-Ser
	630	TGC-TCC	Cys-Ser
	630	TGC-TAC	Cys-Tyr
	634	TGC-TCC	Cys-Ser
	768	GAGc-GAC	Glu-Asp
	790	TTGt-TTCT	Leu-Phe
	790	TGT@TTT	Leu-Phe
804	cGTG-TTG	Val-Leu	
844	CGG-CTG	Arg-Leu	
891	tTCG-GCG	Ser-Ala	
MEN2B	918	ATG-ACG	Met-Thr
	922	TCC-TAC	Ser-Tyr

Abreviações: MEN, neoplasia endócrina múltipla; CMTF, carcinoma medular de tireóide familiar.



Figura 1



**Figura 1:** Receptor RET. Representação esquemática do receptor RET revelando os ligantes e as áreas do receptor aonde se concentram as mutações. Estas são áreas importantes à função do receptor; o domínio extracelular rico em cisteína e o domínio intracelular tirosina kinase responsável pela transdução do sinal. As mutações que causam MEN2A estão localizadas principalmente no domínio extracelular resultando na substituição de cisteína por um outro aminoácido. Já as mutações que causam MEN2B estão localizadas no domínio intracelular.

## Bibliografia

1. Wermer P. Genetic aspects of adenomatosis of endocrine glands. *Am J Med.* 1954;16:363-371.
2. Calender A, Giraud S, Cougard P, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 in France: clinical and genetic studies. *J Intern Med.* 1995;238(3):263-8.
3. Skogseid B, Eriksson B, Lundqvist G, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1: a 10-year prospective screening study in four kindreds. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;73(2):281-7.
4. Thompson NW. The surgical management of hyperparathyroidism and endocrine disease of the pancreas in the multiple endocrine neoplasia type 1 patient. *J Intern Med.* 1995;238(3):269-80.
5. O'Riordain DS, O'Brien T, Grant CS, Weaver A, Gharib H, van Heerden JA. Surgical management of primary hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia types 1 and 2. *Surgery.* 1993;114(6):1031-7; discussion 1037-9.
6. Gagel RF. Multiple Endocrine Neoplasia. In: Wilson JD, Foster DW, Larsen PR, Kronenberg H, eds. *Williams Textbook of Endocrinology.* Ninth Edition ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1998:1627-1649.
7. Veldhuis JD, Norton JA, Wells SA, Jr., Vinik AI, Perry RR. Surgical versus medical management of multiple endocrine neoplasia (MEN) type I. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 1997;82(2):357-64.
8. Wells SA, Jr., Farndon JR, Dale JK, Leight GS, Dilley WG. Long-term evaluation of patients with primary parathyroid hyperplasia managed by total parathyroidectomy and heterotopic autotransplantation. *Ann Surg.* 1980;192(4):451-8.
9. Rizzoli R, Green J, III, Marx SJ. Primary hyperparathyroidism in familial multiple endocrine neoplasia type I. Long-term follow-up of serum calcium levels after parathyroidectomy. *Am J Med.* 1985;78(3):467-474.
10. van Heerden JA, Kent RBd, Sizemore GW, Grant CS, ReMine WH. Primary hyperparathyroidism in patients with multiple endocrine neoplasia syndromes. Surgical experience. *Arch Surg.* 1983;118(5):533-536.
11. Teh BT, Grimmond S, Shepherd J, Larsson C, Hayward N. Multiple endocrine neoplasia type I: clinical syndrome to molecular genetics. *Aust N Z J Surg.* 1995;65(10):708-13.
12. Melvin WS, Johnson JA, Sparks J, Innes JT, Ellison EC. Long-term prognosis of Zollinger-Ellison syndrome in multiple endocrine neoplasia. *Surgery.* 1993;114(6):1183-8.
13. Jensen RT. Gastrin-producing tumors. *Cancer Treatment & Research.* 1997;89:293-334.
14. Skogseid B, Oberg K. Prospective screening in multiple endocrine neoplasia type 1. *H Ford Hosp J.* 1992;In press.
15. MacFarlane MP, Fraker DL, Alexander HR, Norton JA, Lubensky I, Jensen RT. Prospective study of surgical resection of duodenal and pancreatic gastrinomas in multiple endocrine neoplasia type 1. *Surgery.* 1995;118(6):973-9; discussion 979-80.
16. Norton JA. Gastrinoma: advances in localization and treatment. *Surgical Oncology Clinics of North America.* 1998;7(4):845-61.
17. Pipeleers-Marichal M, Somers G, Willems G, et al. Gastrinomas in the duodenum of patients with multiple endocrine neoplasia type 1 and the Zollinger-Ellison syndrome. *N Engl J Med.* 1990;322(11):723-7.
18. Simeone DM, Scheiman JM, Thompson NW. The "serendipitous" surgical cure of the Zollinger-Ellison syndrome in a patient with multiple endocrine neoplasia type 1 despite an unsuspected diagnosis of either disease. *J Clin Gastroenterol.* 2001;32(3):268-71.
19. Gauger PG, Thompson NW. Early surgical intervention and strategy in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2001;15(2):213-23.
20. Hoff AO, Gagel RF. Multiple endocrine neoplasia types 1 and 2: phenotype, genotype, diagnosis, and therapeutic plan with special reference to children and adolescents. *Current Opinion in Endocrinology and Diabetes.* 1997;4:91-99.
21. Hoff AO, Vassilopoulou-Sellin R. The role of glucagon administration in the diagnosis and treatment of patients with tumor hypoglycemia. *Cancer.* 1998;82(8):1585-92.
22. Miller CA, Ellison C. Therapeutic alternatives in metastatic neuroendocrine tumors. *Surgical Oncology Clinics of North America.* 1998;7:863-878.
23. Moertel CG, Lefkopoulo M, Lipsitz S, et al. Streptozocin-doxorubicin, streptozocin-fluorouracil, or chlorozotocin in the treatment of advanced islet cell carcinoma. *N Engl J Med.* 1992;326:519-523.
24. Moertel CG, Hanley JA, Johnson LA. Streptozocin alone compared with streptozocin plus fluorouracil in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 1980;303:1189-1194.
25. Ajani JA, Carrasco CH, Charnsangavej C, Samaan NA, Levin B, Wallace S. Islet cell tumors metastatic to the liver: effective palliation by sequential hepatic artery embolization. *Ann Intern Med.* 1988;108(3):340-4.
26. Scheithauer BW, Laws ERJ, Kovacs K, Horvath E, Randall RV, Carney JA. Pituitary adenomas of the multiple endocrine neoplasia type I syndrome. *Semin Diagn Pathol.* 1987;4(3):205-211.
27. Burgess JR, Shepherd JJ, Parameswaran V, Hoffman L, Greenaway TM. Prolactinomas in a large kindred with multiple endocrine neoplasia type 1: clinical features and inheritance pattern. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(5):1841-5.
28. Schussheim DH, Skarulis MC, Agarwal SK, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1: new clinical and basic findings. *Trends Endocrinol Metab.* 2001;12(4):173-8.
29. Amano S, Hazama F, Haebara H, Tsurusawa M, Kaito H. Ectopic ACTH-MSH producing carcinoid tumor with multiple endocrine hyperplasia in a child. *Acta Pathol Jpn.* 1978;28(5):721-730.
30. Samaan NA, Hickey RC, Bedner TD, et al. Hyperparathyroidism and carcinoid tumor. *Ann Intern Med.* 1975;82:205-207.
31. Larsson C, Skogseid B, Oberg K, Nakamura Y, Nordenskjold M. Multiple endocrine neoplasia type 1 gene maps to chromosome 11 and is lost in insulinoma. *Nature.* 1988;332(6159):85-87.

32. Chandrasekharappa SC, Guru SC, Manickam P, et al. Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia-type 1. *Science*. 1997;276:404-407.
33. Lemmens I, Van de Ven WJ, Kas K, et al. Identification of the multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) gene. The European Consortium on MEN1. *Human Molecular Genetics*. 1997;6(7):1177-83.
34. Krawczak M, Ball EV, Fenton I, et al. Human gene mutation database—a biomedical information and research resource. *Hum Mutat*. 2000;15(1):45-51.
35. Agarwal SK, Kester MB, Debelenko LV, et al. Germline mutations of the MEN1 gene in familial multiple endocrine neoplasia type 1 and related states. *Human Molecular Genetics*. 1997;6(7):1169-75.
36. Olufemi SE, Green JS, Manickam P et al. Common ancestral mutation in the MEN1 gene is likely responsible for the prolactinoma variant of MEN1 (MEN1Burin) in four kindreds from Newfoundland. *Human Mutation*. 1998;11(4):264-9.
37. Heppner C, Kester MB, Agarwal SK, et al. Somatic mutation of the MEN1 gene in parathyroid tumours. *Nature Genetics*. 1997;16(4):375-8.
38. Debelenko LV, Brambilla E, Agarwal SK, et al. Identification of MEN1 gene mutations in sporadic carcinoid tumors of the lung. *Human Molecular Genetics*. 1997;6(13):2285-90.
39. Zhuang Z, Vortmeyer AO, Pack S, et al. Somatic mutations of the MEN1 tumor suppressor gene in sporadic gastrinomas and insulinomas. *Cancer Research*. 1997;57(21):4682-6.
40. Marx SJ, Agarwal SK, Kester MB, et al. Germline and somatic mutation of the gene for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *Journal of Internal Medicine*. 1998;243(6):447-53.
41. Agarwal SK, Guru SC, Heppner C, et al. Menin interacts with the AP1 transcription factor JunD and represses JunD-activated transcription. *Cell*. 1999;96(1):143-52.
42. Heppner C, Bilimoria KY, Agarwal SK, et al. The tumor suppressor protein menin interacts with NF-kappaB proteins and inhibits NF-kappaB-mediated transactivation. *Oncogene*. 2001;20(36):4917-25.
43. Lemmens IH, Forsberg L, Pannett AA, et al. Menin interacts directly with the homeobox-containing protein Pem. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001;286(2):426-31.
44. Skogseid B, Rastad J, Oberg K. Multiple endocrine neoplasia type 1. Clinical features and screening. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1994;23(1):1-18.
45. Sipple JH. The association of pheochromocytoma with carcinoma of the thyroid gland. *Am J Med*. 1961;31:163-166.
46. O'Riordain DS, O'Brien T, Crotty TB, Gharib H, Grant CS, van Heerden JA. Multiple endocrine neoplasia type 2B: more than an endocrine disorder. *Surgery*. 1995;118(6):936-42.
47. O'Riordain DS, O'Brien T, Weaver AL, et al. Medullary thyroid carcinoma in multiple endocrine neoplasia types 2A and 2B. *Surgery*. 1994;116(6):1017-23.
48. Telander RL, Moir CR. Medullary thyroid carcinoma in children. *Semin Pediatr Surg*. 1994;3(3):188-93.
49. Eng C, Clayton D, Schuffenecker I, et al. The relationship between specific RET proto-oncogene mutations and disease phenotype in multiple endocrine neoplasia type 2. International RET mutation consortium analysis. *JAMA*. 1996;276(19):1575-9.
50. Chong GC, Beahrs OH, Sizemore GW, Woolner LH. Medullary carcinoma of the thyroid gland. *Cancer*. 1975;35(3):695-704.
51. Jackson CE, Talpos GB, Kambouris A, Yott JB, Tashjian AH, Jr, Block MA. The clinical course after definitive operation for medullary thyroid carcinoma. *Surgery*. 1983;94(6):995-1001.
52. van Heerden JA, Grant CS, Gharib H, Hay ID, Ilstrup DM. Long-term course of patients with persistent hypercalcitoninemia after apparent curative primary surgery for medullary thyroid carcinoma. *Ann Surg*. 1990;212(4):395-400.
53. Moley JF, Wells SA, Dilley WG, Tisell LE. Reoperation for recurrent or persistent medullary thyroid carcinoma. *Surgery*. 1993;114:1090-1096.
54. Tisell L, Hansson G, Jansson S, Salander H. Reoperation in the treatment of asymptomatic metastasizing medullary thyroid carcinoma. *Surgery*. 1986;99:60-66.
55. Evans DB, Fleming JB, Lee JE, Cote G, Gagel RF. The surgical treatment of medullary thyroid carcinoma. *Seminars in Surgical Oncology*. 1999;16(1):50-63.
56. Fleming JB, Lee JE, Bouvet M, et al. Surgical strategy for the treatment of medullary thyroid carcinoma. *Ann Surg*. 1999;230(5):697-707.
57. Brierley J, Tsang R, Simpson WJ, Gospodarowicz M, Sutcliffe S, Panzarella T. Medullary thyroid cancer: analyses of survival and prognostic factors and the role of radiation therapy in local control. *Thyroid*. 1996;6(4):305-10.
58. Samaan NA, Schultz PN, Hickey RC. Medullary thyroid carcinoma: prognosis of familial versus sporadic disease and the role of radiotherapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988;67(4):801-805.
59. Gottlieb JA, Hill CS, Jr. Chemotherapy of thyroid cancer with adriamycin: experience with 30 patients. *N Engl J Med*. 1974;290:193-197.
60. Shimaoka K, Schoenfeld DA, DeWys WD, Creech RH, DeConti R. A randomized trial of doxorubicin versus doxorubicin plus cis-platin in patients with advanced thyroid carcinoma. *Cancer*. 1985;56:2155-2160.
61. Petursson SR. Metastatic medullary thyroid carcinoma. Complete response to combination chemotherapy with dacarbazine and 5-fluorouracil. *Cancer*. 1988;62(9):1899-903.
62. Scherubl H, Raue F, Ziegler R. Combination chemotherapy of advanced medullary and differentiated thyroid cancer. Phase II study. *J Cancer Res Clin Oncol*. 1990;116(1):21-3.
63. Wu LT, Averbuch SD, Ball DW, de Bustros A, Baylin SB, McGuire WPr. Treatment of advanced medullary thyroid carcinoma with a combination of cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine. *Cancer*. 1994;73(2):432-6.
64. Juweid ME, Hajjar G, Stein R, et al. Initial experience with high-dose radioimmunotherapy of metastatic medullary thyroid cancer using 131I-MN-14 F(ab)2 anti-carcinoembryonic antigen MAb and AHSCR. *J Nucl Med*. 2000;41(1):93-103.

65. Nelkin BD, Ball DW. Combretastatin A-4 and doxorubicin combination treatment is effective in a preclinical model of human medullary thyroid carcinoma. *Oncol Rep.* 2001;8(1):157-60.
66. Modigliani E, Vasen H, Raue K, et al. Pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2: European study. *J Int Med.* 1995;238:363-367.
67. Lee JE, Curley SA, Gagel RF, Evans DB, Hickey RC. Cortical-sparing adrenalectomy for patients with bilateral pheochromocytomas. *Ann Surg.* 1996.
68. Ikeda Y, Takami H, Niimi M, Kan S, Sasaki Y, Takayama J. Laparoscopic partial or cortical-sparing adrenalectomy by dividing the adrenal central vein. *Surg Endosc.* 2001;15(7):747-50.
69. Raue F, Kraimps JL, Dralle H, et al. Primary hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 2A. *J Intern Med.* 1995;238(4):369-73.
70. Takahashi M, Buma Y, Iwamoto T, Inaguma Y, Ikeda H, Hiai H. Cloning and expression of the ret proto-oncogene encoding a tyrosine kinase with two potential transmembrane domains. *Oncogene.* 1988;3(5):571-8.
71. Attie-Bitach T, Abitbol M, Gerard M, et al. Expression of the RET proto-oncogene in human embryos. *American Journal of Medical Genetics.* 1998;80(5):481-6.
72. Schuchardt A, D'Agati V, Larsson-Blomberg L, Costantini F, Pachnis V. Defects in the kidney and enteric nervous system of mice lacking the tyrosine kinase receptor Ret. *Nature.* 1994;367(6461):380-3.
73. Pichel JG, Shen L, Sheng HZ, et al. Defects in enteric innervation and kidney development in mice lacking GDNF. *Nature.* 1996;382(6586):73-6.
74. Jing S, Wen D, Yu Y, et al. GDNF-induced activation of the ret protein tyrosine kinase is mediated by GDNFR-alpha, a novel receptor for GDNF. *Cell.* 1996;85(7):1113-24.
75. Baloh RH, Tansey MG, Lampe PA, et al. Artemin, a novel member of the GDNF ligand family, supports peripheral and central neurons and signals through the GFRalpha3-RET receptor complex. *Neuron.* 1998;21(6):1291-302.
76. Kottbauer PT, Lampe PA, Heuckeroth RO, et al. Neurturin, a relative of glial-cell-line-derived neurotrophic factor. *Nature.* 1996;384(6608):467-70.
77. Milbrandt J, de Sauvage FJ, Fahrner TJ, et al. Persephin, a novel neurotrophic factor related to GDNF and neurturin. *Neuron.* 1998;20(2):245-253.
78. Mathew CG, Chin KS, Easton DF, et al. A linked genetic marker for multiple endocrine neoplasia type 2A on chromosome 10. *Nature.* 1987;328(6130):527-528.
79. Mulligan LM, Kwok JB, Healey CS, et al. Germ-line mutations of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2A. *Nature.* 1993;363(6428):458-60.
80. Donis-Keller H, Dou S, Chi D, et al. Mutations in the RET proto-oncogene are associated with MEN 2A and FMTC. *Human Molecular Genetics.* 1993;2(7):851-6.
81. Hoff AO, Cote GJ, Gagel RF. Multiple Endocrine Neoplasias. *Annu. Rev. Physiol.* 2000;62:377-411.
82. Attie T, Pelet A, Edery P, et al. Diversity of RET proto-oncogene mutations in familial and sporadic Hirschsprung disease. *Human Molecular Genetics.* 1995;4(8):1381-6.
83. Wohlk N, Cote GJ, Bugalho MM, et al. Relevance of RET proto-oncogene mutations in sporadic medullary thyroid carcinoma. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 1996;81(10):3740-5.
84. Eng C, Mulligan LM, Smith DP, et al. Mutation of the RET protooncogene in sporadic medullary thyroid carcinoma. *Genes, Chromosomes & Cancer.* 1995;12(3):209-12.
85. Komminoth P, Kunz EK, Matias-Guiu X, et al. Analysis of RET proto-oncogene point mutations distinguishes heritable from nonheritable medullary thyroid carcinomas. *Cancer.* 1995;76:479-89.
86. Hotz HG, Runkel NS, Frank-Raue K, Raue F, Buhr HJ. Prophylactic thyroidectomy in MEN IIA: does the calcitonin level correlate with tumor spread? *Langenbecks Archives of Surgery.* 1998;383(2):170-3.
87. Wells SA, Chi DD, Toshima K, et al. Predictive DNA testing and prophylactic thyroidectomy in patients at risk for multiple endocrine neoplasia type 2A. *Ann Surg.* 1994;220(3):237-250.
88. Gagel RF, Cote GJ, Martins Bugalho MJ, et al. Clinical use of molecular information in the management of multiple endocrine neoplasia type 2A. *Journal of Internal Medicine.* 1995;238(4):333-41.
89. Skinner MA, De Benedetti MK, Moley JF, Norton JA, Wells SA, Jr. Medullary thyroid carcinoma in children with multiple endocrine neoplasia types 2A and 2B. *J Pediatr Surg.* 1996;31(1):177-81; discussion 181-2.
90. Crabtree JS, Scacheri PC, Ward JM, et al. A mouse model of multiple endocrine neoplasia, type 1, develops multiple endocrine tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98(3):1118-23.