

Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 2b - Relato de três casos e revisão de Literatura

Multiple endocrine neoplasm type 2b - Report of three cases and review of the literature

Cícero de A. Urban (1); Beatriz G. Sluminsky (2); Linei A. B. Dellê (3); Antonio M. Cury (4); José G. R. Carvalho (5); Calixto A. Hakim Neto (6).

RESUMO

Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 2B (NEM-2B) é uma síndrome incomum, herdada de forma autossômica dominante e com penetrância variável.

Múltiplos órgãos são envolvidos, mas com uma tríade predominante de carcinoma medular de tireóide, feocromocitoma e ganglioneuromas do trato gastrointestinal. A maioria dos pacientes tem fácies característica, composta por eversão e alargamento dos lábios e eversão das pálpebras por neuromas mucosos.

Os autores relatam três casos de NEM-2B, sendo dois do sexo masculino, com idade média de 15,9 anos. A manifestação clínica inicial em todos os casos foi crescimento de massa cervical em topografia de tireóide e hábito marfanóide.

Foram submetidos a tireoidectomia total, com esvaziamento cervical bilateral por carcinoma medular de tireóide. Um paciente apresentou feocromocitoma quatro anos após o diagnóstico de tumor de tireóide, sendo submetido a laparotomia com excisão do tumor.

Um paciente evoluiu a óbito 2,5 anos após o diagnóstico e os outros dois encontram-se livres de doença, com uma média de acompanhamento ambulatorial de um ano, apesar do teste de calcitonina positivo em um dos casos.

PALAVRAS CHAVE: carcinoma medular de tireóide, feocromocitoma, neoplasia endócrina múltipla.

1 e 4. Médicos Residentes do Serviço de Oncologia Cirúrgica do Hospital Nossa Senhora das Graças.

2 e 3. Acadêmicas de Medicina e Estagiárias do Hospital Nossa Senhora das Graças.

5. Médico Nefrologista do Hospital Nossa Senhora das Graças e Professor da disciplina de Nefrologia da UFPR.

6. Médico Oncologista e Chefe do Serviço de Oncologia Cirúrgica do Hospital Nossa Senhora das Graças.

Serviço de Oncologia Cirúrgica do Hospital Nossa Senhora das Graças - Curitiba - Pr.

Endereço para correspondência: Cícero de Andrade Urban, MD. Oncoclínica: Rua Rosa Saporki, 320 - CEP 80410-030 - Mercês - Curitiba - Paraná. Tel (041) 335-3300.

SUMMARY

Multiple Endocrine Neoplasia type IIb (MEN-IIb) is an uncommon syndrome inherited in an autosomal dominant pattern, with 100% penetrance and variable expression.

This syndrome is marked by the presence of medullary thyroid carcinoma, pheochromocitoma, and diffuse ganglioneuromatosis of the gastrointestinal tract. Patients have a characteristic facies and marfanoid habitus. The authors report three cases of MEN-IIb, two of them are male, with 15,9 years on average.

The first clinical expression in all the cases was the growing cervical mass on the site of the thyroid place and marfanoid habitus. The patients underwent total thyroidectomy with bilateral neck dissection for medullary thyroid carcinoma.

One patient had pheochromocitoma four years after the diagnosis of the thyroid tumor, and underwent surgical treatment. One patient died 2,5 years after diagnosis, and the others are free of illness one year after diagnosis.

KEY WORDS: *medullary carcinoma of thyroid, pheochromocitoma, multiple endocrine neoplasia.*

INTRODUÇÃO

Três síndromes distintas de Neoplasia Endócrina Múltipla são conhecidas: tipo 1 ou Síndrome de Wermer, tipo 2 ou Síndrome de Sipple e tipo-2B ou 3, também conhecido como Síndrome dos Neuromas Mucosos Múltiplos⁽¹⁾. Todas elas são herdadas por padrão autossômico dominante com penetrância incompleta e expressão variável^(2,3).

A Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 2B (NEM-2B) se caracteriza por feocromocitoma, carcinoma medular de tireóide, alterações da função gastrointestinal e um fenótipo típico. Sua incidência é baixa, sendo difícil detectar a síndrome em um estágio precoce^(3,4,5). Contudo, o diagnóstico precoce pode salvar estes pacientes, assim como o *screening* familiar permite detectar novos pacientes. O objetivo deste trabalho é apresentar os achados clínicos, anátomo-patológicos e evolutivos de três pacientes portadores de NEM-2B, com revisão de literatura, sendo que apenas sete casos foram previamente relatados na literatura latino-americana.

RELATOS DE CASOS

CASO 1: Paciente do sexo masculino, 18 anos, estudante, com história nódulo na região cervical anterior há quatro meses.

Ao exame físico apresentava-se com hábito marfanóide (longilíneo, aracnodactilia, lábios grossos e macroglossia), linfonodos palpáveis em região jugular alta bilateral (o maior medindo 2x1 cm, superfície lisa, não aderidos a profundidade, indolores e de consistência

elástica), além de nódulo palpável em lobo direito de tireóide, de 1,5 cm de diâmetro. A cintilografia revelou um nódulo hipocaptante.

A ecografia de tireóide mostrou aumento de lobo direito com áreas nodulares, sendo uma delas dominante (37x30x19 mm), nódulo calcificado em lobo esquerdo e gânglios cervicais posteriores ao polo inferior da tireóide e laterais à jugular, em terço superior.

A punção aspirativa de tireóide foi positiva para malignidade, condizente com carcinoma medular. Ecografia e tomografia abdominais foram normais. Dosagem de metanefrinas urinárias foi de 0,51 mg/g de creatinina e do ácido vanilmandélico 26,4 mg/dia de urina (valor normal de referência=<8mg/dia). Foi então submetido à tireoidectomia total com esvaziamento cervical bilateral.

O exame anátomo-patológico revelou carcinoma medular de tireóide multicêntrico acometendo os lobos direito e esquerdo, com invasão angio-linfática e metástases para linfonodos do grupo paratraqueal, jugular direito e paraesofageano bilateral (estádio pT2, pN2, pM0).

Evoluiu bem no pós-operatório, tendo alta com uso de L-tiroxina (100 mcg/dia). No 22º dia pós-operatório, o Teste de Estímulo de Calcitonina (TEC) (6) após administração de cálcio endovenoso apresentava: valor basal = 2.301.4 pg/ml, dez minutos = 4.756.0 pg/ml, vinte minutos = 2.152.7 pg/ml e trinta minutos

= 2.433.0 pg/ml. No 175º dia de pós-operatório o TEC apresentava-se com: valor basal = 220.0 pg/ml, dez minutos = 291.0 pg/ml, vinte minutos = 335 pg/ml e trinta minutos = 348 pg/ml.

Com um ano de acompanhamento, em exame de rotina, notaram-se dois nódulos em região carotídea bilateral, indolores, de 2 cm de diâmetro. Foi submetido a ressecção cervical profunda bilateral, mas o exame anátomo-patológico revelou linfonodos com ausência de neoplasia.

Encontra-se bem, com um ano e dois meses de seguimento após o diagnóstico, apesar da positividade do teste calcitonina (Figura 01).

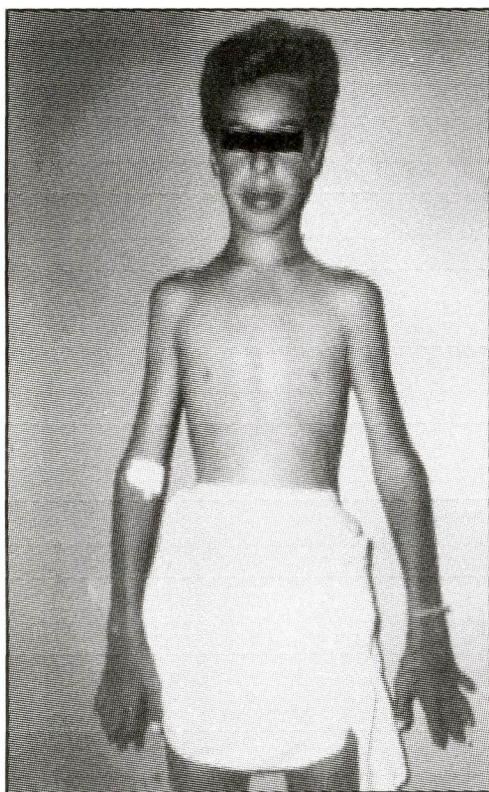


Figura 01 = Paciente do sexo masculino, com hábito marfanóide.

CASO 2: Paciente do sexo masculino, 14 anos, estudante, apresentando história de aumento de massa em região cervical anterior há três meses.

Ao exame físico presença de nódulo palpável de 2x2cm em região cervical anterior (topografia de tireóide), indolor, aderido à profundidade, com superfície irregular e consistência elástica, sem linfonodos palpáveis, além de lábio leporino, palato em ogiva, neuromas em lábios e língua, hábito marfanóide, macroquelia e pé torto congênito à direita com desvio medial.

A cintilografia de tireóide mostrava múltiplos nódulos irregulares hipocaptantes bilateralmente.

A dosagem de ácido vanilmandélico era de 2,5 mg/24 horas. A biópsia aspirativa foi positiva para a malignidade. Foi submetido a tireoidectomia total com esvaziamento cervical bilateral, sendo laudo anatomo-patológico de carcinoma medular de tireóide.

Paciente evoluiu bem até quatro anos de seguimento, quando iniciou raros episódios de cefaléia (4/mês), sudorese ao se alimentar, palpitações, tremores durante exercícios, além de palidez (crises durando 2 minutos).

Ao exame físico continuava apresentando hábito marfanóide, pressão arterial de 110/62 mmHg (deitado) e 100/80 mmHg (sentado), frequência cardíaca de 84 bpm, peso de 52,700 Kg e altura média de 1,79 metros. Fundoscopia foi normal e exame com lâmpada de fenda mostrou espessamento de nervos corneanos.

Os exames laboratoriais demonstravam: uréia sérica 32 mg/dl; creatina sérica 1,0mg/dl; glicemia 70 mg/dl; sódio sérico 142 mg/dl; potássio sérico 4,5 mg/dl; cálcio sérico 9,5 mg/dl fósforo sérico 4,5 mg/dl; volume globular 47,1%; hemoglobina 16,4 g/dl e ácido vanilmandélico de 13,5 mg/dia de urina (valor de referência=<8 mg/dia). Ecografia abdominal foi normal, porém estudo tomográfico demonstrou tumor de supra renal direita.

Foi submetido a adrenalectomia bilateral, por laparotomia xifo-pubiana, com laudo anatomo-patológico demonstrando feocromocitoma bilateral, com tumor à direita de 3,5x2,5x1,3 cm e à esquerda de 1x4x3 cm, além de hiperplasia medular difusa e nodular.

Evoluiu bem no pós-operatório, recebendo alta no décimo dia de internamento. Após seis meses, submeteu-se a cirurgia plástica por hipertrofia de lábio inferior, com boa recuperação.

Após dois anos, em exame de rotina, foram detectadas áreas nodulares em fígado, compatíveis com metástases, evoluindo para o óbito 2,5 anos após o diagnóstico.

CASO 3: Paciente do sexo feminino, 13 anos, estudante, com queixa de crescimento progressivo de tumor em região cervical anterior há oito meses e de linfonodomegalia

pré-auricular há um mês.

Ao exame físico notava-se um nódulo palpável em lobo esquerdo de tireóide, de 2,5x2cm, aderido a profundidade, com consistência pétreo, indolor e superfície nodular. Linfonodomegalia era palpável em região cervical bilateral (níveis II e III), o maior medindo 1,5x1cm, não aderidos a profundidade, indolores, superfície lisa e consistência pétreo; a paciente apresentava, ainda hábito marfanóide.

Realizou-se punção de tireóide, com resultado de carcinoma medular. Foi submetida à tireoidectomia total com esvaziamento cervical bilateral.

O exame anátomo-patológico revelou carcinoma medular de tireóide, variante clássica, com linfonodos do grupo jugular médio direito e pré-traqueal comprometidos.

Paciente evoluiu bem no pós-operatório, encontrando-se sem evidência de doença após oito meses de seguimento, em uso de L-tiroxina (100 mcg/dia) (Figura 02).

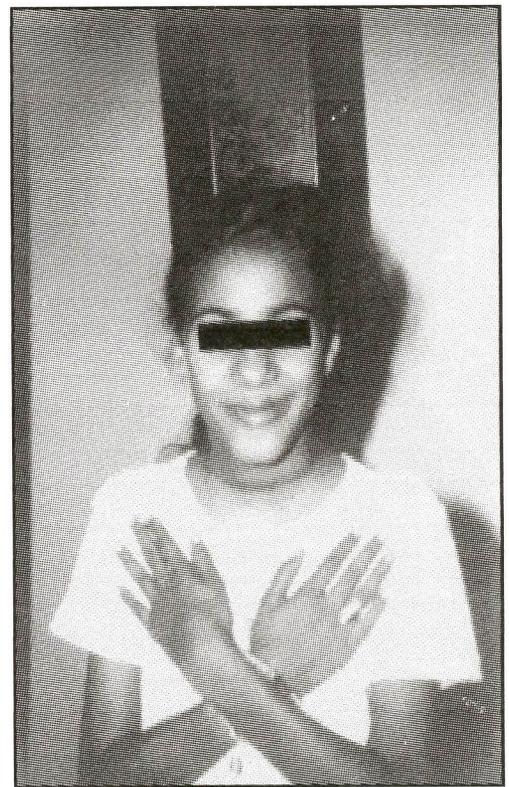


Figura 02 = Paciente do sexo feminino com hábito marfanóide.

COMENTÁRIOS

A Neoplasia Endócrina Múltipla consiste em uma predisposição familiar ao desenvolvimento de tumores em várias glândulas endócrinas, tanto metácronos quanto síncronos. A Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 1 (NEM-1) ou Síndrome de Wermer consiste na associação de transformação neoplásica das paratireóides, da hipófise e das células das ilhotas pancreáticas. Adenomas de adrenal e de tireóide também podem ocorrer.

Apresenta padrão de transmissão autossômico dominante com aproximadamente 100% de penetrância⁽¹⁾. A Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 2 (NEM-2) é uma síndrome na qual a tireóide, as paratireóides e as adrenais são acometidas por hiperplasia ou tumor. É transmitida por padrão autossômico dominante, com penetrância incompleta e expressão variável^(2,4). Desta forma, homens e mulheres são igualmente afetados e nem todos os componentes da síndrome precisam necessariamente estar presentes⁽¹⁾.

Sipple, em 1961, foi o primeiro a ressaltar a relação entre carcinoma medular de tireóide (CMT) e feocromocitoma⁽⁷⁾. Relatos posteriores de Williams⁽⁸⁾ e Steiner⁽⁹⁾

conduziram à caracterização da NEM 2, composta por CMT, feocromocitoma bilateral e hiperparatireoidismo. Durante a década de 70, o reconhecimento de diversos traços extra-endócrinos entre um subgrupo de pacientes com NEM 2 possibilitou a distinção entre NEM-2A e NEM-2B. O termo NEM-2B (formalmente NEM 3) diz respeito a pacientes afetados por CMT e feocromocitoma, cujo fenótipo encontra-se alterado pela presença de hábito marfanóide, alterações musculoesqueléticas e neuromas mucosos^(1,10). As paratireóides raramente são envolvidas⁽¹¹⁾.

A entidade mais importante da tríade (CMT, feocromocitoma e neuromas mucosos), o CMT, está presente em 80%-100% dos pacientes com NEM-2B. É derivado das células C da tireóide e corresponde a aproximadamente 10% das neoplasias tireoideanas⁽¹²⁾. A apresentação clínica do CMT familiar (associado a NEM-2A/B ou isolado) é semelhante àquela no CMT esporádico, ou seja, um nódulo uni ou bilateral que, quando biopsiado, mostra alterações características de CMT. A confirmação do diagnóstico é realizada através da imunohistoquímica para calcitonina e antígeno carcino-embrionário. Quando associado com

NEM-2B, acredita-se que o CMT é mais agressivo do que nas formas esporádicas ou nas concomitantes a NEM-2A ^(10,13,14). Estudos recentes sugerem que o curso natural do CMT na NEM-2B é comparável ao encontrado na NEM-2A ^(14,15). A única diferença no prognóstico é a idade mais precoce em que ele se desenvolve no NEM-2B, ao redor da segunda década de vida ⁽¹⁵⁾. O tratamento preconizado para pacientes portadores de CMT é a tireoidectomia total com linfadenectomia cervical central, desde a veia inonimada até superiormente ao osso hióide, assim como entre as veias jugulares internas ⁽¹⁴⁾. A radioterapia não é indicada como tratamento adjuvante, contudo tem sido utilizada como tratamento paliativo em casos de dor decorrente de metástase óssea. A quimioterapia, por sua vez, tem indicação quando há ausência de resposta a outras medidas terapêuticas, e a combinação mais usada é a de adriamicina, cisplatina e etoposide ⁽¹⁶⁾. O feocromocitoma ocorre em 30%-50% dos pacientes com NEM-2B. A idade média do aparecimento é ao redor dos 32 anos, sendo que em 63% dos casos, surge depois do CMT ^(2,17). Desta forma, o feocromocitoma constitui-se em causa pouco freqüente de óbito nesses pacientes (cerca de 25% dos casos de NEM-2B), enquanto nos pacientes com NEM-2A ocorre em 74% dos casos ^(17,18,19). No caso 2 houve o aparecimento do feocromocitoma precocemente, aos 18 anos de idade, quatro anos após o diagnóstico do CMT.

Associado ao CMT e ao feocromocitoma, completando a apresentação clínica desta síndrome, estão as características fenotípicas patognomônicas do NEM-2B. Dentre estas características, as alterações musculoesqueléticas, conhecidas como síndrome "Marfan-like", são encontradas em até 95% dos pacientes. É representada por hábito astênico e diminuição da proporção entre o segmento superior e o inferior do corpo, aracnodactilia, palato alto e arqueado, envergadura aumentada dos braços, peito escavado, cifoescoliose, entre outros ^(1,3). Contudo, o deslocamento dos ligamentos do cristalino e as alterações cardiovasculares, encontradas na síndrome de Marfan, não estão presentes em pacientes NEM-2B ^(1,15). Além do hábito marfanóide, existem traços faciais característicos, que incluem alargamento e eversão dos lábios por nódulos amarelo-esbranquiçados, os quais podem aparecer nas mucosas bucais e gengivais. Estas lesões, chamadas de neuromas mucosos, consistem de entrelaçamentos não-encapsulados de fibras nervosas espessas,

envolvendo primeiramente os lábios e a língua, conforme descrito anteriormente. Podem acometer também narinas e laringe ^(20,21). Achados oculares são encontrados entre eles, nodularidade e eversão das pálpebras por neuromas da placa tarsal, diminuição da acuidade visual por nervos corneais espessados ⁽¹⁾. O envolvimento gastrointestinal é caracterizado por ganglioneuromatose dos plexos mioentéricos e submucosos do esôfago, estômago, intestino delgado e cólon, podendo ocasionalmente lesar o pâncreas, vesícula biliar e apêndice ^(20,21). Os sintomas mais comuns, referentes ao comprometimento do aparelho digestivo são: constipação crônica e diarreia crônica, os quais aparecem em idades precoces ^(13,20,21). Disfagia, vômitos e dor abdominal também têm sido relatados ⁽¹⁹⁾, assim como falhas no crescimento ^(1,20) e puberdade retardada ⁽¹⁵⁾. Em uma série de 16 pacientes, quinze apresentaram sintomas gastrointestinais. Tais sintomas estavam presentes ao nascimento ou logo após em dez pacientes, e apareceram antes da doença endócrina em 14 dos 16 pacientes ⁽²¹⁾. Portanto, os sintomas gastrointestinais são importantes no diagnóstico precoce desta síndrome. Nos três casos relatados não houve sintomas gastrointestinais.

O acompanhamento familiar para NEM 2 deve ser considerado em todos os casos de CMT, mesmo na doença esporádica, devido à penetrância incompleta do gene dessa síndrome com que a história familiar pode ser negativa ⁽¹⁾. Está indicada uma avaliação anual de todos os indivíduos de uma família com risco de desenvolverem NEM 2 ^(1,22,23). O acompanhamento genético, recentemente executado pela pesquisa do proto-oncogene RET, permite a identificação dos portadores da doença, com quase 100% de sensibilidade ^(1,24,25). A mutação responsável pela síndrome NEM-2B é caracterizada por uma simples substituição de trionina por metionina, no códon 918 exon 16 do proto-oncogene RET ^(24,25,26). Os pacientes portadores desta mutação devem ser submetidos à tireoidectomia profilática, pois aproximadamente 90% deles desenvolverão CMT ^(22,23). O exame bioquímico para CMT é realizado pelo teste de provocação da calcitonina com pentagastrina ou cálcio, o qual deve ser realizado já no primeiro ano de vida, quando o CMT é associado a NEM-2B (1). Dois resultados alterados deste teste, apontam para a necessidade de tireoidectomia. Por outro lado, o acompanhamento para feocromocitoma deve ser feito em todos os pacientes com diagnóstico de CMT, pois geralmente o acometimento da

medula adrenal é diagnosticado depois da doença tireoidiana⁽²⁵⁾. Tal controle é realizado pela análise da epinefrina e pela relação epinefrina/norepinefrina na urina e através da pesquisa de catecolaminas no plasma ou soro, os quais encontram-se aumentados^(1,25). Atualmente, os exames de imagem como a tomografia computadorizada, a ressonância magnética e especialmente a tomografia com Iodo 131 metaiodobenzilguanidina (cuja sensibilidade é aproximadamente 100%) têm-se mostrado também úteis no diagnóstico precoce de feocromocitoma⁽²⁷⁾.

O prognóstico destes pacientes é variável, sendo que os óbitos são devidos ao CMT metastático ou ao feocromocitoma. O índice de sobrevivência para todas as formas de CMT é de 75% em 5 anos e de 60% em 10 anos^(12,28), sendo que os principais fatores que influenciam no prognóstico são o estadió clínico da doença e a

ressecabilidade cirúrgica da lesão^(22,28). Outros fatores que se relacionam ao prognóstico do CMT, considerados favoráveis são: sexo feminino, faixa etária precoce e CMT não associado com NEM-2B. Desta forma, enfatiza-se a necessidade de acompanhamento familiar cuidadoso e precoce seguido de terapia adequada, a fim de se melhorar o prognóstico dos pacientes portadores desta síndrome. Dos três pacientes relatados, um evoluiu para o óbito em consequência do carcinoma de tireóide metastático para pulmão e fígado, enquanto dois encontram-se em acompanhamento ambulatorial, sem evidência de doença, e um tempo médio de um ano de seguimento, apesar do teste de calcitonina positivo no caso 1. No caso 3, o acompanhamento demonstrou alteração no teste da calcitonina no pai, mas o mesmo recusou o tratamento. Os outros casos não apresentavam resultados alterados do teste da calcitonina.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. RAUE, F.; FRANK-RAUE, K.; GRAUER, A.- Multiple endocrine neoplasia type 2: Clinical features and screening. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 1994, 23:137-156.
2. WHITE, M.P.; GOEL, K.M.; CONNOR, J.M.; et al.- Mucosal neuroma syndrome- a phenotype for malignancy. *Arch Dis Child*, 1985, 60:876-877.
3. WOHLK, N.; COTE, G.J.; EVANS, D.B.; et al.- Application of genetic screening information to the anagement of medullary thyroid carcinoma an multiple endocrine neoplasia type 2. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 1996, 25:1-25.
4. GOUDET, P.; ROGISSART, F.; PETIT, J.M.; et al.- Facteurs pronostiques de survie des cancers médullaires de la thyroide. *Ann Chir*, 1996, 50:23-29.
5. LEDGER, G.A.; KHOSLA, S.; LINDOR, N.M.; et al.- Genetic testing in the diagnosis and management of multiple endocrine neoplasia type II. *Ann Intern Med*, 1995, 122:118-124.
6. WELLS, S.A. Jr; BAYLIN, S.B.; GANN, D.S.; et al. - Medullary thyroid carcinoma: relationship of method of diagnosis to pathologic staging. *Ann Surg*, 1978, 188:377-383.
7. SIPPLE, J.H.- The association of pheocromocytoma wiyh carcinoma of the thyroid gland. *Am J Med*, 1961, 31:163-166.
8. WILLIAMS, E.D.- A review of 17cases of carcinoma of the thyroid and pheocromocytoma. *J Clin Pathol*, 1965, 18:288-292.
9. STEINER, A.L.; GOODMAN, A.D.; POWERS, S.R.- Study of a kindred with pheocromocytoma, medullarythyroid carcinoma, hyperparathyroidism and Cushing's disease: multiple endocrine neoplasia, type 2. *Medicine*, 1968, 47:371-408.
10. O'RIORDANI, D.S.; O'BRIEN, T.; CROTTY, T.B.; et al.- Multiple endocrine neoplasia type 2B: More than an endocrine disorder. *Surgery*, 1995, 118:936-942.
11. TROYE, L.; KARNAILLE, B.; KUIEVREUX, J.L.; et al. - Late outcome 302 consecutive patients with multiple gland enlargement in primary hyparatyreoidism treated by conservative surgery. *Word J Surg*, 1998, 22:526-529.
12. UTIGER, R.D. - Medullary thyroid carcinoma, genes and the prevention of cancer. *New Eng J Med*, 1994, 331:870-871.
13. NORTON, J.A.; FROOME, L.C.; FARRELL, R.E.; et al.- Multiple endocrine neoplasia type II B: The most aggressive form of medullary thyroid carcinoma. *Surg Clin North Am*, 1979, 59:109-118.

14. O'RIORDANI, D.S.; O'BRIEN, T.; WEAVER, A.L.; et al.- Medullary thyroid carcinoma in multiple endocrine neoplasia types 2A and 2B. *Surgery*, 1994, 116:1017-1023.
15. VASEN, H.F.A.; VAN DER FELTZ, M.; RAUE, F.; et al.- The natural course of multiple endocrine neoplasia type 1b: A study of 18 cases. *Arch Intern Med*, 1992, 152:1250-1252.
16. PONDER, B.A. - Medullary carcinoma of the thyroid. In: Peckhann M, Pinedo H, Veronesi U. Oxford Textbook of Oncology. New York: Oxford Medical Publications, 1995, 2110-2122.
17. MODIGLIANI, E.; VASEN, H.M.; RAUE, K.; et al.- Pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2: European study. *J Intern Med*, 1995, 238:363-367.
18. LEE, J.E.; CURLEY, S.A.; GAGEL, R.F.; et al. - Cortical-sparing adrenalectomy for patients with bilateral pheochromocytoma. *Surgery*, 1996, 120:1064.
19. GAGNER, M.; BRETON, G.; PHARAND, D.; et al. - IS laparoscopic adrenalectomy indicated for pheochromocytomas? *Surgery*, 1996, 120:1076.
20. GRIFFITHS, A.M.; MACK, D.R.; BYARD, R.W.; et al.- Multiple endocrine neoplasia type 1b: An unusual cause of chronic constipation. *J Ped*, 1995, 116:285-288.
21. CARNEY, J.A.; GO, V.L.W.; SIZEMORE, G.W.; et al.- Alimentary tract ganglioneuromatosis: A major component of the syndrome of multiple endocrine neoplasia type 2b. *New Eng J Med*, 1976, 295:1287-1291.
22. CLARK, O.H. What's new in endocrine surgery. *J Am Coll Surg*, 1997, 184:126.
23. PACINI, F.; ROMEI, C.; MICCOLI, P.; et al.- Early treatment of hereditary medullary thyroid carcinoma after attribution of multiple endocrine neoplasia type 2 gene carrier status by screening for ret gene mutations. *Surgery*, 1995, 118:1031-1035.
24. DONIS-KELLER, H.- The ret proto-oncogene and cancer. *J Intern Med*, 1995, 238:319-25.
25. MULLIGAN, L.M.; MARSH, D.J.; ROBINSON, B.G.; et al.- Genotype-phenotype correlation in multiple endocrine neoplasia type 2: report of the international ret mutation consortium. *J Intern Med*, 1995, 238:343-346.
26. ANDERSON, R.J.; LYNCH, H.T.- Familial neuroendocrine tumors as a model of hereditary cancer. *Curr Opin Oncol*, 1997, 9:45-54.
27. VELCHIK, M.G.; ALAVI, A.; KRESSEL, H.Y.; et al.- Localization of pheochromocytoma: MIBG, CT and MRI correlation. *J Nucl Med*, 1989, 30:328-333.
28. SCOPSI, L.; SAMPIETRO, G.; BORACCHI, P.; et al.- Multivariate analysis of prognostic factors in sporadic medullary carcinoma of the thyroid: a retrospective study of 109 consecutive patients. *Cancer*, 1996, 78:2173-2183.