

NEOPLASIA ENDÓCRINA MÚLTIPLA TIPO IIb

ANA M. RUIVO, TERESA MATIAS, ROSÁRIO ROSA, VICTOR GOMES,
MARIA DO CARMO PERLOIRO, J. M. BENTES DE JESUS, A. VITAL MORGADO

Serviço de Medicina e de Cirurgia do Hospital de São José, Unidade de Urgência Médica do Hospital de São José. Lisboa

RESUMO

Descreve-se o caso clínico de uma doente de 32 anos, tireoidectomizada aos 14 anos e internada por sub-oclusão intestinal. A existência de um fenotipo marfanóide, neuromas das mucosas, ganglioneuromatose intestinal, anomalias congénitas do esqueleto, hipertrofia dos nervos da córnea associados a feocromocitoma bilateral levou-nos ao diagnóstico de Neoplasia Endócrina Múltipla tipo IIb. Chama-se a atenção para os valores elevados de calcitonina, sem evidência macroscópica de localização do tumor, o que justifica uma vigilância regular, dado o alto grau de recidiva destes tumores.

SUMMARY

Multiple Endocrine Neoplasia Type IIb

We describe the clinical manifestations of a multiple endocrine neoplasia, type IIb, in a 32 year old woman, admitted to a general hospital with intestinal sub-occlusion. The phenotype associated with bilateral pheochromocytomas show us the diagnosis, but the unsolved problem is the high levels of calcitonine, without macroscopic evidence of tumor relapse.

INTRODUÇÃO

As neoplasias endócrinas múltiplas (MEN) são doenças familiares caracterizadas pelo desenvolvimento de neoplasias em vários tecidos endócrinos.

Manifestam-se por quadros clínicos distintos, que Steiner¹ designou por tipos I e II. O MEN tipo I caracteriza-se pela ocorrência de adenomas da hipófise, hiperplasia paratiroideia e neoplasias das células dos ilhéus pancreáticos; o MEN tipo II subdivide-se em tipo IIa que associa o carcinoma medular da tiroideia (CMT), hiperplasia paratiroideia e feocromocitomas; e tipo IIb (inicialmente designado por tipo III²) que apresenta, para além do carcinoma medular da tiroideia e feocromocitomas, neuromas múltiplos das mucosas, ganglioneuromatose gastrointestinal, fenotipo marfanóide, anomalias congénitas do esqueleto, hipertrofia dos nervos da córnea e raramente hiperparatiroidismo.

Quase todas estas doenças são transmitidas de forma autosómica dominante, com penetrância total mas expressividade variável. A variabilidade de expressão clínica é, aliás, defendida pelos que entendem que não se justifica, em termos de determinantes genéticos, a subdivisão do MEN II, uma vez que os quadros clínicos

dependeriam da manifestação sucessiva das alterações próprias da doença.³

A neoplasia endócrina múltipla IIb é rara, e em Portugal são conhecidos 4 casos pertencentes a famílias diferentes.

CASO CLÍNICO

Mulher de 32 anos, raça branca, hospitalizada por obstipação, com 12 dias de duração, acompanhada de náuseas, vômitos biliosos, cefaleias, febre (39°C) e aparecimento progressivo de dor e massa no hipocondrio direito. Fez noutra hospital clister de limpeza sem resultado, após o que recorreu ao Hospital de São José.

Tinha obstipação desde a infância. Fizera exereses de lesão do lábio superior aos 12 anos e que histologicamente era um hemangioma. No ano seguinte foi-lhe diagnosticada cifoescoliose por assimetria dos membros inferiores.

Aos 14 anos de idade foi submetida a tireoidectomia total após biópsia aspirativa da tiroideia, na sequência de estudo de emagrecimento e tumefacção do pescoço. A informação desta situação era escassa e não foi possível obter informações sobre a patologia determinante da

tiroidectomia referida. O relatório da biópsia aspirativa, então efectuada, descrevia um *esfregaço formado por grandes agrupamentos pouco coesos de células fusiformes, com anisocariose, cariomegalia e cromatina por vezes disposta em blocos grosseiros. Raras células de Hürthle. Não se observam estruturas foliculares.* Concluía poder corresponder a um adenoma atípico ou a um carcinoma de células fusiformes.

Após a intervenção cirúrgica foi-lhe instituída terapêutica de substituição hormonal, que fazia de forma regular. Não foi possível obter o protocolo operatório nem outras informações pertinentes da cirurgia efectuada.

Aos 27 anos foi-lhe diagnosticada degenerescência da córnea, com diminuição da acuidade visual. Aos 30 anos fez cirurgia correctiva por sub-luxação bilateral da articulação coxo-femural.

Na admissão estava apirética, hidratada e pesava 48 quilos. Tinha 174 cm de altura. Era evidente um aspecto marfanóide, as pálpebras espessadas, os lábios grossos (Fig. 1) e neuromas nos 2/3 anteriores do bordo da língua (Fig. 2). Apresentava uma cicatriz transversal na face anterior do pescoço. A pressão arterial era normal. Não havia alterações da observação pulmonar ou cardíaca. Palpavam-se múltiplas massas abdominais, móveis e indolores, que se verificou serem fecalomas. Não havia outras alterações dignas de referência.



Fig. 1 - Facies marfanóide e pálpebras espessadas

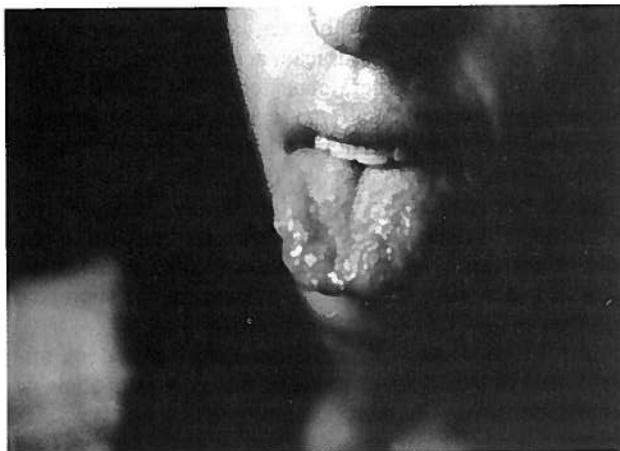


Fig. 2 - Neuromas da língua

Havia leucocitose - 14300 /mm³ com neutrofilia - 83%; a TSH estava elevada - 15,4 UI/ml, a T3 era inferior ao normal - 0,06 ng/ml e a T4 era normal - 7,23 g /dl. Os anticorpos antitiroideos eram negativos.

O estudo ecográfico do abdómen visualizou massa suprenal direita com cerca de 5 cm de maior diâmetro e após resolução da obstipação, o clister opaco mostrou megacólon (Fig. 3). A TAC abdominal confirmou a existência de massas suprenais bilaterais (direita - 6 cm e esquerda - 5,7 cm.) (Fig. 4). A biópsia por colonoscopia mostrou alterações de ganglioneuromatose. A observação oftalmológica confirmou a presença de neuromas na mucosa palpebral e hipertrofia dos nervos da córnea (Fig. 5).

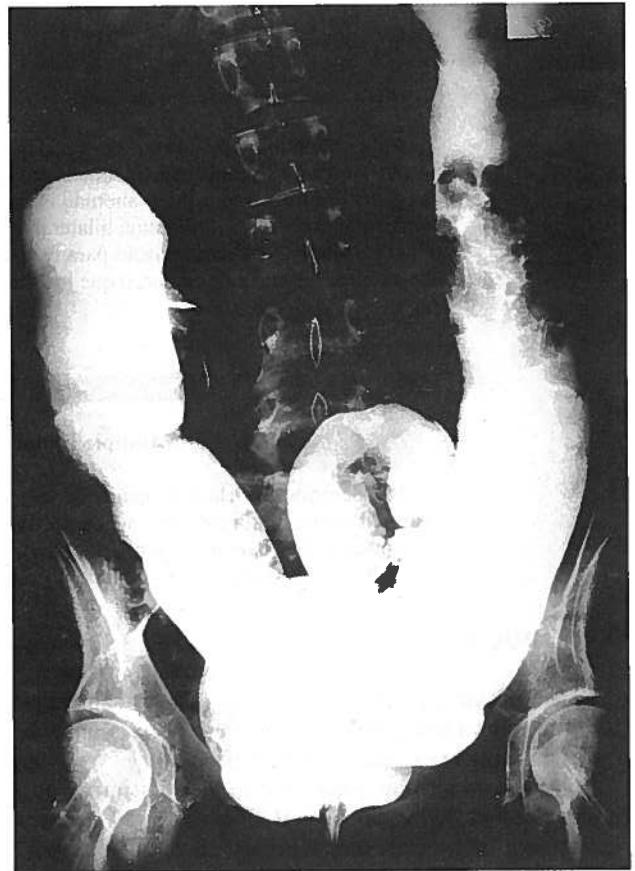


Fig. 3 - Clister opaco. Megacólon

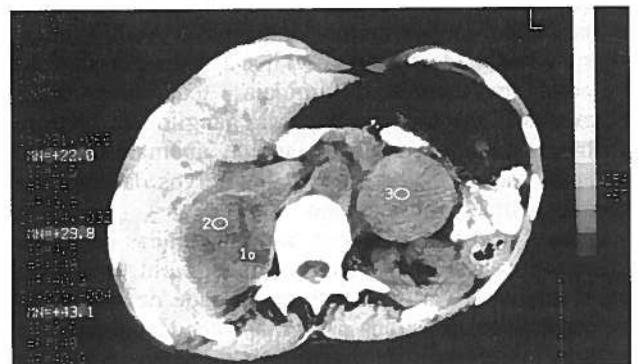


Fig. 4 - TAC Abdominal. Tumor supra-renal bilateral

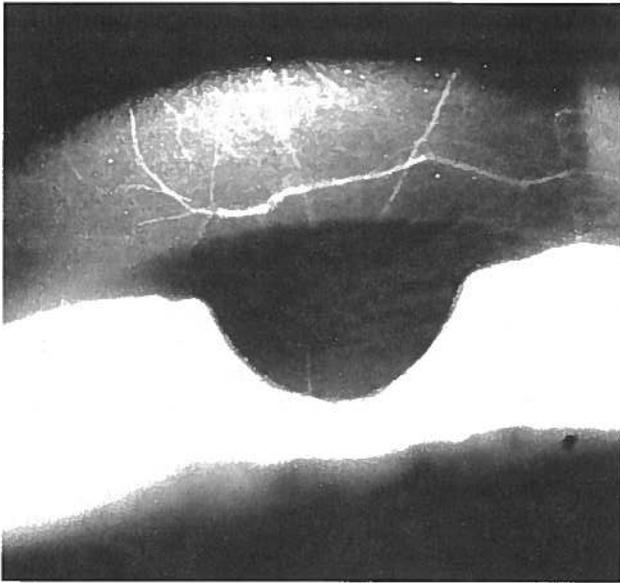


Fig. 5 - Observação oftalmológica em lâmpada de fenda. Hipertrofia dos nervos da córnea

Não conseguimos indicações seguras acerca da patologia determinante da tireoidectomia total já referida, mas o relatório da biópsia aspirativa, que efectuara por ocasião da intervenção cirúrgica, permitiu-nos pensar no carcinoma medular da tiroideia.

A investigação subsequente mostrou haver valores elevados da adrenalina e noradrenalina séricas, e na urina as catecolaminas totais, a adrenalina, a noradrenalina, as metanefrinas e o ácido vanilmandélico estavam também elevados. A parathormona era normal. A calcitonina era muito elevada - 332 pg/ml, aproximadamente quinze vezes, para um valor referência até 22. O antigénio carcinoembrionário era normal.

A cintigrafia com 131I-MIBG (meta-iodo-benzil-guanidina) confirmou a presença de feocromocitomas bilaterais. É oportuno salientar que a pressão arterial foi sempre normal, durante toda a hospitalização.

A TAC craneo-encefálica foi normal.

O fenotipo da doente e os achados que descrevemos fizeram-nos suspeitar da existência de patologia endócrina múltipla associando: o carcinoma medular da tiroideia, a que a doente fora operada e cuja marca actual era a calcitonina, os feocromocitomas evidenciados pela ecografia, pela TAC e pela cintigrafia e cuja expressão bioquímica se encontrava no valor elevado das catecolaminas, a ganglioneuromatose intestinal, os neuromas das mucosas e o aspecto marfanóide que completavam a expressão clínica do MEN tipo IIB.

Foi decidida a intervenção cirúrgica e feita a excisão dos 3 feocromocitomas encontrados (B.J.).

Fomos então confrontados com o problema das recidivas do CMT, da persistência dos valores elevados da calcitonina e com a necessidade de fazer o despiste da doença nos familiares da doente. Estudámos o Pai, a Irmã e os dois Sobrinhos, não se encontrando alterações nos exames efectuados, nomeadamente elevação da calcitonina, após estimulação com pentagastrina.

Surpreendentemente, alguns meses depois, a mãe da

doente trouxe-nos uma transcrição do exame histológico da peça operatória, datada de 19/10/73 que lhe fora entregue pelo cirurgião e que, dado o carácter maligno da doença, sempre ocultara da filha. Após descrição do tumor e dos gânglios, o anatomopatologista conclui: *Carcinoma predominantemente sólido. A par das zonas menos diferenciadas observa-se uma zona de arquitectura folicular. Metástases em numerosos gânglios. O exame dos cortes de parafina confirma o resultado que se deu durante o exame extemporâneo. No entanto, a invasão de um vaso sanguíneo apenas se observou nos cortes de congelação.*

DISCUSSÃO

Em 1961 Sipple⁴ referiu a alta incidência de feocromocitomas, muitas vezes bilaterais, em doentes com tumores da tiroideia, que Williams⁵ e Schimke⁶ mostraram, 4 anos depois, serem tumores medulares. Manning⁷ juntou a estas observações a ocorrência de hiperparatiroidismo. Steiner¹ chamou a esta constelação, tal como dissemos, neoplasia endócrina múltipla tipo II, de que definiu 2 variedades clínicas.

A nossa doente apresentou-se com um quadro de suboclusão intestinal, que relacionava com a obstipação que sofria desde a infância. As manifestações intestinais, importantes nesta situação, são devidas a ganglioneuromatose, que confirmámos por biópsia, e muitas vezes antecipam a expressão fenotípica completa da síndrome⁸ e o desenvolvimento de neoplasias endócrinas potencialmente letais. Na infância pode simular a doença de Hirschprung⁸, havendo provavelmente alguma interrelação genética.

O diagnóstico foi sugerido pelo aspecto físico da doente, que pode ser o primeiro sinal de doença e anteceder as restantes manifestações clínicas. Os neuromas presentes neste contexto são verdadeiros neuromas, ao contrário dos tumores das células de Schwann da neurofibromatose de Recklinghausen.

O MEN tipo IIB ocorre frequentemente de forma esporádica, mas tal como o MEN IIA pode ser determinado por forma autosómica dominante.

Clinicamente o CMT surge como uma massa cervical, tal como outros tumores deste órgão. Dado o aspecto histológico característico, a biópsia aspirativa permite muitas vezes o diagnóstico. As adenopatias surgem em 25% dos doentes. Manifesta-se em idades precoces em doentes com MEN IIB, cuja sobrevivência é habitualmente curta, raramente ultrapassando os 30 anos⁹.

O CMT é um tumor das células parafoliculares, cuja origem embrionária é a crista neural, assim como o são as células dos feocromocitomas que acompanham estas situações, ambas com características bioquímicas do sistema APUD. As células do tumor medular da tiroideia foram designadas células C por Pearse, por produzirem calcitonina, o mais importante marcador deste tumor¹⁰.

O CMT pode ocorrer de forma esporádica ou em famílias sem endocrinopatias associadas. Esta situação - Carcinoma medular da tiroideia, familiar, não-MEN, é transmitida de forma autosómica dominante, como o MEN IIA e alguns casos de MEN IIB. O CMT que aparece nas

neoplasias endócrinas múltiplas é bilateral, enquanto que o que aparece esporadicamente é unilateral.

Para além da calcitonina, a grande actividade biossintética das células tumorais, pode levar a uma produção aumentada de prostaglandinas, serotonina, histamina, ACTH e antigénio carcinoembrionário (CEA). Este, que era normal na nossa doente, pode servir para seguir a evolução desta doença. Norton e Wells¹¹, em 37 doentes com carcinoma medular da tiroideia, encontraram um aumento do CEA em 62% e valores elevados de calcitonina em 73% dos doentes. A calcitonina não provoca hipocalcémia mesmo com valores de calcitonina muito elevados.

Tashjian e colaboradores¹² documentaram que virtualmente todos os doentes com CMT, clinicamente detectável, têm valores elevados de calcitonina, habitualmente relacionados com o tamanho do tumor.

Sabe-se que alguns doentes com carcinoma medular da tiroideia e valores basais normais de calcitonina, apresentam um aumento desta com infusão de cálcio ou de pentagastrina, sendo os valores mais elevados obtidos com uma infusão combinada de Cálcio e pentagastrina¹³. Os testes de provocação são muito importantes no estudo de familiares em risco e com valores *borderline* de calcitonina.

Tal como dissémos, esta doente fora operada aos 14 anos e não havia, nem informação, nem possibilidade de a obter, para além de um relatório de uma citologia aspirativa. Mas não restavam dúvidas. O carcinoma de células fusiformes não era mais que um carcinoma medular da tiroideia ressecado e de que, só mais tarde, tivémos conhecimento por transcrição do exame anatomo-patológico. Se para nós foi fácil assumir o diagnóstico e a indicação cirúrgica de adrenalectomia bilateral, mais complicado foi o significado e o procedimento face à persistência dos valores elevados da calcitonina, após a intervenção cirúrgica, tal como sucedia na nossa doente.

A tomografia axial computadorizada do pescoço, revelou não haver recidiva local ou manifestações regionais detectáveis. No entanto, a persistência de valores elevados basais de calcitonina na nossa doente mostravam indicar recorrência ou persistência da doença. Realizou-se TAC torácica para despiste de metástases pulmonares e ganglionares do mediastino. Determinámos ainda a calcitonina em ambas as veias jugulares internas¹⁴ na esperança de que o achado de assimetria nos orientasse e chegou a encarar-se a necessidade de uma dissecação radical do pescoço, o que raramente é eficaz¹⁵.

Tal como é obrigatório nestes doentes, tivémos particular atenção no despiste dos feocromocitomas desta doente¹⁵. Os valores das catecolaminas e seus metabolitos, a ecografia abdominal, a TAC abdominal e a cintigrafia com ¹³¹I-MIBG, foram úteis para confirmar a existência de feocromocitomas directamente relacionados com a supra renal, e tivémos particular atenção. É frequente a existência de feocromocitomas noutras localizações¹⁶.

Os feocromocitomas em doentes com MEN IIa e IIb aparecem habitualmente na 2ª e 3ª décadas de vida. São responsáveis por cerca de um terço das mortes nesta síndrome e ao contrário dos feocromocitomas esporádicos são frequentemente assintomáticos, particularmente no que respeita a manifestações hipertensivas¹⁷. Mesmo

quando uma das supra renais parece normal, há habitualmente hiperplasia medular na outra glândula. É controverso se a presença de um feocromocitoma implica a ressecção da supra renal contralateral, sobretudo após Carney¹⁷ ter mostrado patologia bilateral em 70% dos seus doentes. Norton e Wells¹⁸ preferem uma atitude mais conservadora após verificarem que 9 dos seus doentes, seguidos durante períodos entre 5 e 14 anos, não apresentaram sinais de patologia contralateral. Os feocromocitomas são raramente malignos e histologicamente são semelhantes aos que surgem esporadicamente.

Actualmente, passados três anos do diagnóstico e da intervenção cirúrgica a doente está aparentemente sem manifestações de doença e a fazer terapêutica hormonal substitutiva.

Tem sido avaliada semestralmente quanto aos valores da calcitonina que se mantêm elevados - 360,7pg/ml (valor referência até 50,0 pg/ml), e fez cintigrafia corporal com tálio e tecnésio¹⁵, não havendo sinais de recidiva tumoral.

Interessa salientar a agressividade habitual dos carcinomas medulares da tiroideia nos MEN IIb⁸, que não se verifica neste caso, com 18 anos de sobrevida, apesar da evidência de actividade biológica do tumor.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem os esclarecimentos e a participação pessoal na discussão clínica, assim como os conselhos na elaboração deste artigo do colega Eduardo Limbert do Instituto Português de Oncologia de Francisco gentil.

BIBLIOGRAFIA

1. STEINER AL, GOODMAN AD, POWERS SR: Study of a kindred with pheochromocytoma, medullary thyroid carcinoma, hyperparathyroidism and Cushing disease: multiple endocrine neoplasia, type 2. *Medicine* 1968; 47: 371-490
2. KHAIRI MRA, DEXTER RN, BURZYNSKI NJ, JOHNSTON CC: Mucosal neuroma, pheochromocytoma and medullary thyroid carcinoma: multiple endocrine neoplasia, type 3. *Medicine* 1975;54: 89-112
3. TALPÓS GB, JACKSON CE, YOTT JB et al: Phenotype mapping of the multiple endocrine neoplasia type II syndrome. *Surgery* 1983; 94: 650-4
4. SIPPLE JH: The association of pheochromocytoma whit carcinoma of the thyroid gland. *Am J Med* 1961; 31: 163-6
5. WILLIAMS ED: A review of 17 cases of carcinoma of the thyroid and pheochromocytoma. *J Clin Pathol* 1965; 18: 288-92
6. SCHIMKE RN, HARTMANN WH: Familial amyloid production medullary thyroid carcinoma and pheochromocytoma. A distinct genetic entity *Ann Int Med* 1965; 63: 1027-32
7. MANNING PC JR, MOLNAR GD, BLACK BM et al: Pheochromocytoma, hyperparathyroidism and thyroid carcinoma occurring coincidentally: report of a case *N Engl J Med* 1963;268: 68-72
8. MAHAFFEY SM, MARTIN LW, MCADAMS AJ, RYCKMAN FC, TORRES M: Multiple endocrine neoplasia type IIb with symptoms suggesting Hirschsprung disease: a case report. *J Pediatr Surg* 1990; 25: 101-3
9. NORTON JA, FROOME LC, FARRELL RE et al: Multiple endocrine neoplasia type IIb, the most aggressive form of medullary thyroid carcinoma. *Surg Clin North Am* 1979; 59: 109-18
10. PEARSE AGE, POLAK JM: Cytochemical evidence for the neural crest origin of mammalian ultimobranchial C-cells. *Histochemistry* 1971;27: 96
11. WELLS SA JR, HAAGENSEN DE JR, LINEHAN WM et al: The detection of elevated plasma levels of carcinoembryonic antigen in

patients with suspected or established medullary thyroid carcinoma. *Cancer* 1978; 42: 1498-1506

12. TASHJIAN AH Jr, HOWLAND BG, MELVIN KEW, HILL CS JR: Immunoassay of human calcitonin. Clinical measurement, relation to serum calcium and studies in patients with medullary carcinoma. *N Engl J Med* 1970; 283: 890-5

13. WELLS SA JR, BAYLIN SB, LINEHAN WM ET AL: Provocative agents and the diagnosis of medullary carcinoma of the thyroid gland. *Ann Surg* 1978; 188: 139-43

14. NORTON JA, DOPPMAN JL, BRENNAN MF: Localization and resection of clinically inapparent medullary carcinoma of the thyroid. *Surgery* 1980; 87:616-21

15. NEUMAN HPH, BERGER DP, SIGMUND G: Pheochromocytoma,

multiple endocrine neoplasia type 2, and Von Hippel-Lindau Disease *N Engl J Med* 1993; 329: 1531-8

16. MARKS AD, CHANNICK BJ: Extra-adrenal pheochromocytoma and medullary thyroid carcinoma with pheochromocytoma *Ann nt Med* 1974; 134: 1106-9

17. CARNEY JA, SIZEMORE GW, SHEPS SG: Adrenal medullary disease in multiple endocrine neoplasia type II. *Am J Clin Pathol* 1976; 66: 279-90

18. NORTON AJ, WELLS SA: Medullary Thyroid Carcinoma and Multiple Endocrine Neoplasia Type 2 Syndromes. In: Friesen S, Thompson N, editors. *Surgical endocrinology. Clinical syndromes*. Lippincott 1990: 359-75