

Neoplasia endócrina múltipla Tipo 2B – caso clínico

*Multiple endocrine neoplasia type 2B – clinical case*Rita Mendes^{*}, Filipa Malheiro^{*}, Eugénia Santos^{**}, Isabel Gaspar^{***}, Joaquim Torrinha[§], Luis Raposo^{§§}, Isabel Madruga^{§§§}, Alberto Mello e Silva[±]**Resumo**

Descreve-se o caso de um doente de 19 anos, sexo masculino, raça caucasiana, com *habitus marfanóide*, hipertrofia dos nervos da córnea, neuromas dos lábios e da língua, alterações músculo-esqueléticas, aumento da glândula supra-renal esquerda com expressão nodular compatível com adenoma não funcionante e seringomielia, pelo que foi referenciado à consulta de Medicina Interna por suspeita de Neoplasia Endócrina Múltipla (MEN 2B). Do estudo do doente destaca-se o diagnóstico de carcinoma medular da tireóide (CMT) com metastização ganglionar cervical e pulmonar, tendo sido submetido a tireoidectomia total, com várias complicações no pós-operatório. O estudo molecular revelou a presença de mutação no codão 918 do exão 16 do proto-oncogene RET localizado no cromossoma 10, que confirmou o diagnóstico de MEN2B.

Discute-se a necessidade de um diagnóstico precoce, dada a existência de alterações já presentes na infância e adolescência, de terapêutica agressiva e rastreio familiar tendo em conta a elevada mortalidade destas síndromes.

Palavras chave: MEN 2B, carcinoma medular da tireóide, proto-oncogene RET.

Abstract

We report the case of a 19-year-old white male presenting marfanoid habitus, thickened corneal nerves, neuromas of the tongue and lips, skeletal abnormalities, nodular lesion of the adrenal gland, suggesting non-functioning adenoma, and syringomyelia, who was referred to the department of Internal Medicine to investigate a possible MEN2B syndrome. Medullary thyroid carcinoma with pulmonary and cervical lymph node metastasis was diagnosed. Total thyroidectomy with central lymph node dissection was performed. The molecular study confirmed the diagnosis of MEN2B, given the presence of the codon 918 in RET exon 16 mutation in chromosome 10.

We discuss the need for early diagnosis (sometimes possible because some features of this syndrome are present early in life), aggressive therapy and familial screening, considering the syndrome's high mortality rate.

Key words: MEN 2B, medullary thyroid carcinoma, RET proto-oncogene.

Introdução

As Neoplasias Endócrinas Múltiplas (MEN) são síndromes autossómicas dominantes, caracterizadas

pela ocorrência de várias neoplasias endocrinológicas.^{1,2,3}

Três síndromes são descritas: MEN 1 (também chamada síndrome de Wermer) e que compreende hiperplasia das paratiroideias, tumores da hipófise e dos ilhéus pancreáticos; MEN2A ou síndrome de Sipple, que inclui o carcinoma medular da tireóide (CMT), hiperplasia das paratiroideias e feocromocitoma; e o MEN2B, caracterizado pela presença de feocromocitoma e CMT, associados a neuromas muco-cutâneos, ganglioneuromatose gastrointestinal, hipertrofia dos nervos da córnea, *habitus marfanóide* e alterações músculo-esqueléticas.^{1,4,5}

Os MEN2A, MEN2B e o CMT resultam de mutações no proto-oncogene RET, localizado no cromossoma 10.^{1,2,3}

Nos doentes com MEN2B o CMT tem aparecimento precoce e comportamento mais agressivo do que nos doentes com MEN2A, pelo que o diagnóstico

* Interna do Internato Complementar de Medicina Interna - Serviço de Medicina I – Hospital de Egas Moniz

** Assistente Hospitalar de Medicina Interna - Serviço de Medicina I – Hospital de Egas Moniz

*** Assistente Hospitalar de Genética Médica - Serviço de Genética Médica – Hospital de Egas Moniz

§ Assistente Hospitalar Graduado de Cirurgia Geral - Serviço de Cirurgia Geral II – Hospital de Egas Moniz

§§ Assistente Hospitalar Graduado de Endocrinologia – Serviço de Endocrinologia – Hospital de Egas Moniz

§§§ Assistente Hospitalar Graduada de Medicina Interna – Serviço de Medicina I – Hospital de Egas Moniz

± Chefe de Serviço de Medicina Interna e Director do Serviço de Medicina I – Hospital de Egas Moniz

Recebido para publicação a 10.10.05

Aceite para publicação a 28.02.06

precoce, a análise genética e subsequente tratamento são de suma importância.^{4,6}

Caso clínico

Descreve-se o caso de um doente do sexo masculino, 19 anos de idade, raça caucasiana, que durante a infância foi referenciado à Consulta de Genética por apresentar hipotonia dos membros inferiores associada a uma “fácies grosseira”. (apesar de desenvolvimento psicomotor adequado). A investigação realizada na altura foi inconclusiva, sendo os vários exames realizados normais.

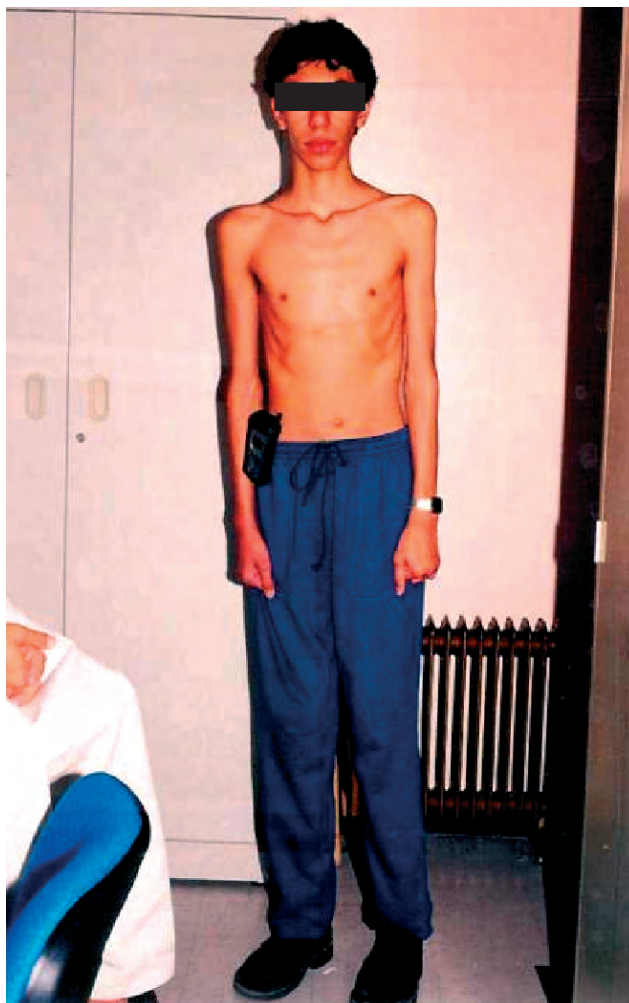
Durante a adolescência constatou-se a instalação de alterações morfológicas sugestivas de *habitus marfanóide* (dolicocefalia, face longa, nariz piramidal com ponta bulbosa, prognatismo, pectus excavatum, membros superiores longos e aracnodactilia) – (Fig. 1).

Apresentou ainda outras alterações, nomeadamente: oculares (eversão das pálpebras com placas tarsais visíveis e hipertrofia dos nervos da córnea); da cavidade bucal (lesões nodulares irregulares da língua, lábios e mucosa jugal, sugestivas de neuromas muco-cutâneos, implantação irregular dos caninos e afastamento dos incisivos) e músculo-esqueléticas (atrofia muscular generalizada, hiperlaxidão articular, cifoescoliose, *genus valgus*, pés *cavus* e retracção do tendão de Aquiles) – (Figs. 2, 3 e 4).

Aos 17 anos de idade foi observado em consulta de Neurologia, por apresentar marcada atrofia muscular (dos 4 membros) associada a dificuldade da marcha (tipo espástica), reflexos cutâneo-plantares indiferentes bilateralmente e erros na sensibilidade postural dos dedos dos pés. A avaliação clínica e a ressonância magnética (RM) medular, permitiram diagnosticar uma cavidade seringomiélica centro-medular de D2 até D6, sem outras alterações. Foi medicado com baclofeno e referenciado às Consultas de Genética Médica e de Medicina Interna, para investigação de eventual síndrome MEN2B.

Nesta altura, para além das alterações morfológicas já descritas, há a assinalar a presença de múltiplas adenomegalias cervicais bilaterais, indolores, com consistência de borracha, móveis, com cerca de 2-3 cm de diâmetro. Para o diagnóstico de eventual envolvimento por múltiplas neoplasias endócrinas realizou diversos exames complementares de diagnóstico:

- Analiticamente: hemograma, velocidade de sedimentação, proteína C reactiva, ionograma, cálcio, fósforo, função tiroideia, hormona paratiroideia

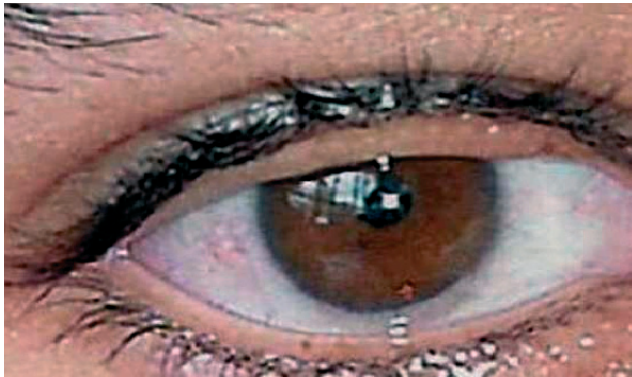


Habitus marfanóide.

FIG. 1

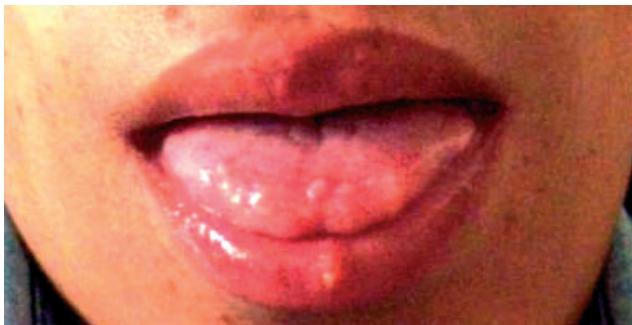
(PTH), aldosterona, cortisol, hormona adrenocorticotrófica (ACTH), doseamentos de metanefrinas; ácido vanilmandélico, cortisol e ionograma na urina de 24h todos normais.

- Valores de calcitonina basais persistentemente elevados (entre 564 e 590pg/ML, para um valor referência < 20pg/mL).
- Ecografia da tiróide: bócio multinodular com predomínio de nódulos sólidos no lobo esquerdo, associado à presença de adenomegalias nas cadeias jugulares internas, bilateralmente e confirmados por TC cervical (Fig. 5).
- Cintigrafia da tiróide: formação nodular fria na metade superior tiroideia.
- Citologia aspirativa da tiróide e adenopatia cervical: carcinoma medular da tiróide com metástase ganglio-



Eversão das pálpebras com placas tarsais visíveis, associadas à hipertrofia dos nervos da córnea.

FIG. 2



Neuromas da língua e lábios.

FIG. 3

nar ipsilateral, com imunocitoquímica positiva para calcitonina. Para estadiamento do CMT, foi efectuada uma cintigrafia com somastatina, que apenas mostrou fixação no lobo esquerdo da tiroideia e na região cervical esquerda, sem captação no restante corpo

- Ecografia abdominal: sem alterações.
- TC abdominal, e das glândulas supra-renais (SR), RM das SR e cintigrafia com metaiodobenzilguanidina (MIBG) das SR, que não mostraram alterações com significado patológico (apenas discreto aumento do volume da SR esquerda com expressão nodular, sugestiva de adenoma não funcionante).
- Biopsia rectal – sem alterações.
- Biopsia labial – proliferação neuromatosa benigna.

O estudo molecular identificou uma mutação no codão 918 do exão 16 do proto-oncogene RET, que confirmou o diagnóstico de MEN2B.

Aos 18 anos de idade foi submetido a tiroidectomia



Alterações músculo-esqueléticas (atrofia muscular, pés cavus).

FIG. 4



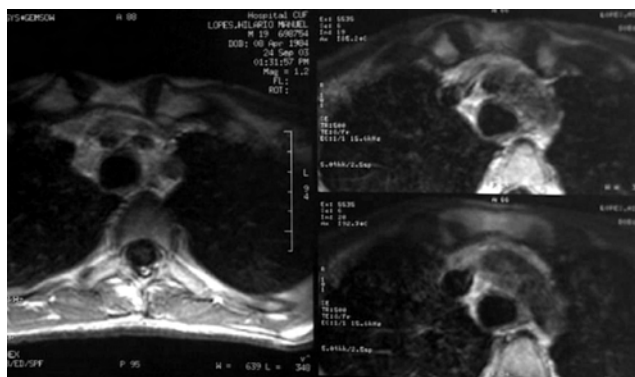
TC cervical - Aumento das dimensões do lobo esquerdo da tiroide, de contornos lobulados e mal definidos, sem plano de clivagem com esternocleidomastoideu, com estrutura heterogénea e múltiplas formações nodulares hipodensas. Tem duas formações adenopáticas jugulares internas, à esquerda.

FIG. 5

total e esvaziamento ganglionar cervical, tendo iniciado reposição com levotiroxina, cálcio e vitamina D. O pós-operatório foi complicado por intercorrências graves — pneumonia a *Moraxella catarrhalis* e sépsis a *Pseudomonas aeruginosa*, o que foi responsável por um internamento muito prolongado em Unidade de Cuidados Intensivos, com difícil desmame ventilatório e desnutrição grave.

Foram feitos doseamentos hormonais, após a intervenção cirúrgica, que demonstraram diminuição franca da calcitonina, associada a aumento da TSH, confirmando a eficácia e bom resultado da tiroidectomia total

Apesar de clinicamente bem, um ano após cirurgia, a TC e a RM cervical de controlo, realizadas em



RM cervical - componente tecidual látero-traqueal esquerdo compatível com tecido tiroideu residual ou eventual recidiva local.

FIG. 6

consulta de seguimento, detectaram a presença de tecido tiroideu residual traduzindo eventual recidiva local de CMT (Fig. 6). Para diagnóstico de eventuais metástases, foram programados diversos exames complementares de diagnóstico: ecografia abdominal e renal; TC torácica e das SR; cintigrafia óssea; cintigrafia de corpo inteiro com MIBG e gamagrafia corporal com somatostatina, que sugeriram metastização ganglionar cervical e pulmonar (Fig. 7). Com esta evolução clínica, em reunião multidisciplinar (Medicina Interna, Genética, Cirurgia Geral, Endocrinologia e Oncologia), optou-se por uma atitude terapêutica médica conservadora.

A doença evoluiu com aparecimento de dispneia de agravamento progressivo, tendo a *laringoscopia* revelado paresia bilateral dos recorrentes com fenda glótica de calibre reduzido, infiltração multifocal da porção superior da traqueia, e diminuição do calibre da traqueia. Foi realizada *traqueostomia*, que permitiu melhoria transitória das queixas.

Todavia, assistiu-se à progressão da doença, com metastização pulmonar múltipla e insuficiência respiratória refractária à terapêutica, tendo-se verificado o óbito, cerca de 2 anos após o diagnóstico (aos 20 anos de idade).

Discussão

O CMT na síndrome MEN2B, com aparecimento precoce e comportamento muito agressivo, é o principal determinante da morbi-mortalidade.^{4,7} Foi pela primeira vez descrito em 1922, por Wagenmann e Froboese e, posteriormente, por Williams e Pollock, em 1966 e Gorlin et al, em 1968.⁸⁻¹¹

Para além do CMT, a síndrome MEN2B caracteriza-se pela presença de feocromocitoma, *habitus marfanóide* e alterações esqueléticas várias, neuromas mucosos, ganglioneuromatose intestinal e hipertrofia dos nervos da córnea.²

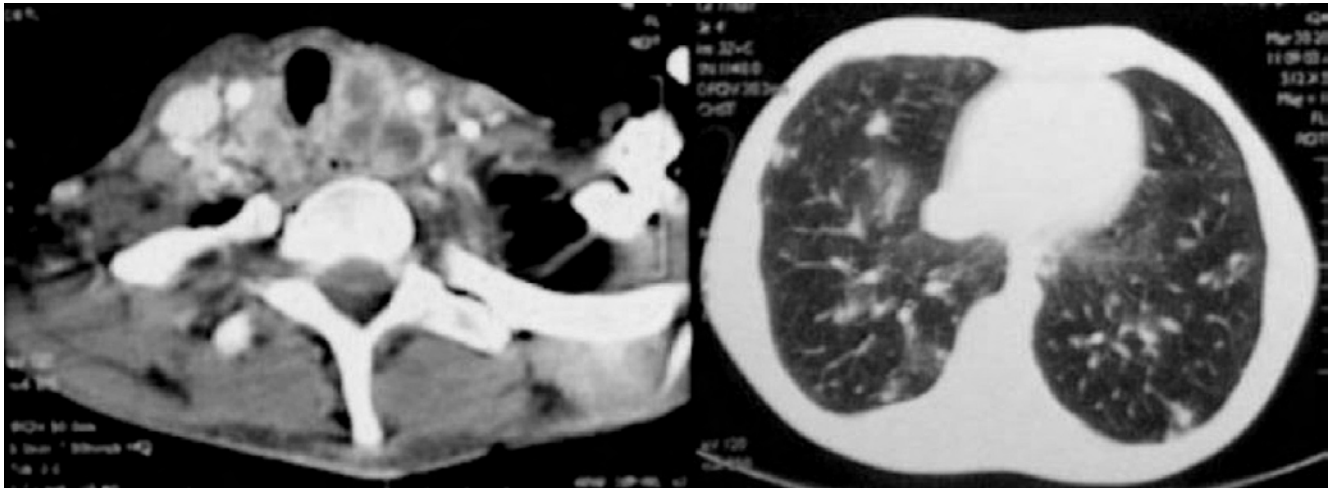
O CMT ocorre em praticamente todos os doentes com MEN2B, sendo geralmente precedido por hiperplasia das células C.^{1,2,12} Muitas vezes, quando é diagnosticado já se encontra metastizado (cerca de 80% dos casos), tendo as metástases, habitualmente, localização ganglionar cervical, pulmonar, hepática ou óssea.^{13,14} Manifesta-se na maioria das vezes como um nódulo tiroideu, assintomático, associado a presença de diarreia. Laboratorialmente há aumento dos níveis de calcitonina, basais ou após o teste de estimulação com pentagastrina ou cálcio.^{15,16} Também podem estar aumentadas outras hormonas como a somatostatina e a cromogranina A.⁵ A cintigrafia com somatostatina pode ser útil na detecção precoce de metástases do CMT.¹⁷

O CMT é curável pela cirurgia (tiroidectomia total com esvaziamento ganglionar), quando realizada precocemente (antes dos 4 anos de idade, preferencialmente nos primeiros 6 meses de vida). Se houver evidência de metastização à distância, não há indicação para a intervenção cirúrgica, sendo a resposta à radioterapia ou quimioterapia insatisfatória.^{1,18,19,20}

O *feocromocitoma*, que afecta cerca de 40 a 50% dos doentes com MEN2B, ocorre geralmente na 2ª década de vida e é bilateral na maioria das vezes (70%).^{2,4,12,21} Também costuma ser precedido de hiperplasia das glândulas supra-renais. O diagnóstico é feito com base na clínica e pode ser comprovado bioquimicamente através dos doseamentos de metanefrinas, do ácido vanilmandélico e de catecolaminas, no soro e urina de 24 horas.^{1,22} Se forem patológicos, deverá ser realizado controlo morfológico por TC ou RM. Poderá ainda ser realizada cintigrafia com MIBG, que tem uma alta especificidade e sensibilidade.^{1,21}

A confirmar-se a suspeita de feocromocitoma, a terapêutica será a cirurgia de remoção da ou das glândulas supra-renais afectadas, sempre antes da tiroidectomia.¹

O facto de haver múltiplas alterações fenotípicas, que precedem em muitos anos o aparecimento ou o diagnóstico de CMT nos doentes com MEN2B, assume extrema importância, já que permite o diagnóstico precoce do mesmo, bem como o tratamento atempado.



TC cervical e torácica – mostra exuberante componente adenopático cervical e mediastínico e metastização pulmonar múltipla, bilateral.

FIG. 7

São exemplos destas alterações a hipertrofia dos nervos da córnea, que surge muito precocemente no decorrer da doença e que deve sempre fazer suspeitar da presença da síndrome; o habitus marfanóide que se manifesta em cerca de 75% dos casos; os neuromas muco-cutâneos, presentes em 95 a 100% dos doentes (localizando-se essencialmente nos lábios, cavidade oral, mucosas nasal, laríngea e faríngea, pálpebras e córnea) e as neoplasias dos nervos entéricos (ou ganglioneuromatose gastrointestinal) em 40%.^{2,11,14,23,24} O envolvimento gastrointestinal inclui a distensão abdominal, obstipação ou diarreia, e resulta da presença de ganglioneuromatose intestinal, comparável com o espessamento ou hipertrofia dos nervos da córnea ou os neuromas.^{12,25}

O MEN2B resulta da ocorrência de uma ou mais mutações no codão 918 do exão 16 do proto-oncogene RET localizado no cromossoma 10, estando estas presentes na maioria dos doentes (>95%) com o diagnóstico confirmado de MEN2B.^{3,4,26} As diversas mutações são também responsáveis pelo aparecimento de outras doenças, nomeadamente o MEN2A, CMT familiar e as deleções deste gene estão associadas à doença de Hirschprung.²⁶⁻²⁸

Carlson et al estimaram que 50% dos casos de MEN2B são familiares, transmitidos de forma autosómica dominante, com alta penetrância e expressividade variável.²⁹ Por esse facto, deve ser feito o estudo de portador da mutação nos familiares em risco.

Os membros da família que não apresentam a

mutação genética no gene RET, não necessitam de vigilância nem cirurgia profilática¹. Nos familiares afectados com a mutação genética deve ser feita tiroidectomia com esvaziamento ganglionar cervical. A idade óptima para a realização da tiroidectomia depende do genotipo do proto-oncogene RET, devendo ser realizada no primeiro ano de vida, especialmente nos primeiros seis meses.^{1,7,30}

No caso clínico descrito, o doente apresentava CMT, que recidivou cerca de 1 ano após tiroidectomia total, com metastização ganglionar e pulmonar, hipertrofia dos nervos da córnea, *habitus marfanóide*, neuromas dos lábios e língua e múltiplas alterações músculo-esqueléticas. Não parece haver relação entre a presença desta síndrome e o diagnóstico de seringomielia.

O estudo molecular dos progenitores e irmãos não confirmou a mutação do gene RET, o que sugere que o doente tenha apresentado uma mutação “de novo”.

Concluindo, chama-se a atenção para a importância do diagnóstico precoce do síndrome de MEN2B, já que pode ser suspeitada num doente com as alterações fenotípicas descritas (hipertrofia dos nervos da córnea, eversão das pálpebras com placas tarsais, *habitus marfanóide*, neuromas dos lábios e língua e alterações músculo-esqueléticas), muitas vezes já presentes na infância e puberdade.¹⁴ Desta forma, o diagnóstico do CMT, principal determinante na sobrevivência na síndrome MEN2B, pode ser antecipado em muitos anos, permitindo a terapêutica atempada com ganhos

na morbi-mortalidade.⁷ Tratando-se de uma doença heredo-familiar dominante, não pode ser esquecido o estudo de mutações deletérias nos familiares em risco (familiares directos). ■

Bibliografia

- Brandi ML, Gagel RF, Angeli A et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:5658-5671.
- 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; 276:1575-1579.
- Hansford JR, Mulligan LM: Multiple endocrine neoplasia type 2 and RET: from neoplasia to neurogenesis. *J Med Genet* 2000; 37:817-827.
- 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; 118:936-942.
- Fassbender WJ, Krohn-Grimberghe B, Gortz B et al. Multiple endocrine neoplasia (MEN) – An overview and case report – Patient with sporadic bilateral pheochromocytoma, hyperparathyroidism and marfanoid habitus. *Anticancer research* 2000; 20: 4877-4888
- Saltzman CL, Herzenberg JE, Phillips WA, Hensinger RN, Hopwood NJ: Thick lips, bumpy tongue, and slipped capital femoral epiphysis – a deadly combination. *J Pediatr orthop* 1988; 8:219-222.
- Kebebew E, Ituarte PH, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH: Medullary thyroid carcinoma: clinical characteristics, treatment, prognostic factors, and a comparison of staging systems. *Cancer* 2000; 88:1139-1148.
- Wagenmann A: Multiple neurome des auges und der Zunge. *Ber Dtsch Ophthal* 1922; 43: 282-285.
- Froboese C: Das aus markhaltigen nervenfascern bestehende gangliezellenlose echte neurom in rankenformzugleich ein beitrag zu den nervosen Geschwulsten der zunge und des augenlides. *Virchows Arch Pathol Anat* 1923; 240: 312-327.
- Williams ED, Pollock DJ: Multiple mucosal neuromata with endocrine tumours: a syndrome allied to von Recklinghausen's disease. *J Path Bact* 1966; 91: 71-80.
- Gorlin RJ, Sedano HO, Vickers RA, et al: Multiple mucosal neuromas, pheochromocytoma and medullary carcinoma of the thyroid – a syndrome. *Cancer* 1968; 2:293-299.
- Morrison PJ, Nevin NC: Multiple endocrine neoplasia type 2b(mucosal neuroma syndrome, Wagenmann-Froboese syndrome). *J Med Genet* 1996; 33:779-782.
- Duh QY, Sancho JJ, Greenspan FS et al. Medullary thyroid carcinoma: The need for early diagnosis and total thyroidectomy. *Arch Surg* 1989; 124: 1206 – 1210.
- Khairi MR, Dexter RN, Burzynski NJ, Johnston CC Jr.: Mucosal neuroma, pheochromocytoma, and medullary thyroid carcinoma : multiple endocrine neoplasia type 3. *Medicine* 1975; 54: 89-112.
- Heshmati HM, Gharib H, van Heerden JA, Sizemore GW: Advances and controversies in the diagnosis and management of medullary thyroid carcinoma. *Am J Med* 1997; 103:60-69.
- Vierhapper H, Raber W, Bieglmayer C, Kaserer K, Weinhausl A, Niederle B: Routine measurement of plasma calcitonin in nodular thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:1589-593.
- Krausz Y, Rosler A, Guttman H, et al: Somatostatin receptor scintigraphy for early detection of regional and distant metastases of medullary carcinoma of the thyroid. *Clinical Nuclear Medicine* 1999; 24: 256-260.
- Telander RL, Zimmerman D, Sizemore GW, van Heerden JA, Grant CS: Medullary carcinoma in children. Results of early detection and surgery. *Arch Surg* 1989; 124: 841-843.
- Samaan NA, Draznin MB, Halpin RE, Bloss RS, Hawkins E, Lewis RA: Multiple endocrine syndrome type IIb in early childhood. *Cancer* 1991; 68:1832-1834.
- Nocera M, Baudin E, Pellegriti G, Cailleux AF, Mechelany-Corone C, Schlumberger M: Treatment of advanced medullary thyroid cancer with an alternating combination of doxorubicin-streptozocin and 5 FU-dacarbazine. *Groupe d'Etude des Tumeurs a Calcitonine (GETC). Br J Cancer* 2000; 83:715-718.
- Evans DB, Lee JE, Merrell RC, Hickey RC: Adrenal medullary disease in multiple endocrine neoplasia type 2. Appropriate management. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994; 23:167-76.
- Eisenhofer G, Keiser H, Friberg P et al. Plasma metanephrines are markers of pheochromocytoma produced by catechol-O-methyltransferase within tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:2175-2185.
- Vasen HF, van der Feltz M, Raue F et al. The natural course of multiple endocrine neoplasia type IIb. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1250-1252
- Nasir MA, Yee RW, Piest KL, Reasner CA 2nd.: Multiple endocrine neoplasia type III. *Cornea* 1991; 10 : 454-45.
- Kane LA, Tsai MS, Gharib H et al. Familial medullary thyroid cancer and prominent corneal nerves: clinical and genetic analysis. *J Chin Endocr Metab* 1995; 80: 289-293.
- Hofstra RMW, Landsvater RM, Ceccherini I et al A mutation in the RET proto-oncogene associated with multiple endocrine neoplasia type 2B and sporadic medullary thyroid carcinoma. *Nature* 1994; 367:375-376.
- Ponder BAJ, Ponder MA, Coffey R et al Risk estimation and screening in families of patients with medullary thyroid carcinoma. *Lancet* 1988; 1:397-401.
- 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*, 8th Ed. New York: McGraw-Hill 2001; 931-942.
- Carlson KM, Dou S, Chi D et al. Single missense mutation in the tyrosine kinase catalytic domain of the RET protooncogene is associated with multiple endocrine neoplasia type 2B. *Proc Nat Acad Sci* 1994; 91: 1579-1583.
- Leboulleux S, Travagli JP, Caillou B et al. Medullary thyroid carcinoma as part of a multiple endocrine neoplasia type 2B syndrome: influence of the stage on the clinical course. *Cancer* 2002; 94: 44-50.