

BMJ Best Practice

Síndrome da neoplasia endócrina múltipla

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Última atualização: Feb 02, 2018

Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	5
Fisiopatologia	5
Classificação	6
Prevenção	8
Prevenção primária	8
Rastreamento	8
Prevenção secundária	8
Diagnóstico	9
Caso clínico	9
Abordagem passo a passo do diagnóstico	9
Fatores de risco	13
Anamnese e exame físico	14
Exames diagnóstico	17
Diagnóstico diferencial	23
Tratamento	25
Abordagem passo a passo do tratamento	25
Visão geral do tratamento	28
Opções de tratamento	30
Novidades	41
Acompanhamento	42
Recomendações	42
Complicações	43
Prognóstico	43
Diretrizes	45
Diretrizes de diagnóstico	45
Diretrizes de tratamento	45
Recursos online	47
Nível de evidência	48
Referências	49
Aviso legal	56

Resumo

- ◇ Síndromes tumorais hereditárias com padrões diferentes de envolvimento dos órgãos.
- ◇ As mutações no gene NEM1 geralmente causam neoplasia endócrina múltipla (NEM) tipo 1, e as mutações no proto-oncogene RET costumam causar NEM2.
- ◇ A tireoidectomia profilática na infância é indicada em NEM2.
- ◇ O tratamento clínico da hipersecreção hormonal é importante para o controle dos sintomas.
- ◇ A maioria dos tumores requer avaliação cirúrgica, embora a cura cirúrgica nem sempre seja possível.
- ◇ Os portadores genéticos precisam ser monitorados pela vida inteira, mesmo após operações bem-sucedidas.
- ◇ Morbidade e mortalidade resultam de hipersecreção hormonal e metástases.

Definição

As síndromes de neoplasias endócrinas múltiplas (NEM) são síndromes tumorais hereditárias de padrões neoplásicos variáveis, caracterizadas pelo desenvolvimento de vários tumores endócrinos. Os tumores podem incluir adenomas paratireoidianos, adenomas hipofisários (que podem ser não secretores ou afetar os perfis de hormônio adrenocorticotrópico, hormônio do crescimento, hormônio estimulante da tireoide [TSH] e/ou prolactina), tumores neuroendócrinos enteropancreáticos (que podem afetar os perfis de gastrina, insulina, glucagon e/ou proteína intestinal vasoativa), lipomas faciais, angiofibromas faciais, câncer medular de tireoide e feocromocitomas.

Epidemiologia

As síndromes de neoplasia endócrina múltipla (NEM) são relativamente raras.

NEM1

- A prevalência mundial estimada está entre 1 em cada 50,000 e 1 em cada 500,000 pessoas.[9]
- Pelo menos 90% dos pacientes desenvolvem hiperparatireoidismo primário (HPTP) aos 50 anos, mas <4% dos pacientes com HPTP esporádico têm NEM.[4] [5]
- Aproximadamente 30% a 75% dos pacientes com NEM1 têm tumores neuroendócrinos pancreáticos (a maioria das lesões sintomáticas se manifesta após os 40 anos); a análise post mortem revela que a prevalência das lesões assintomáticas também é alta.[10] [11]
- Os prolactinomas são os adenomas hipofisários mais comuns na NEM1.
- Os adenomas hipofisários secretores do hormônio do crescimento e os adenomas não funcionais são o segundo tipo de adenoma hipofisário mais comum na NEM1.[12]
- Os tumores secretores do hormônio adrenocorticotrópico são os adenomas hipofisários menos comuns na NEM1.[12]
- Os tumores secretores de hormônio estimulante da tireoide (TSH) são adenomas hipofisários raros na NEM1.[12]
- Os gastrinomas são raros, mas até 25% deles estão relacionados a NEM1.
- Tumores hipofisários são os tumores menos comuns na NEM1 e têm uma penetrância entre 10% e 60%. [4] [13]
- Tumores neuroendócrinos (TNEs) brônquicos e tímicos ocorrem em mais de 3% dos pacientes com NEM1. TNEs tímicos mostram uma predominância masculina acentuada em pacientes com NEM1 de origem europeia e estão associados a uma alta mortalidade. TNEs brônquicos apresentam uma evolução mais indolente.[1] [14]

neoplasia endócrina múltipla (NEM) tipo 2

- Registrada em aproximadamente 1000 famílias no mundo todo em 2001.[2] [15]
- A maioria dos casos é de NEM2A.
- O câncer medular de tireoide se manifesta em quase todos os portadores genéticos de NEM2 na idade adulta se não for tratado com tireoidectomia profilática, e é o achado inicial mais comum na NEM2.[15]
- O feocromocitoma ocorre em aproximadamente 50% dos pacientes com NEM2A. O feocromocitoma é a primeira manifestação de NEM2 em 25% dos pacientes.[15] [16]
- Os adenomas paratireoidianos multiglandulares se desenvolvem em até 30% dos pacientes com NEM2A.[15] [17] [18] [19]

- O HPTP é encontrado em subgrupos menores de pacientes com NEM2A.[20]
- Variantes raras de NEM2A incluem doença de Hirschsprung e líquen amiloide cutâneo.[6] [7]
- A NEM2B é bem rara e, em comparação com NEM2A, chama a atenção pela manifestação de feocromocitoma e pelo câncer medular de tireoide mais agressivos em pessoas mais jovens.

Etiologia

A neoplasia endócrina múltipla (NEM) tipo 1 e a NEM2 são causadas por mutações autossômicas dominantes que podem ser hereditárias ou ocorrer esporadicamente.

Mutações do gene NEM1 são responsáveis por 80% a 90% dos casos de NEM1,[21] [22] [23] [24] mas as correlações genótipo/fenótipo são fracas.[25] [26]

Mutações do proto-oncogene RET são responsáveis por quase todos os casos de NEM2,[27] e os fenótipos das 3 variantes principais (NEM2A, NEM2B e câncer medular de tireoide familiar) são preditos por essas mutações.[28] [29] Diferentes mutações acarretam riscos diferentes de agressividade do câncer medular de tireoide e penetrância de feocromocitoma. Por exemplo, as mutações nos códons 806, 883 e 918 geram um alto risco de câncer medular de tireoide agressivo e precoce em MEN2B, e as mutações no códon 634 estão associadas a feocromocitoma precoce.[15] Os códons 630, 768, 791 e 891 não foram associados ao feocromocitoma.[30]

Fisiopatologia

A hipersecreção hormonal (dependendo do tipo de tumor) causa sintomas específicos de neoplasia endócrina múltipla (NEM).

- A hipersecreção do paratormônio (na hiperplasia paratireoidiana multiglandular) pode aumentar a absorção de cálcio intestinal e a mobilização do cálcio dos ossos, resultando em aumento do risco de osteoporose e nefrolitíase. A hipercalcemia também pode ocorrer em decorrência de tireotoxicose e feocromocitoma (e insuficiência adrenal).
- A hipersecreção de prolactina (nos adenomas hipofisários prolactinomas) pode causar problemas menstruais e de fertilidade devido aos efeitos supressores da prolactina elevada sobre o hormônio liberador de gonadotropina.
- A hipersecreção do hormônio do crescimento (nos adenomas hipofisários secretores de hormônio do crescimento) pode causar a produção excessiva de fator de crescimento semelhante à insulina-1 e acromegalia.
- A produção normal de hormônio pode ser alterada pela pressão dos adenomas hipofisários não funcionais sobre a hipófise, causando a produção em excesso de prolactina devido ao efeito de compressão do pedúnculo hipofisário e à produção insatisfatória dos outros hormônios da hipófise anteriores.
- A hipersecreção do hormônio adrenocorticotrópico (nos adenomas hipofisários secretores de hormônio adrenocorticotrópico e no câncer medular de tireoide em estágio terminal) pode causar estimulação adrenal e níveis elevados de corticosteroide, provocando a síndrome de Cushing.
- A hipersecreção de hormônio estimulante da tireoide (TSH; nos adenomas hipofisários secretores de TSH) pode causar hipersecreção de L-tiroxina (T4) e tri-iodotironina (T3), causando tireotoxicose, que com frequência é clinicamente leve ou subclínica.

- A hipersecreção de gastrina (nos gastrinomas) pode causar superestimulação das células secretoras de ácido clorídrico do estômago, causando a síndrome de Zollinger-Ellison. Os gastrinomas de NEM1 são quase totalmente duodenais e geralmente multicêntricos e costumam se desenvolver em lesões primárias múltiplas.[5]
- A hipersecreção dos hormônios peptídicos produzidos pelos tumores pancreáticos e neuroendócrinos intestinais pode causar várias síndromes/afecções específicas do hormônio envolvido.
- A hipersecreção de catecolaminas (nos feocromocitomas) pode ser crônica ou episódica e causar sintomas como transpiração, cefaleia, palpitações e hipertensão grave. Em alguns pacientes, as catecolaminas são convertidas em metabólitos inativos dentro do tumor, deixando alguns feocromocitomas assintomáticos.
- A hipersecreção de calcitonina pode ocorrer em decorrência de câncer medular de tireoide.

Os genes NEM1 produzem as proteínas nucleares chamadas menin.

- A menin forma complexos e modula a atividade dos fatores de ligação de ácido desoxirribonucleico (DNA) específicos da sequência (fatores de transcrição).[31] [32] Os tumores de NEM1 resultam de mutações somáticas, que transformam os alelos normais do NEM1 em células suscetíveis.
- Todos os tumores da NEM1 exibem a perda dos alelos normais do gene NEM1 junto com as mutações das linhas germinativas, indicando que a menin tem uma função supressora de tumor.[33]
- Não existe nenhuma ligação demonstrada entre o local da mutação e os padrões de combinação tumoral específicos da família, mas as evidências sugerem que os tipos de mutação (de sentido incorreto ou sem sentido) podem ser relevantes para os fenótipos.[26] Por exemplo, pacientes com mutações de NEM1 causando perda de interação com pontos de verificação de quinase 1 (CHEK1) apresentam um risco maior de tumores neuroendócrinos pancreáticos malignos, com uma evolução mais agressiva da doença e morte relacionada à doença.[34]

Os proto-oncogenes RET codificam grandes proteínas transmembrana que transmitem sinais de crescimento e diferenciação em vários tecidos em desenvolvimento, incluindo os derivados de cristas neurais.

- Essas proteínas consistem em regiões extracelulares com domínios de ligação de ligante, domínios de caderina e domínios ricos em cisteína próximas às membranas celulares.
- Elas têm domínios transmembranosos únicos e regiões intracelulares com 2 subdomínios de tirosina quinase. Quando a função é normal, a atividade da quinase é acionada pela dimerização induzida pelo ligante.
- Na NEM2A, as mutações do domínio extracelular causam ativação e dimerização independente do ligante.[35]
- As mutações do domínio catalítico causam atividade de quinase constitutiva e tumores de NEM2B mais agressivos.[36]

Classificação

Síndrome da neoplasia endócrina múltipla

As síndromes de neoplasia endócrina múltipla (NEM) são classificadas de acordo com as características do tumor. Existem as classificações NEM1 (NEM tipo 1) e NEM2 (NEM tipo 2). O complexo de Carney é uma afecção neoplásica endócrina múltipla extremamente rara diferente de NEM1 e NEM2.

NEM1

Tumores geralmente surgem de mutações no gene supressor de tumor NEM1, que codifica a proteína menin.[1] O diagnóstico é baseado em pacientes que têm 2 ou mais dos tumores associados ao NEM1 listados abaixo, ou 1 tumor associado e um parente de primeiro grau com a doença, ou com base na genética isolada com uma mutação patogênica de NEM1 diagnosticada.[1]

Endócrina

- Adenomas paratireoidianos
- Adenomas hipofisários
- Gastrinomas e outros tumores enteropancreáticos
- Tumores neuroendócrinos/carcinoides de origem brônquica/gástrica/tímica
- Tumores corticais adrenais
- Tumores do sistema nervoso central (SNC), incluindo meningiomas[1]
- Tumores tireoidianos (embora possam ocorrer com frequência semelhante na população de base).[1]

Não endócrinos

- Tumores cutâneos
- Lipomas
- Angiofibromas faciais.[2] [3]

O hiperparatireoidismo primário costuma estar associado à NEM1. Pelo menos 90% dos pacientes desenvolvem hiperparatireoidismo primário aos 50 anos de idade.[4] [5]

neoplasia endócrina múltipla (NEM) tipo 2

Os tumores normalmente surgem em decorrência de mutações do proto-oncogene RET que causam câncer medular de tireoide e/ou feocromocitoma. Os subgrupos de NEM2 incluem NEM2A, NEM2B e câncer medular de tireoide familiar.

Os pacientes com NEM2A (também conhecida como síndrome de Sipple) podem ter:

- Câncer medular de tireoide
- Feocromocitoma
- Adenomas paratireoidianos multiglandulares com hiperparatireoidismo
- Doença de Hirschsprung como uma característica associada
- Líquen amiloide cutâneo como uma característica associada.[2] [6] [7]

Os pacientes com NEM2B podem ter:

- Câncer medular de tireoide
- Feocromocitoma
- Hábito marfanoide
- Ganglioneuromatose intestinal mucosa.[2] [8]

Os pacientes com câncer medular de tireoide familiar podem ter:

- Padrões familiares de câncer medular de tireoide isolado
- Linhagem de vários portadores com >50 anos de idade
- Nenhuma outra manifestação de NEM2.[2]

Prevenção primária

Não se pode fazer nada para evitar essa doença genética, mas o rastreamento anual para verificar a presença de novos tumores endócrinos pode ajudar a reduzir as morbidades e mortalidades associadas.

Rastreamento

Parentes de casos índice

O teste genético ajuda a determinar quais parentes são portadores, indicando quem deve ser acompanhado quanto ao desenvolvimento de tumores. Se mutações do gene NEM1 estiverem ausentes e a análise do haplótipo não for informativa no caso índice, não será possível confirmar o estado do portador. No entanto, parentes de primeiro grau (50% geneticamente idênticos) sem características suspeitas (como lesões cutâneas) precisam medir os níveis de paratormônio, cálcio e prolactina a cada 3 anos.^[2]

Portadores genéticos

Neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (NEM1) e neoplasia endócrina múltipla tipo 2 (NEM2) são doenças autossômicas dominantes, e os portadores genéticos precisam de acompanhamento quanto ao desenvolvimento de tumores.

Os portadores de NEM1 podem ser assintomáticos, indicando que a avaliação anual de hiperparatireoidismo, excesso de hormônio neuroendócrino e excesso de hormônio hipofisário é importante, junto com estudos imagiológicos cerebrais e abdominais a cada 3 anos.

Os portadores de NEM2 precisam de tireoidectomia profilática, e aqueles que correm risco devem fazer rastreamento anual de feocromocitoma com coletas de plasma e urina.

Prevenção secundária

A identificação precoce e o tratamento dos portadores de neoplasia endócrina múltipla (NEM) podem diminuir significativamente as taxas de morbidade e mortalidade. Por exemplo, a mortalidade na NEM2 pode ser reduzida de mais de 20% para <5% realizando tireoidectomias totais e disseções de linfonodos do pescoço (para minimizar as chances de desenvolvimento de câncer medular de tireoide) na infância.^{[17] [73]} Para algumas mutações, isso pode ser feito logo no primeiro ano de vida.

A remoção profilática de outros órgãos não é tão simples. No entanto, o monitoramento regular dos portadores identificados permite fazer a intervenção precoce assim que os tumores se desenvolvem e pode reduzir a mortalidade associada a feocromocitoma e tumores de células enterocromafins.^[83]

Caso clínico

Caso clínico #1

Uma mulher de 25 anos tem cólica renal e também se queixa de novos episódios de cefaleia, fadiga e constipação de início recente. Seu ciclo menstrual é regular, e ela não teve episódios de rubor. Seu peso não mudou, e sua visão periférica é normal. A história familiar revela que o pai dela tinha nefrolitíase e morreu com um "problema de estômago" aos 60 e poucos anos. O exame físico não mostra nada digno de nota com campos visuais cheios ao exame por confrontação.

Caso clínico #2

Um homem de 18 anos sem história médica apresenta um nódulo no pescoço, que notou enquanto se barbeava. Um nódulo da tireoide de 2 cm é palpável. Não há nada mais digno de nota no exame físico.

Outras apresentações

As queixas iniciais podem incluir qualquer sintoma de qualquer um dos tumores característicos.

Os adenomas hipofisários podem se manifestar com cefaleia e defeitos do campo visual, sintomas relacionados ao excesso de hormônios da hipófise anterior, incluindo galactorreia, baixa libido e oligo/amenorreia (devido a um prolactinoma), transpiração e aumento do tamanho dos dedos das mãos e dos pés com ou sem diabetes mellitus (devido à acromegalia), adiposidade central, facilidade para manifestar hematomas, cicatrização lenta das feridas, instabilidade emocional, miopatia proximal com ou sem hipertensão e/ou diabetes mellitus (devido à doença de Cushing) ou sintomas de deficiência de hormônios da hipófise anterior (devido a um adenoma hipofisário não funcional).

Os feocromocitomas podem se manifestar com cefaleias episódicas, transpiração, palpitações e hipertensão.

As lesões pancreáticas costumam ser assintomáticas e podem se manifestar com sintomas de ulceração péptica e diarreia (gastrinomas), hipoglicemia recorrente (insulinomas) ou diabetes com ou sem erupção cutânea (glucagonoma).

Abordagem passo a passo do diagnóstico

O diagnóstico das síndromes de neoplasia endócrina múltipla (NEM) envolve rastreamento cuidadoso dos pacientes com tumores endócrinos. Haverá suspeita diagnóstica se diversos sintomas estiverem presentes. O diagnóstico de NEM1 é baseado em pacientes que têm 2 ou mais tumores associados ao NEM1, ou 1 tumor associado e um parente de primeiro grau com a doença, ou com base na genética isolada com uma mutação patogênica de NEM1 diagnosticada.^[1]

Fatores históricos

- Os sintomas de hiperparatireoidismo estão presentes em pelo menos 90% dos pacientes com NEM1 com 50 anos e incluem fraturas ósseas (em osteoporose), cálculos renais (em nefrolitíase), dor abdominal, constipação e, nos casos graves, confusão e desidratação.[5]
- Os sintomas da hipersecreção dos hormônios do adenoma hipofisário incluem amenorreia, disfunção erétil e infertilidade (de hiperprolactinemia); aumento progressivo das mãos, dos pés e do rosto (em acromegalia), fâcies de lua cheia, ganho de peso, facilidade para manifestar hematomas, cicatrização lenta das feridas (em hipercortisolismo) e/ou ansiedade, intolerância ao calor, tremor e perda de peso (em tireotoxicose).
- As lesões adrenais geralmente são bilaterais, não funcionais e indolentes. No entanto, pode estar presente carcinoma adrenocortical (com sintomas de hipertensão, menstruação alterada, ganho de peso e/ou impotência).[37] Os feocromocitomas poderão ser assintomáticos se as catecolaminas forem convertidas em metabólitos inativos dentro do tumor. No entanto, se a hipersecreção de catecolaminas for episódica, os sintomas geralmente incluirão a tríade clássica de transpiração, palpitações e cefaleia. A secreção de catecolaminas também pode ser crônica.
- Os sintomas de câncer medular de tireoide incluem rubor e diarreia, embora os pacientes costumem ser relativamente assintomáticos. Em estádios mais avançados, os sintomas da síndrome de Cushing podem se desenvolver (incluindo ganho de peso, facilidade para manifestar hematomas, cicatrização lenta das feridas e fraturas com pequeno trauma).
- As lesões pancreáticas (presentes em 30% a 75% dos pacientes) podem variar de microadenomas assintomáticos a carcinomas invasivos. Os sintomas de tumor neuroendócrino pancreático e intestinal podem incluir os sintomas da síndrome de Zollinger-Ellison como dor epigástrica, vômitos, diarreia, hematêmese e melena. Até 50% dos gastrinomas apresentam metástases ao serem diagnosticados.[5]
- Pacientes com NEM2A podem apresentar sintomas de doença de Hirschsprung (dor abdominal e/ou hábito intestinal alterado) ou líquen amiloide cutâneo (erupção cutânea com ou sem prurido).[6] [7]
- Pacientes com NEM2B podem apresentar hábito marfanoide (alto e magro com dedos longos e palato alto e arqueado) e neuromas mucosos nos lábios, língua e pálpebras. Pacientes com câncer medular de tireoide e feocromocitoma associados a NEM2B têm um risco maior de metástase precoce, e isso deve ser avaliado quando as histórias são colhidas.[38] [39]

História familiar

Os pacientes com casos familiares são aqueles com pelo menos 1 parente de primeiro grau com sintomas.[2] Os pacientes com história familiar de tumores endócrinos relevantes, sintomas relacionados à hipersecreção ou morte súbita (pode ocorrer com feocromocitoma) precisam passar por um novo rastreamento.

Exame físico

- Pápulas faciais fibrosas e eritematosas (indicativas de angiofibromas faciais ou collagenomas) podem estar presentes em pacientes com NEM1. Na literatura, relata-se que entre 40% e 80% dos pacientes com NEM1 têm várias lesões faciais (>5);[40] no entanto, isso não costuma ser observado na prática clínica.
- A hipertensão pode ser uma característica dos pacientes com hiperparatireoidismo e/ou feocromocitomas (com hipersecreção crônica de catecolaminas). Outros achados de feocromocitoma incluem palidez, taquicardia, tremor e uma queda postural na pressão arterial.

Outros achados de hiperparatireoidismo incluem evidências de fraturas prévias devido à osteoporose, hematúria decorrente da nefrolitíase, calcificação córnea e, nos casos graves, confusão e desidratação.

- Fácies de lua cheia, obesidade e osteoporose (em síndrome de Cushing), aumento do tamanho das mãos, dos pés e do rosto (em acromegalia), taquicardia, lagofthalmia, tremor e pele quente (em tireotoxicose) e infertilidade podem estar presentes em pacientes com hipersecreção dos hormônios do adenoma hipofisário.
- Nódulos palpáveis da tireoide, rubor e sinais tardios da síndrome de Cushing podem indicar câncer medular de tireoide.
- A hemorragia digestiva (decorrente dos níveis elevados de gastrina) pode ser detectada em pacientes com síndrome de Zollinger-Ellison.
- O hábito marfanoide (alto, magro, com dolicoostenomelia e aracnodactilia) e os neuromas mucosos contribuem para os fenótipos muito distintos dos pacientes com NEM2B.
- Hepatomegalia e/ou linfadenopatia regional poderão ser evidentes se houver doença metastática.

Teste genético

As famílias afetadas precisam receber aconselhamento genético sobre o rastreamento de membros da família e das gerações futuras. Os membros da família deverão fazer o teste diretamente se as mutações familiares forem conhecidas; a análise do haplótipo pode ser usada para identificar os indivíduos afetados quando nenhuma mutação é identificada. O rastreamento é recomendado para pacientes com ≥ 2 tumores característicos ou pouca idade de início.

A prevalência de NEM1 em tumores aparentemente esporádicos (sem incluir os gastrinomas) é baixa, ou seja, as indicações para o teste genético são ambíguas.[2] Os resultados negativos do teste não descartam a NEM1 em pacientes que satisfazem os critérios clínicos apropriados, pois a taxa de falsos-negativos para a detecção da mutação do gene NEM1 é de até 20%, [2] embora a taxa esteja aumentando com análises genéticas mais sofisticadas. Os resultados podem ser falso-negativos porque nem todas as mutações do gene NEM1 são conhecidas ainda, conforme sugerido pela frequência de novas mutações identificadas nas pesquisas.[2] [12] [41] [42] Também podem existir variantes sindrômicas devido a outros defeitos genéticos (ainda não identificados).

Os pacientes com história familiar positiva para NEM2 que não estão cientes de seu estado de portador precisam fazer o teste genético para verificar as mutações de proto-oncogene RET. Os pacientes com câncer medular de tireoide esporádico também precisam fazer o rastreamento para mutações de proto-oncogene RET. O rastreamento é positivo em até 20% desses pacientes. A maioria das mutações de proto-oncogene RET é conhecida, indicando que a taxa de falsos-negativos dos testes de rastreamento de proto-oncogene RET é relativamente baixa (entre 2% e 5%).[2] Vinte e quatro por cento dos pacientes com feocromocitoma aparentemente esporádico têm mutações das linhas germinativas em succinato desidrogenase tipo B, C ou D ou nos genes de outras síndromes familiares subjacentes incluindo NEM2 (proto-oncogene RET), doença de Von Hippel-Lindau (gene VHL, cromossomo 3), neurofibromatose do tipo 1 (gene NF1, cromossomo 17) e esclerose tuberosa (gene TSC1, cromossomo 9; gene TSC2, cromossomo 16).[43] Essas mutações costumam ser associadas a pouca idade, tumores multifocais e tumores extra-adrenais. A incidência de mutações de succinato desidrogenase tipo D varia de 2% a 11%, e a incidência de mutações de succinato desidrogenase tipo B é alta (9.5%), durante o rastreamento de grandes grupos de feocromocitoma aparentemente esporádico.[16]

Rastreamento bioquímico

Todos os portadores genéticos e aqueles com alta suspeita clínica apesar dos testes genéticos negativos precisam passar pelo rastreamento bioquímico (geralmente uma vez por ano) relevante para sua síndrome. Os pacientes com sintomas que sugerem excessos hormonais específicos precisam fazer testes adicionais.

- Os pacientes com NEM1 e NEM2A precisam de monitoramento dos níveis de cálcio para verificar a presença de hiperparatireoidismo primário.
- Pacientes com adenoma hipofisário requerem monitoramento de prolactina sérica, níveis de fator de crescimento semelhante à insulina-1 e dos outros hormônios da hipófise anterior. Os níveis de prolactina sérica podem ser elevados devido a um prolactinoma, efeito de compressão do pedúnculo hipofisário de um macroadenoma não funcionante, e em 15% a 20% de adenomas secretores de hormônio do crescimento. A síndrome de Cushing pode se desenvolver nesses pacientes e deve ser avaliada clinicamente.
- Os pacientes com NEM1 podem se beneficiar com medições anuais de cromogranina A sérica, proinsulina, polipeptídeo pancreático, peptídeo vasointestinal, gastrina e glucagon (peptídeos intestinais em jejum). Níveis elevados desses hormônios podem indicar a presença de tumores neuroendócrinos, e o rastreamento anual pode ajudar na detecção precoce, embora resultados positivos exijam a confirmação com outros testes.
- Os pacientes com NEM1 e sintomas neuroglicopênicos precisam medir os níveis de insulina/glicose sérica em jejum. Haverá suspeita de insulinoma se os níveis de insulina não forem suprimidos na presença de hipoglicemia sintomática. O rastreamento também é necessário para insulina exógena (descartada pela presença de peptídeo C elevado) e ingestão de sulfonilureia (exame de urina), as quais podem causar hipoglicemia factícia.
- Os pacientes com gastrinoma têm níveis elevados de gastrina em jejum. No entanto, esses níveis também são elevados com infecção por *Helicobacter pylori* e uso crônico do inibidor da bomba de prótons.
- Os pacientes com câncer medular de tireoide precisam medir os níveis de calcitonina para monitorar a carga da doença. Antigamente, os níveis de calcitonina também eram medidos para diagnosticar o estado do portador de NEM2, mas o teste genético é mais sensível e específico, e a medição do nível de calcitonina não é mais recomendada como uma ferramenta diagnóstica.
- Os pacientes com NEM2 podem ser examinados quanto a feocromocitoma, medindo as metanefrinas totais e fracionadas e as catecolaminas totais em coletas de urina de 24 horas ou medindo as metanefrinas livres no plasma. As metanefrinas plasmáticas são mais sensíveis, porém menos específicas no diagnóstico de feocromocitoma.

Biópsia

A biópsia da tireoide por aspiração com agulha fina (AAF) é recomendada para nódulos da tireoide que têm características suspeitas na ultrassonografia (incluindo calcificação, bordas mal definidas ou aumento da vascularização). As amostras de AAF devem ser coradas para calcitonina.

Testes de provocação

As respostas anormais a estímulo ou supressão de hormônio (com várias infusões ou medicamentos) podem ser usadas para prever a presença do tumor. Esse teste de provocação tem sido menos usado devido ao desenvolvimento do teste genético e da detecção bioquímica sensível dos níveis basais. Por exemplo, as respostas de gastrina a refeições padrão e as respostas de calcitonina ao cálcio agora são

usadas apenas raramente. No entanto, a produção de insulina durante o jejum de 72 horas continua sendo um teste de provocação comum para insulinomas.

Imagens radiográficas

- Portadores da mutação do gene NEM1 precisam de rastreamento a cada 3 anos para adenomas com ressonância nuclear magnética (RNM) hipofisária, a cada ano para massas pancreáticas e a cada 3 anos para massas adrenais com tomografia computadorizada (TC) ou RNM abdominal, e a cada 1 a 2 anos para massas tímicas ou broncopulmonares com TC do tórax ou RNM.[1]
- Exames com octreotida podem ser úteis na localização de tumores neuroendócrinos no intestino anterior e no pâncreas.[44]
- A tomografia por emissão de pósitrons com flúor-18 di-hidroxifenilalanina (18F-DOPA PET)/TC pareceu ser melhor que PET ou TC isoladas no diagnóstico e na localização de feocromocitomas em um estudo pequeno.[45] A PET com 18F-DOPA é mais sensível e específica que o exame com metaiodobenzilguanidina (MIBG) na detecção de feocromocitoma na doença extra-adrenal e hereditária.[46]
- Os pacientes com hiperparatireoidismo primário podem ter exames com tecnécio-99 sestamibi sugestivos de doença multiglandular, alertando os médicos para a possibilidade de NEM.
- Os pacientes com feocromocitomas diagnosticados por marcadores bioquímicos precisam fazer exames imagiológicos medulares adrenais com MIBG. Os exames com MIBG confirmam o diagnóstico e localizam a neoplasia. No entanto, os exames com MIBG podem ser úteis antes da cirurgia para localizar vários focos em alguns pacientes com feocromocitoma.

Endoscopia

A endoscopia em pacientes com síndrome de Zollinger-Ellison pode ajudar a detectar a presença de gastrinomas.

A ultrassonografia endoscópica é uma ferramenta sensível para localização de lesões pancreáticas e algumas lesões duodenais.[47] A avaliação endoscópica de pacientes com evidência de excesso de hormônio neuroendócrino (por exemplo, gastrina, insulina) pode ser mais sensível para a detecção do tumor que a radiografia.

Teste para *Helicobacter pylori*

A infecção por *H pylori* é muito mais comum que gastrinoma (a não ser que se saiba que os pacientes têm NEM1) e deve ser descartada antes que o diagnóstico seja feito.

Pacientes com úlceras e refluxo gastroesofágico resistente geralmente fazem o teste para *H pylori* com testes respiratórios da ureia, biópsias ou testes do antígeno fecal como parte da avaliação inicial.

Fatores de risco

Fortes

casos familiares de neoplasia endócrina múltipla (NEM)

- NEM1 e NEM2 são síndromes cancerígenas hereditárias de padrões autossômicos dominantes e penetrância variável. Considera-se que os pacientes têm casos familiares quando possuem ≥1 parente de primeiro grau com sintomas.[2]

mutação do proto-oncogene RET

- Todas as variantes de NEM2 foram mapeadas para mutações distintas de proto-oncogene RET.[28] Diferentes mutações acarretam riscos diferentes de agressividade do câncer medular de tireoide e penetrância de feocromocitoma. Por exemplo, as mutações nos códons 806, 883 e 918 geram alto risco de câncer medular de tireoide agressivo e precoce em MEN2B, e as mutações no códon 634 estão associadas a feocromocitoma precoce.[15] Os códons 630, 768, 791 e 891 não foram associados ao feocromocitoma.[30]

mutação do gene NEM1 (menin)

- As mutações do gene NEM1 foram identificadas em 80% a 90% dos pacientes classificados clinicamente como tendo NEM1.[2]

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

pouca idade (NEM1/2) (comum)

- Os defeitos da linha germinativa provavelmente ocorrem em pacientes jovens com tumores síndrômicos (por exemplo, hiperparatireoidismo primário multiglandular, câncer medular de tireoide ou feocromocitoma).
- O câncer medular de tireoide decorrente de neoplasia endócrina múltipla (NEM) tipo 2 costuma se manifestar antes dos 20 anos.
- O hiperparatireoidismo primário em NEM1 geralmente se manifesta muitas décadas antes que em casos esporádicos.

história familiar positiva (NEM1/2) (comum)

- A maioria das mutações é hereditária.
- A história familiar de tumores tireoidianos ou morte súbita em casos índice sugere NEM2.
- A história familiar de nefrolitíase, doença pancreática ou problemas gastrointestinais (como úlceras e diarreia crônica) em casos índice sugere NEM1.

triade episódica de transpiração, palpitações e cefaleia (NEM2) (comum)

- Os feocromocitomas com hipersecreção episódica de catecolaminas causam episódios clássicos de transpiração, palpitações e cefaleia.

características clínicas da nefrolitíase (NEM1/2) (comum)

- O excesso de paratormônio (em hiperplasia paratireoidiana) resulta em hipercalcúria e pode causar nefrolitíase.

angiofibromas faciais ou collagenomas (NEM1) (comum)

- Lesões múltiplas (>5) estão presentes em 40% a 80% dos pacientes com NEM1.[40]

neuromas mucosos (NEM2B) (comum)

- Parte do fenótipo característico dos pacientes com NEM2B. Os pacientes podem se queixar de lábios "nodulares". Neuromas mucosos são observados nos lábios, língua e pálpebras.

amplitude do braço e proporção entre a parte superior e a parte inferior do corpo (NEM2B) (comum)

- O hábito marfanoide faz parte do fenótipo característico dos pacientes com NEM2B.

nódulo palpável da tireoide (NEM2) (comum)

- Costuma ser o achado inicial em famílias não identificadas com tendência de NEM2/câncer medular da tireoide. Na população geral, <10% dos nódulos são cancerosos e somente 2% a 3% dos nódulos cancerosos são câncer medular de tireoide.[49]

menstruação irregular (NEM1) (incomum)

- A elevação de prolactina ou cortisol (em prolactinomas ou outros adenomas hipofisários que causam hipersecreção de cortisol) pode afetar a menstruação, enquanto os efeitos de massa na hipófise podem causar hipogonadismo central.

alterações visuais (NEM1) (incomum)

- Hemianopsia bitemporal está associada à compressão do quiasma óptico pelas massas hipofisárias.

rubor sem explicação (NEM2) (incomum)

- Pode resultar da hipersecreção de peptídeos em tumores de células enterocromafins como gastrinoma e tumor carcinoide.
- Também pode resultar da hipersecreção de calcitonina devido ao câncer medular de tireoide.

infertilidade (NEM1) (incomum)

- Pode resultar da hipersecreção de prolactina nos prolactinomas ou da supressão de gonadotropinas devido a grandes adenomas hipofisários funcionais ou não funcionais.

características clínicas de acromegalia (NEM1) (incomum)

- Os achados do exame físico, incluindo aumento do tamanho das mãos, dos pés e do rosto e transpiração em excesso, podem resultar da hipersecreção de hormônio do crescimento em adenomas hipofisários.

características clínicas de tireotoxicose (NEM1) (incomum)

- Taquicardia, lagoftalmia, tremor e pele quente podem resultar da hipersecreção de hormônio estimulante da tireoide (TSH) em adenomas hipofisários.

Outros fatores de diagnóstico**alterações de peso (NEM1/2) (comum)**

- O ganho de peso pode resultar de insulinomas (que causam hipoglicemia, que costuma ser tratada pelos próprios pacientes com refeições frequentes), adenomas hipofisários (que causam hipersecreção de cortisol) ou câncer medular de tireoide em estágio terminal (que causa síndrome de Cushing).
- A perda de peso pode resultar de adenomas hipofisários que resultam em tireotoxicose, feocromocitomas e malignidade.

hipertensão (NEM1/2) (comum)

- Os feocromocitomas com hipersecreção crônica de catecolaminas causam hipertensão crônica.

- Os pacientes com hiperparatireoidismo, hipercortisolismo, acromegalia ou tireotoxicose (em hipersecreção do adenoma hipofisário) também podem ter hipertensão.

dor abdominal (NEM1/2) (comum)

- A dor epigástrica e a dispepsia podem resultar da ulceração péptica (devido a manifestações de gastrinomas decorrentes da síndrome de Zollinger-Ellison).

cefaleia (NEM1/2) (incomum)

- Massas hipofisárias e feocromocitoma podem estar associados a cefaleias. As cefaleias por feocromocitoma costumam ser episódicas e podem se manifestar como uma tríade com palpitações e hipertensão.

fraturas por baixo impacto (NEM1) (incomum)

- As fraturas osteoporóticas em pouca idade podem resultar de adenomas paratireoidianos que causam hiperparatireoidismo ou da hipersecreção de cortisol que causa síndrome de Cushing.

hábito intestinal alterado (NEM1/2) (incomum)

- Vários excessos hormonais afetam o trato gastrointestinal. A constipação pode resultar de cálcio elevado associado ao hiperparatireoidismo.
- A diarreia pode resultar de calcitonina elevada associada a câncer medular de tireoide ou gastrina elevada associada a gastrinomas.
- Ganglioneuromas estão presentes no trato gastrointestinal de até 40% dos pacientes com NEM2B e podem resultar em constipação, diarreia, dor abdominal e obstrução intestinal.[48]

palpitações (NEM1/2) (incomum)

- Podem estar presentes com feocromocitomas em decorrência das elevações episódicas nos níveis de catecolamina.
- Também podem estar presentes com insulinomas em resultado da hipoglicemia em jejum episódica. Os picos hormonais contrarreguladores que ocorrem em resposta a essa hipoglicemia (incluindo hormônios adrenais) podem causar palpitações episódicas, que podem ser acompanhadas por diaforese e tremor.
- Também podem estar presentes com tireotoxicose decorrente de adenomas hipofisários produtores de hormônio estimulante da tireoide.

fácil formação de hematomas (NEM1/2) (incomum)

- Pode resultar da hipersecreção de cortisol nos adenomas hipofisários.

cicatrização lenta de feridas (NEM1/2) (incomum)

- Pode resultar da hipersecreção de cortisol nos adenomas hipofisários.

disfunção erétil (NEM1) (incomum)

- Resultante de hipogonadismo hipogonadotrófico decorrente de efeito de massa de um adenoma hipofisário, ou hiperprolactinemia causada por prolactinoma.

características clínicas de hipercortisolismo/síndrome de Cushing (NEM1/2) (incomum)

- Fácies de lua cheia, pele fina, miopatia proximal e obesidade central podem resultar da hipersecreção de cortisol em adenomas hipofisários.

- Os estádios terminais de câncer medular de tireoide também podem causar hipersecreção de hormônio adrenocorticotrópico, o que causa síndrome de Cushing.
- Os carcinomas adrenais também podem causar síndrome de Cushing.

ansiedade (NEM1/2) (incomum)

- Pode resultar da hipersecreção de TSH em adenomas hipofisários ou de catecolaminas em feocromocitoma.

intolerância ao calor (NEM1) (incomum)

- Pode resultar da hipersecreção de TSH nos adenomas hipofisários.

confusão mental (NEM1/2) (incomum)

- Pode resultar de um caso grave de hiperparatireoidismo (em hiperplasia paratireoidiana) quando os níveis de cálcio urinário e sérico estão muito elevados. A confusão também pode ocorrer no contexto de hipoglicemia (devido a insulinomas) e síndrome de Cushing grave

desidratação (NEM1/2) (incomum)

- Pode resultar de um caso grave de hiperparatireoidismo (em adenomas paratireoidianos) quando os níveis de cálcio urinário e sérico estão muito elevados.

hemorragia digestiva (NEM2) (incomum)

- Vômitos em borra de café ou melena podem ser as características clínicas de manifestações de gastrinomas decorrentes da síndrome de Zollinger-Ellison.

hepatomegalia (NEM2) (incomum)

- Poderá estar presente se tiver ocorrido metástase hepática.

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
calcitonina sérica (NEM2) <ul style="list-style-type: none"> • Níveis elevados sugerem câncer medular de tireoide. • As diretrizes dos EUA recomendam medir os níveis de calcitonina sérica nos pacientes sintomáticos, naqueles que são portadores conhecidos de neoplasia endócrina múltipla tipo 2 (NEM2) e/ou naqueles com resultados da biópsia suspeitos.[49] • Em alguns centros europeus, a medição dos níveis de calcitonina sérica é recomendada como parte da avaliação de rotina do nódulo da tireoide caso o câncer medular de tireoide não seja detectado na aspiração com agulha fina de rotina.[50] • Os níveis de calcitonina sérica são medidos para avaliar o estado da doença após a cirurgia e são úteis para acompanhamento e tratamento. O tempo de duplicação de calcitonina pode fornecer informações prognósticas úteis (um tempo de duplicação >2 anos é melhor que um tempo de duplicação <6 meses).[51] 	elevada

Exame	Resultado
antígeno carcinoembriogênico sérico (NEM2) <ul style="list-style-type: none"> Os níveis podem ser elevados em câncer medular de tireoide. Este não é um marcador específico de câncer medular de tireoide e pode ser elevado em diversas outras condições, incluindo câncer de intestino. Pode ser usado para verificar a recorrência da doença junto com o nível de calcitonina. Útil para fazer medições pré-operatórias. 	elevada
metanefrinas plasmáticas (NEM2) <ul style="list-style-type: none"> Níveis elevados sugerem feocromocitoma. Uma ferramenta de rastreamento alternativa para pacientes assintomáticos. É mais sensível, porém menos específica que a medição de metanefrina urinária.[52] As taxas de falsos-positivos são mais altas, indicando que os testes positivos devem ser confirmados com coletas de urina e imagens. Metanefrinas plasmáticas e urinárias podem ser falsamente elevadas por um grande número de medicamentos (incluindo paracetamol).[52] 	elevada
paratormônio e cálcio séricos (NEM1/2) <ul style="list-style-type: none"> Níveis elevados de paratormônio associados a níveis elevados de cálcio sérico sugerem hiperparatireoidismo primário decorrente de adenomas paratireoidianos ou hiperplasia da glândula paratireoide. O hiperparatireoidismo primário provoca a elevação acima do normal dos níveis de cálcio sérico. A deficiência de vitamina D é a causa mais comum de níveis de paratormônio sérico elevados (hiperparatireoidismo secundário). Na deficiência de vitamina D, o cálcio sérico ionizado é baixo a normal. Quando os níveis de cálcio sérico não permitem diferenciar hiperparatireoidismo primário e secundário, a 25-OH vitamina D sérica talvez seja necessária, junto com a exclusão de hipercalcemia hipocalciúrica familiar (HHF). 	elevada
gastrina sérica em jejum (NEM1) <ul style="list-style-type: none"> Elevada até 10 vezes acima do limite superior do normal na presença de gastrinoma. Os níveis de gastrina em jejum são elevados na presença de gastrinomas. No entanto, esses níveis também são elevados em quantidades semelhantes na infecção por <i>Helicobacter pylori</i> e uso crônico do inibidor da bomba de prótons.[53] 	elevada
cromogranina A sérica (NEM1) <ul style="list-style-type: none"> Níveis elevados sugerem tumores neuroendócrinos. Os níveis séricos anuais fornecem um rastreamento bioquímico útil para os pacientes com NEM1. 	elevada
prolactina sérica (NEM1) <ul style="list-style-type: none"> Elevada na presença de prolactinoma, macroadenoma (decorrente de compressão do pedúnculo hipofisário), e elevada em 15% a 20% de adenomas secretores de hormônio do crescimento. Outras causas não malignas ou não neoplásicas de prolactina elevada precisam ser descartadas (por exemplo, gestação, antipsicóticos, medicamentos pró-motilidade e lesões da parede torácica). 	elevada

Exame	Resultado
fator de crescimento semelhante à insulina-1 (NEM1) <ul style="list-style-type: none"> Níveis elevados sugerem adenomas secretores de hormônio do crescimento. Requer correção para a idade e o sexo. 	elevada
urina de 24 horas para metanefrinas e catecolaminas (NEM2) <ul style="list-style-type: none"> Níveis elevados acima do dobro do limite superior do normal sugerem feocromocitoma. Todos os pacientes com NEM2 precisam passar pelo rastreamento anual para feocromocitoma e antes da cirurgia de tireoide para evitar a emergência hipertensiva durante a anestesia. Medicamentos como betabloqueadores podem interferir no metabolismo desses hormônios e produzir resultados falsos.^[52] 	elevada
cálcio urinário de 24 horas (NEM1/2) <ul style="list-style-type: none"> Níveis elevados sugerem hiperparatireoidismo primário. Níveis baixos a normais indicam a presença de deficiência de vitamina D. Níveis baixos sugerem HHF ou uso de diuréticos tiazídicos. 	baixo, normal ou elevado
biópsia da tireoide (NEM2) <ul style="list-style-type: none"> A biópsia da tireoide por aspiração com agulha fina (AAF) é recomendada para nódulos da tireoide que têm características suspeitas na ultrassonografia, incluindo calcificação, bordas mal definidas ou aumento da vascularização. As amostras de AAF devem ser coradas para calcitonina. 	células atípicas ou câncer medular de tireoide

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
glicose sérica/insulina em jejum (NEM1) <ul style="list-style-type: none"> Haverá suspeita de insulinoma em pacientes com sintomas neuroglicopênicos se os níveis de insulina não forem suprimidos na presença de hipoglicemia sintomática. O jejum de 72 horas supervisionado em ambientes controlados talvez seja necessário para observar os sintomas e a presença de hipoglicemia antes de fazer o diagnóstico. 	níveis de insulina não suprimidos quando o nível de glicose é <2.5 mmol/L (<45 mg/dL) se houver insulinoma presente
peptídeo C sérico (NEM1) <ul style="list-style-type: none"> Elevado ou normal com insulinoma; suprimido se insulina exógena for administrada. Descarta hipoglicemia factícia devido à autoaplicação de insulina, que pode causar os mesmos sintomas de insulinoma. 	elevado; normal ou suprimido
gastrina estimulada por cálcio (NEM1) <ul style="list-style-type: none"> O cálcio estimula a secreção tumoral de gastrina muito mais que o tecido normal. Quando há gastrinoma, os níveis de gastrina aumentam em >50% acima de 185 picomoles/L (385 picogramas/mL) após infusões de cálcio.^[54] 	elevada

Exame	Resultado
pró-insulina sérica (NEM1) <ul style="list-style-type: none"> Níveis elevados sugerem tumores neuroendócrinos. A medição anual fornece um rastreamento bioquímico útil para os pacientes com NEM1. 	elevada
polipeptídeo pancreático sérico (NEM1) <ul style="list-style-type: none"> Níveis elevados sugerem tumores neuroendócrinos. A medição anual fornece um rastreamento bioquímico útil para os pacientes com NEM1. 	elevada
glucagon sérico (NEM1) <ul style="list-style-type: none"> Níveis elevados sugerem tumores neuroendócrinos. A medição anual fornece um rastreamento bioquímico útil para os pacientes com NEM1. 	elevada
T4 (tiroxina livre) (NEM1) <ul style="list-style-type: none"> Níveis reduzidos sugerem hipotireoidismo central devido a grandes tumores hipofisários. Níveis elevados no contexto de hormônio estimulante da tireoide (TSH) normal/elevado sugerem tumores produtores de TSH. O feedback desordenado entre TSH e T4 livre geralmente sugere problemas do eixo central. A relação pode ser complicada porque a hipófise pode produzir TSH detectável, porém inativo. Devido a isso, um nível de T4 baixo com TSH normal pode ser um problema central, mesmo que o hormônio hipofisário (TSH) pareça normal. 	baixa ou elevada
hormônio estimulante da tireoide (TSH) (NEM1) <ul style="list-style-type: none"> Níveis reduzidos ou normais sugerem hipotireoidismo central em grandes tumores hipofisários. Níveis elevados sugerem tumores produtores de TSH. O feedback desordenado entre TSH e T4 livre geralmente sugere problemas do eixo central. A relação pode ser complicada porque a hipófise pode produzir TSH detectável, porém inativo. Devido a isso, um nível de T4 baixo com TSH normal pode ser um problema central, mesmo que o hormônio hipofisário (TSH) pareça normal. 	baixo, normal ou elevado
teste de supressão com dexametasona (NEM1/2) <ul style="list-style-type: none"> O teste de supressão com dexametasona noturno (1 mg de dexametasona administrado às 23 horas da noite anterior) pode ser usado como teste de rastreamento inicial. No entanto, se houver um alto índice de suspeita clínica, deverá ser realizado um teste de supressão com dexametasona de dose baixa por 2 dias. A falha na supressão do cortisol sérico para <50 nanomoles/L (<1.8 micrograma/dL) é sugestiva de síndrome de Cushing. Os testes de rastreamento podem ser falsamente positivos em diversos transtornos, incluindo depressão, abuso de álcool, anorexia nervosa e obesidade grave. Resultados anormais com uma modalidade exigem confirmação com uma segunda modalidade de teste.[55] 	a falha na supressão do cortisol sérico para <50 nanomoles/L (<1.8 micrograma/dL) é anormal
sulfonilureia urinária (NEM1/2) <ul style="list-style-type: none"> Presente na urina se o paciente estiver tomando medicamentos com sulfonilureia. Exames de urina para sulfonilureias são necessários para descartar hipoglicemia factícia em pacientes com suspeita de insulinoma. 	presente se o paciente estiver recebendo sulfonilureias

Exame	Resultado
exame com metaiodobenzilguanidina (MIBG) (NEM2) <ul style="list-style-type: none"> A captação adrenal sugere feocromocitoma. A captação em outros locais sugere paraganglionoma ou doença metastática. Os exames imagiológicos medulares adrenais confirmam a presença de feocromocitoma (os marcadores bioquímicos são recomendados para fazer o diagnóstico inicial). A localização e a confirmação são úteis antes da cirurgia, especialmente em pacientes com vários focos. 	captação adrenal
tomografia por emissão de pósitrons (PET) com flúor-18 di-hidroxifenilalanina (PET com 18F-DOPA)/tomografia computadorizada (TC) abdominal e da pelve (NEM2) <ul style="list-style-type: none"> Em um estudo pequeno, a PET com 18F-DOPA e a TC pareciam ser melhores que PET ou TC isoladas no diagnóstico e na localização de feocromocitomas.[45] A PET com 18F-DOPA é mais sensível e específica que o exame com metaiodobenzilguanidina (MIBG) na detecção de feocromocitoma na doença extra-adrenal e hereditária.[46] 	a captação de 18F-FDOPA é alta em tecidos produtores de catecolamina; massa observada na TC
exame com tecnécio-99 sestamibi (NEM1/2) <ul style="list-style-type: none"> O aumento da captação na glândula paratireoide (em imagens tardias após o washout da tireoide) sugere adenoma paratireoideiano. Esses exames da glândula paratireoide normalmente são negativos em hiperplasia multiglandular, mas fazem parte das investigações iniciais padrão para hiperparatireoidismo primário esporádico. A NEM poderá ser considerada se houver captação multifocal em pacientes com hiperparatireoidismo primário aparentemente esporádico. O exame não é usado periodicamente para pacientes com NEM conhecida que serão submetidos a cirurgia. Isso porque todas as glândulas serão visualizadas de forma intraoperatória, independentemente dos resultados do exame. No entanto, exames podem ser úteis antes de uma nova operação nesses pacientes.[1] 	aumento da captação em imagens tardias
TC abdominal (NEM1/2) <ul style="list-style-type: none"> Massas pancreáticas ou adrenais com unidades Hounsfield elevadas e washout tardio podem ser visualizadas. Os padrões característicos da captação e retenção de contraste transformam a TC de protocolo adrenal no teste preferido para suspeita de feocromocitoma. As imagens podem ser usadas em intervalos para complementar o rastreamento bioquímico de NEM1. Diretrizes de consenso sugerem que tais exames de imagem sejam realizados anualmente para massas pancreáticas e a cada 3 anos para massas adrenais, mas isso pode ser atenuado por vigilância bioquímica.[1] 	massas adrenais ou pancreáticas
ressonância nuclear magnética (RNM) abdominal (NEM1/2) <ul style="list-style-type: none"> Constitui uma alternativa à TC para a identificação de massas abdominais. A sequência de hipersinal em T2 é típica de feocromocitomas, embora nem sempre esteja presente. 	massas adrenais ou pancreáticas

Exame	Resultado
tomografia computadorizada (TC) do tórax ou ressonância nuclear magnética (RNM) (NEM1) <ul style="list-style-type: none"> Devido ao aumento do risco de tumores neuroendócrinos brônquicos e mediastinais (inclusive tímicos), as diretrizes de consenso atuais recomendam exames de imagem torácicos a cada 1 a 2 anos.[1] 	massas tímicas ou broncopulmonares
ressonância nuclear magnética (RNM) hipofisária (NEM1) <ul style="list-style-type: none"> Melhor avaliação da anatomia da hipófise. O adenoma pode ser visualizado em cortes finos da hipófise. Microadenomas hipofisários não funcionais e clinicamente irrelevantes são prevalentes na população geral. Estudos bioquímicos são necessários para determinar se o adenoma está hormonalmente ativo. Radiologia hipofisária deve ser realizada na linha basal e depois a cada 3 anos, com rastreamento bioquímico anual de acordo com as diretrizes de consenso.[1] 	adenoma
exame com octreotida (NEM1) <ul style="list-style-type: none"> A octreotida radiomarcada se ligará aos tumores neuroendócrinos, se estiverem presentes. Pode ser usado após a detecção dos marcadores tumorais neuroendócrinos bioquímicos para ajudar a localizar os tumores para cirurgia ou para esclarecer a natureza dos tumores visualizados em outras imagens. Muito sensível para tumores de ilhotas. Não tão sensível para gastrinomas ou insulinomas (frequentemente menores e múltiplos).[44] 	ligação da octreotida radiomarcada
ultrassonografia endoscópica (NEM1) <ul style="list-style-type: none"> Uma ferramenta sensível para localização de lesões pancreáticas e algumas lesões duodenais.[47] 	massas pancreáticas ou duodenais
endoscopia digestiva alta (NEM1) <ul style="list-style-type: none"> A endoscopia em pacientes com síndrome de Zollinger-Ellison pode ajudar a detectar a presença de gastrinomas; no entanto, a ultrassonografia endoscópica é geralmente a investigação preferencial. 	pode mostrar achados compatíveis com gastrinoma
teste respiratório para <i>Helicobacter pylori</i>, biópsia ou teste do antígeno fecal (NEM1/2) <ul style="list-style-type: none"> Pacientes com úlceras e refluxo gastroesofágico resistente geralmente fazem o teste para <i>H pylori</i> com testes respiratórios da ureia, biópsias ou testes do antígeno fecal como parte da avaliação inicial. A infecção por <i>H pylori</i> é muito mais comum que gastrinoma (a não ser que se saiba que os pacientes têm NEM1) e deve ser descartada antes que o diagnóstico seja feito. 	positivo se o <i>H pylori</i> estiver presente

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Câncer medular de tireoide familiar	<ul style="list-style-type: none"> História familiar negativa de síndrome de neoplasia endócrina múltipla (NEM). Vários membros da família com >50 anos de idade são afetados por câncer medular de tireoide sem feocromocitoma. 	<ul style="list-style-type: none"> Mutações de proto-oncogene RET específicas para câncer medular de tireoide familiar (CMTF).[30]
Síndrome do tumor mandibular hiperparatireoidiano	<ul style="list-style-type: none"> Forte história familiar de síndrome do tumor mandibular hiperparatireoidiano. O carcinoma das paratireoides se desenvolve em 10% a 15% dos pacientes afetados. 	<ul style="list-style-type: none"> Níveis de cálcio elevados (podem estar na faixa de 3.25 a 3.5 mmol/L [13-14 mg/dL]). Teste genético para mutações das linhas germinativas do gene HRPT2.[56]
Hiperparatireoidismo familiar isolado	<ul style="list-style-type: none"> Um diagnóstico diferencial de NEM1/2, resultando em hiperparatireoidismo isolado sem qualquer outra endocrinopatia. É uma condição autossômica dominante e pode ser considerada uma variante de NEM1, pois pode resultar de mutações do gene NEM1 (outros genes também foram identificados). As mutações de NEM1 que causam hiperparatireoidismo familiar isolado (HFI) tendem a ser mutações de sentido incorreto, enquanto a síndrome de NEM1 tende a ser associada com mutações sem sentido. Algumas famílias com mutações do NEM1 parecem desenvolver manifestações clínicas limitadas. Por exemplo, algumas famílias desenvolvem hiperparatireoidismo familiar isolado (HFI) como endocrinopatia única. Mutações do NEM1 foram relatadas em 42 famílias com HFI.[1] 	<ul style="list-style-type: none"> Teste genético para mutações do gene NEM1. No entanto, esse teste talvez não seja sensível o suficiente, e os pacientes precisam continuar sendo monitorados quanto ao aparecimento tardio de tumores não paratireoidianos característicos de NEM1.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Hiperparatireoidismo primário esporádico	<ul style="list-style-type: none"> Os casos esporádicos se iniciam até 30 anos mais tarde que a NEM1.[57] 	<ul style="list-style-type: none"> Rastreamento de NEM (realizado se houver características incomuns, por exemplo, história familiar e pouca idade na manifestação).
Hipercalcemia hipocalciúrica familiar	<ul style="list-style-type: none"> História familiar positiva. Geralmente assintomática. 	<ul style="list-style-type: none"> Proporção entre clearance de cálcio e clearance da creatinina <0.01 (testado quando há vitamina D e na ausência de medicamentos interferentes, como diuréticos tiazídicos). Níveis elevados de cálcio sérico durante toda vida em casos índice e membros da família. O paratormônio pode estar elevado.
Tumores hipofisários familiares isolados	<ul style="list-style-type: none"> Geralmente somatotropinomas familiares que são diferenciados de acromegalia esporádica pela história familiar positiva.[58] 	<ul style="list-style-type: none"> O teste genético pode revelar mutações nos genes da proteína de interação com o receptor aril-hidrocarboneto (encontrada em algumas famílias com tumores hipofisários isolados).
Complexo de Carney	<ul style="list-style-type: none"> Manchas pigmentadas na pele, mixomas cardíacos e hiperplasia cortical adrenal pigmentada.[59] A pigmentação anormal da pele pode ser o primeiro sinal no nascimento. Lentigos geralmente assumem sua distribuição característica depois. Os sinais e sintomas relacionados ao mixoma cardíaco incluem sintomas de insuficiência ventricular esquerda ou direita, síncope, hemoptise, fenômeno de Raynaud, sopros, pressão venosa jugular elevada e/ou pirexia. 	<ul style="list-style-type: none"> O teste genético pode revelar mutações inativas da codificação do gene das subunidades reguladoras tipo 1A da proteína quinase A (presentes em >60% dos pacientes).[60]

Abordagem passo a passo do tratamento

O tratamento varia dependendo de manifestações específicas da neoplasia endócrina múltipla (NEM) tipo 1 (por exemplo, hiperparatireoidismo, gastrinoma, lesão pancreática, adenoma hipofisário) ou NEM2 (por exemplo, hiperparatireoidismo, câncer medular de tireoide, feocromocitoma).

Todos os tumores são avaliados cirurgicamente. No entanto, as curas cirúrgicas não costumam ser possíveis, em parte porque pode haver vários tumores primários e em parte porque as metástases podem ter ocorrido antes da evidência dos tumores primários.[61] Quando os tumores são considerados inoperáveis, terapias medicamentosas são usadas para reduzir a morbidade e aliviar os sintomas controlando a produção em excesso de hormônio.

O tratamento de pacientes com >1 manifestação de NEM1 ou NEM2 baseia-se no critério clínico de acordo com cada caso.

NEM1

Hiperparatireoidismo

- Os pacientes assintomáticos podem ser tratados clinicamente com bifosfonatos, calcimiméticos e diuréticos de alça. A terapia de primeira linha é a hidratação adequada (pelo menos 3 L de líquido por dia). A reposição de vitamina D deve ser feita para minimizar a lesão dupla da deficiência de vitamina D e um efeito do hiperparatireoidismo nos ossos. A decisão sobre a cirurgia se baseia nos sintomas e na evidência de danos ao órgão-alvo (por exemplo, osteoporose, nefrocalcinose). Não se sabe ao certo se os pacientes assintomáticos devem ser submetidos a cirurgia ou se a cirurgia deve ser adiada até as glândulas aumentarem e ficarem mais fáceis de identificar.
- A cirurgia das paratireoides é a terapia de primeira linha para pacientes sintomáticos. Durante a cirurgia, todas as glândulas paratireoides são identificadas e exploradas, considerando-se que pelo menos 5% dos pacientes com NEM1 têm 5 glândulas paratireoides. Paratireoidectomia subtotal (pelo menos 3.5 glândulas) ou paratireoidectomia total é recomendada.[1] Pequenos resíduos paratireoidianos podem ser deixados no lugar (marcados por grampos) ou podem ser autotransplantados nos antebraços (para evitar o desenvolvimento de hipoparatiroidismo permanente). Estudos retrospectivos e um estudo prospectivo recente falharam em demonstrar qualquer diferença no desfecho quando comparadas a paratireoidectomia subtotal com a paratireoidectomia total e autotransplante em pacientes com NEM1.[62] A timectomia subtotal também é sugerida no momento da cirurgia.[1] [2]
- Em pacientes com hiperparatireoidismo não cirúrgico, a morbidade é reduzida com o controle dos níveis de cálcio. A hipercalcemia tradicionalmente é tratada com uma abordagem multifacetada que inclui a ingestão abundante de líquidos para hidratação. As possíveis adições, se necessárias, incluem infusões intermitentes de bifosfonato intravenoso, após a hidratação adequada. O agente calcimimético cloridrato de cinacalcete tem sido usado para diminuir a produção de paratormônio,[63] [64] e demonstrou-se que é efetivo em uma pequena coorte de pacientes com NEM1.[65] Os diuréticos de alça aumentam a excreção de cálcio urinário, mas devem ser usados com cautela, pois a depleção intravascular e a hipercalcúria podem piorar o comprometimento renal e aumentar o risco de cálculo renal.

Gastrinoma/síndrome de Zollinger-Ellison

- O tratamento de primeira linha é o tratamento clínico feito com o objetivo de controlar a produção de ácido gástrico com uma alta dose de inibidores da bomba de prótons como o omeprazol. A sobrevida em 15 anos com essa abordagem terapêutica é mais de 50%.^[66] O cálcio aumenta a secreção de gastrina, o que torna o controle clínico do hiperparatireoidismo com ou sem cirurgia uma parte importante no tratamento de gastrinoma.^[67]
- Duodenopancreatectomias (procedimentos de Whipple) e procedimentos com preservação do pâncreas têm sido realizados para gastrinoma, mas as abordagens cirúrgicas são controversas porque a cura é rara e é difícil avaliar o impacto da cirurgia. Isso acontece em parte porque o tratamento com o inibidor da bomba de prótons é muito efetivo.^[9]
- Um estudo de coorte em longo prazo constatou que <20% dos pacientes com NEM1 ficam livres da doença mesmo imediatamente após a cirurgia de gastrinoma, somente cerca de 6% ficam livres da doença após 5 anos e nenhum fica livre da doença em 10 anos.^[68] 1[B]Evidence
- A opinião do cirurgião é necessária ao considerar a cirurgia de gastrinoma.

Adenomas hipofisários

- Os tumores não funcionais geralmente são observados até o efeito de massa ameaçar outras estruturas como o quiasma óptico, e os prolactinomas costumam ser tratados clinicamente com agonistas dopaminérgicos.
- A cirurgia transesfenoidal é a abordagem inicial preferida para pacientes com tumores produtores de hormônio adrenocorticotrófico ou do crescimento. No entanto, abordagens transcranianas são ocasionalmente necessárias devido ao local ou tamanho do tumor. Para otimizar clinicamente os pacientes para cirurgia, o controle clínico de hipercortisolemia pode ser atingido com metirapona e/ou cetoconazol. No período pré-operatório, o tratamento com análogos da somatostatina para pacientes com acromegalia e com um inibidor de esteroidogênese para pacientes com doença de Cushing deve ser considerado para controlar a doença.

Outros tumores neuroendócrinos

- Não existem critérios claros para a realização da cirurgia da lesão pancreática.^[1] ^[69] As pancreatectomias distais podem ser realizadas para lesões da cauda e as duodenopancreatectomias (procedimentos de Whipple) podem ser realizadas para lesões de cabeça e pescoço. Ambos os procedimentos podem ser complementados por ultrassonografia intraoperatória e palpação manual para localizar lesões adicionais que podem ser removidas individualmente por enucleação.
- As injeções de octreotida podem ajudar a produção hormonal excessiva em pacientes com tumores neuroendócrinos pancreáticos que expressam receptores de somatostatina. Evidências laboratoriais sugerem que a eficácia desse antagonista hormonal se deve em parte à inibição do crescimento celular, produzindo um novo alvo para o desenvolvimento de novos medicamentos no futuro.^[70] ^[71]

neoplasia endócrina múltipla (NEM) tipo 2

Hiperparatireoidismo

- Pacientes assintomáticos podem ser tratados clinicamente com bifosfonatos e calcimiméticos. Não se sabe ao certo se pacientes assintomáticos devem ser submetidos a cirurgia ou se a cirurgia deve ser adiada até as glândulas aumentarem e ficarem mais fáceis de identificar.

- A cirurgia das paratireoides é a terapia de primeira linha para pacientes sintomáticos com uma abordagem cirúrgica semelhante à usada em NEM1. A tirectomia subtotal também costuma ser realizada.[2] As abordagens cirúrgicas de alguns centros evoluíram com o tempo para incluir abordagens focadas minimamente invasivas como uma alternativa para a exploração de 4 glândulas.[72]
- Em pacientes com hiperparatireoidismo não cirúrgico, a morbidade é reduzida com o controle dos níveis de cálcio. A hipercalcemia tradicionalmente é tratada com uma abordagem multifacetada que inclui a ingestão abundante de líquidos para hidratação. As possíveis adições, se necessárias, incluem infusões intermitentes de bifosfonato intravenoso, após a hidratação adequada. O agente calcimimético cloridrato de cinacalcete tem sido usado para diminuir a produção de paratormônio,[63] Os diuréticos de alça aumentam a excreção de cálcio urinário, mas devem ser usados com cautela, pois a depleção intravascular e a hipercalcúria podem piorar o comprometimento renal e aumentar o risco de cálculo renal.

História familiar de NEM2

- A neoplasia costuma se desenvolver em pessoas com pouca idade e pode ser metastática no momento em que é clinicamente aparente. A tireoidectomia profilática é recomendada em crianças assim que o estado de portador é confirmado.[2] [15] [73]
- Os pacientes com NEM2B e mutações nos códons 883, 918 ou 922 têm o risco mais alto de doença metastática bem precoce. A maioria desses pacientes requer tireoidectomia e dissecação central do pescoço quando bebês. As crianças com mutações que oferecem um risco mais intermediário de doença agressiva precisam fazer a cirurgia antes dos 5 anos. No entanto, sua necessidade de dissecação central do pescoço é mais controversa, pois o risco de complicações cirúrgicas (por exemplo, hipoparatiroidismo, dano do nervo laríngeo recorrente) pode superar a probabilidade de doença metastática.[74] As crianças com mutações que oferecem um risco menor de doença agressiva também precisam fazer tireoidectomia profilática na infância, embora haja menos consenso sobre o momento ideal para realização do procedimento.
- A reposição do hormônio tireoidiano em longo prazo é necessária após a tireoidectomia.

Câncer medular de tireoide

- Idealmente, os pacientes são diagnosticados por via genética e com base no rastreamento da família antes do desenvolvimento da patologia, e isso pode permitir a tireoidectomia profilática precoce. A idade recomendada para esta cirurgia depende da patogenicidade da mutação do RET presente nos pacientes.[15]
- Os pacientes com doença localizada no pescoço precisam fazer cirurgia. A tireoidectomia total com dissecação central do pescoço é realizada, a não ser que haja evidência da doença na lateral do pescoço. A dissecação de linfonodos das regiões ipsilateral e/ou contralateral do pescoço com ou sem exploração mediastinal pode ser realizada ao mesmo tempo, dependendo da extensão da doença. A dissecação lateral do pescoço na ausência de doença de linfonodos visíveis é controversa.[75]
- As terapias medicamentosas são usadas quando a cura cirúrgica não é possível (quando a doença é localmente invasiva, mesmo na ausência de metástases à distância, e só é possível fazer citorredução, não curar). Os sintomas de diarreia crônica podem ser tratados clinicamente.

Câncer medular de tireoide metastático

- As terapias sistêmicas padrão como radiação e quimioterapia são inefetivas como cura da doença. As operações geralmente só são indicadas para controlar os efeitos locais como compressão da

traqueia, mas a citorredução é possível para diminuir os níveis sintomáticos de calcitonina (não existem terapias medicamentosas anticalcitonina).

- Os sintomas de diarreia crônica podem ser tratados clinicamente.

Feocromocitoma

- A adrenalectomia é o tratamento de feocromocitoma. A adrenalectomia bilateral é considerada em pacientes com doença bilateral ou naqueles com mutações de alto risco. O bloqueio adrenérgico pré-operatório reduz o risco de crise hipertensiva durante a cirurgia. Os pacientes devem ser totalmente alfabloqueados antes da cirurgia, com a adição do bloqueio beta se indicado por pulso e pressão arterial (PA). Cirurgia com preservação cortical adrenal é uma opção de tratamento bem-sucedida e está associada a um risco reduzido de insuficiência adrenal.[76]
- Quando a cura cirúrgica não é possível, os alfabloqueadores em longo prazo devem ser usados. Assim que o bloqueio alfa é maximizado, os betabloqueadores são adicionados. Os agentes de curta ação, como o propranolol, são usados para ajustar a dose e atingir a frequência cardíaca desejada entre 60 e 80 bpm. Os agentes de ação prolongada são iniciados assim que isso é atingido e os agentes de curta ação são interrompidos. Os pacientes costumam ser sintomáticos com hipotensão ortostática. Nesses casos, a carga de sal com até várias gramas de sal diariamente pode ser usada para alívio dos sintomas, caso a função cardíaca seja normal.

Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Inicial		(resumo)
história familiar de neoplasia endócrina múltipla (NEM) tipo 2		
	1a	confirmar o estado do portador ± cirurgia
	adjunto	reposição do hormônio tireoidiano

Em curso		(resumo)
NEM1		
■ hiperparatireoidismo	1a	hidratação ± tratamento da hipercalcemia
	adjunto	cirurgia
■ gastrinoma/síndrome de Zollinger-Ellison	1a	inibidores da bomba de prótons
	mais	hidratação ± tratamento da hipercalcemia
	adjunto	cirurgia
■ lesão pancreática sem expressão em excesso	1a	octreotida

Em curso		(resumo)	
	dos receptores de somatostatina		
		1a	cirurgia
■	adenoma hipofisário não funcionante	1a	observação
		1a	cirurgia
■	prolactinoma	1a	agonistas dopaminérgicos
■	tumor produtor de hormônio adrenocorticotrópico ou hormônio do crescimento	1a	cirurgia
neoplasia endócrina múltipla (NEM) tipo 2			
■	hiperparatireoidismo	1a	hidratação ± tratamento da hipercalcemia
		adjunto	cirurgia
■	câncer medular de tireoide cirúrgico	1a	cirurgia
		mais	reposição do hormônio tireoidiano
■	câncer medular de tireoide não cirúrgico	1a	controle dos sintomas
■	câncer medular de tireoide metastático	1a	controle dos sintomas
		adjunto	cirurgia de citorredução
		adjunto	colocação de stent traqueal
■	feocromocitoma	1a	cirurgia
		mais	bloqueio adrenérgico pré-operatório
		adjunto	reposição de hidrocortisona e fludrocortisona em longo prazo
		2a	antagonistas alfa-1 em curto prazo + antagonistas beta-adrenérgicos de ação curta
		mais	tentativa de mudar para antagonistas alfa-1 em longo prazo + antagonistas beta-adrenérgicos de ação prolongada

Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Inicial

história familiar de neoplasia endócrina múltipla (NEM) tipo 2

1a confirmar o estado do portador ± cirurgia

- » O grau de agressividade do câncer medular de tireoide é predito pela mutação causadora com desenvolvimento de focos desde idades tão precoces como os 2 anos de idade. Como consequência disso, a idade ideal para tireoidectomia total em um caso geneticamente examinado é precoce.[77]
- » Pacientes com mutações que oferecem risco elevado de doença agressiva são tratados com tireoidectomia total com dissecação central do pescoço.[2] [73] A dissecação de linfonodos das regiões ipsilateral ou contralateral do pescoço e/ou exploração mediastinal pode ser realizada ao mesmo tempo. A extensão ideal da operação não foi determinada e continua sendo controversa.[75]
- » Os pacientes com mutações que oferecem risco intermediário de doença agressiva são tratados com tireoidectomia total antes dos 5 anos de idade.[74]
- » A necessidade de dissecação central do pescoço é controversa nesse grupo, pois o risco de complicações cirúrgicas (por exemplo, hipoparatiroidismo e dano do nervo laríngeo recorrente) pode superar a probabilidade de doença metastática em pacientes com risco menor de doença agressiva, especialmente quando o paciente é submetido a cirurgia quando tem pouca idade.[74]
- » Os pacientes com mutações que oferecem um risco baixo de doença agressiva são tratados com tireoidectomia profilática em algum momento durante a infância; não existe um consenso sobre o momento ideal para realização da cirurgia.

adjunto reposição do hormônio tireoidiano

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

Inicial

» **levotiroxina**: adultos: 1.7 micrograma/kg/dia por via oral

» É necessário o tratamento em longo prazo pós-tireoidectomia. A levotiroxina é ajustada para normalizar o nível de TSH.

Em curso

NEM1

■ hiperparatireoidismo

1a

hidratação ± tratamento da hipercalcemia**Opções primárias**

» **ácido zoledrônico**: adultos: 4 mg por via intravenosa a cada 3-4 semanas

OU

» **cloridrato de cinacalcete**: adultos: 30-90 mg por via oral duas vezes ao dia

» A hidratação adequada é a terapia de primeira linha (pelo menos 3 L de líquido por dia).

» As possíveis adições, se necessárias, incluem bifosfonatos intravenosos intermitentes, após a hidratação intravenosa adequada. Os bifosfonatos reduzem a hipercalcemia inibindo a reabsorção óssea. O calcimimético cloridrato de cinacalcete vem sendo cada vez mais usado como uma alternativa aos bifosfonatos. Ele diminui a produção de paratormônio.[63] [64]

adjunto**cirurgia**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A cirurgia paratireoidiana é realizada em pacientes sintomáticos e inclui exploração e identificação de todas as glândulas paratireoides. Paratireoidectomia subtotal (pelo menos 3.5 glândulas) ou paratireoidectomia total é recomendada.[1] Pequenos resíduos paratireoidianos são deixados no lugar (marcados por grampos) ou podem ser autotransplantados nos antebraços.[2] Estudos retrospectivos e um estudo prospectivo recente falharam em demonstrar qualquer diferença no desfecho quando comparadas a paratireoidectomia subtotal com a paratireoidectomia total e autotransplante em pacientes com NEM1.[62] Timectomia transcervical profilática tem sido recomendada no momento da cirurgia, devido ao aumento

Em curso

■ **gastrinoma/síndrome de Zollinger-Ellison**

1a

da incidência de tumores neuroendócrinos típicos.[1]

» Não se sabe ao certo se os pacientes assintomáticos devem ser submetidos a essa cirurgia para evitar a perda óssea e outros sintomas ou se a cirurgia deve ser adiada para facilitar a decisão cirúrgica quando as glândulas aumentarem o suficiente para serem facilmente identificadas.

inibidores da bomba de prótons**Opções primárias**

» **omeprazol**: adultos: 40-60 mg por via oral duas vezes ao dia

» O tratamento de primeira linha é o tratamento clínico feito com o objetivo de controlar a produção de ácido gástrico com uma alta dose de inibidores da bomba de prótons. A dose deve ser ajustada de acordo com a resposta.

» A sobrevida em 15 anos com esse tratamento é >50%.

mais

hidratação ± tratamento da hipercalcemia

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **ácido zoledrônico**: adultos: 4 mg por via intravenosa a cada 3-4 semanas

OU

» **cloridrato de cinacalcete**: adultos: 30-90 mg por via oral duas vezes ao dia

Opções secundárias

» **furosemida**: adultos: 120 mg/dia por via oral administrados em 1-3 doses fracionadas

» O cálcio aumenta a secreção de gastrina, o que torna o controle do hiperparatireoidismo uma parte importante no tratamento de gastrinoma.[67]

» A hidratação adequada é a terapia de primeira linha (pelo menos 3 L de líquido por dia).

» As possíveis adições, se necessárias, incluem bifosfonatos intravenosos intermitentes, após a hidratação intravenosa adequada. Os bifosfonatos reduzem a hipercalcemia inibindo a reabsorção óssea. O calcimimético cloridrato

Em curso

■ **lesão pancreática sem expressão em excesso dos receptores de somatostatina****adjunto**

de cinacalcete vem sendo cada vez mais usado como uma alternativa aos bifosfonatos. Ele diminui a produção de paratormônio.[63]

» Os diuréticos de alça aumentam a excreção de cálcio urinário, mas devem ser usados com cautela, pois a depleção intravascular e a hipercalcúria podem piorar o comprometimento renal e aumentar o risco de cálculo renal.

cirurgia

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» As opções cirúrgicas incluem duodenopancreatectomia (procedimento de Whipple) para lesões de cabeça e colo do pâncreas e procedimentos com preservação do pâncreas. As opiniões cirúrgicas são necessárias ao considerar esses procedimentos.

1a

octreotida**Opções primárias**

» **octreotida**: adultos: 50-200 microgramas por via subcutânea a cada 8 horas
Doses mais altas podem ser necessárias raramente.

» As injeções de octreotida podem ajudar a produção hormonal excessiva em pacientes com tumores neuroendócrinos pancreáticos que expressam receptores de somatostatina.

» Evidências laboratoriais sugerem que a eficácia desse antagonista hormonal se deve em parte à inibição do crescimento celular, produzindo um novo alvo para o desenvolvimento de novos medicamentos no futuro.[70] [71]

1a

cirurgia

» As opções cirúrgicas incluem pancreatectomia distal para lesões na cauda pancreática e duodenopancreatectomia (procedimento de Whipple) para lesões na cabeça e no colo do pâncreas. A ultrassonografia intraoperatória e a palpação manual do pâncreas ajudam a localizar lesões adicionais, que podem ser removidas individualmente por enucleação.

» As opiniões cirúrgicas são necessárias ao considerar esses procedimentos.

■ **adenoma hipofisário não funcionante**

1a

observação

Em curso

■ prolactinoma

1a

» Os tumores não funcionais geralmente são observados até o efeito de massa ameaçar outras estruturas como o quiasma óptico.

cirurgia

» A cirurgia pode ser realizada quando o efeito de massa ameaçar outras estruturas como o quiasma óptico.

1a

agonistas dopaminérgicos**Opções primárias**

» **bromocriptina**: adultos: 1.25 a 2.5 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar em incrementos de 2.5 mg/dia a cada 2-7 dias de acordo com a resposta, máximo de 15 mg/dia

OU

» **cabergolina**: adultos: 0.25 mg por via oral duas vezes por semana inicialmente, aumentar em incrementos de 0.25 mg/dose a cada 4 semanas de acordo com a resposta, máximo de 1 mg/dose

» Os prolactinomas costumam ser tratados clinicamente com agonistas dopaminérgicos para suprimir a produção de prolactina.

» A bromocriptina é tomada diariamente e tem mais efeitos adversos. As náuseas podem ser reduzidas tomando o comprimido no meio da refeição principal do dia.

» A cabergolina pode ser efetiva quando tomada duas vezes por semana. Os agonistas dopaminérgicos usados em altas doses no tratamento de doença de Parkinson podem causar fibrose das valvas cardíacas. Isso não foi observado nas doses mais baixas usadas para tratar hiperprolactinemia. Atualmente, é recomendado que todos os pacientes que começam a terapia com agonista dopaminérgico façam uma ecocardiografia basal. Um ensaio clínico multicêntrico está a caminho para investigar o risco de fibrose das valvas cardíacas em pacientes que seguem a terapia com agonista dopaminérgico para hiperprolactinemia.

» Ambos os medicamentos são ajustados para que os níveis de prolactina fiquem dentro do intervalo normal.

■ tumor produtor de hormônio

1a

cirurgia**Opções primárias**

Em curso

**adrenocorticotrópico ou
hormônio do crescimento**

» cirurgia transesfenoidal

Opções secundárias

» cirurgia transcraniana

» A cirurgia transesfenoidal é a abordagem inicial preferida para pacientes com tumores produtores de hormônio adrenocorticotrófico ou do crescimento. Os tumores produtores de adrenocorticotrofina geralmente são pequenos e difíceis de localizar nas imagens. Cateteres nos seios petrosos podem fornecer informações adicionais sobre a localização do tumor para orientar a cirurgia.

» Para otimizar clinicamente os pacientes para cirurgia, o controle clínico de hipercortisolemia pode ser atingido com supressão adrenal utilizando metirapona e/ou cetoconazol.

» Ocasionalmente, as abordagens transcranianas são necessárias devido ao local ou tamanho do tumor.

**neoplasia endócrina múltipla (NEM)
tipo 2**

■ **hiperparatireoidismo**

1a

hidratação ± tratamento da hipercalcemia

Opções primárias

» **ácido zoledrônico**: adultos: 4 mg por via intravenosa a cada 3-4 semanas

OU

» **cloridrato de cinacalcete**: adultos: 30-90 mg por via oral duas vezes ao dia

» A hidratação adequada é a terapia de primeira linha (pelo menos 3 L de líquido por dia).

» As possíveis adições, se necessárias, incluem bifosfonatos intravenosos intermitentes, após a hidratação intravenosa adequada. Os bifosfonatos reduzem a hipercalcemia inibindo a reabsorção óssea. O calcimimético cloridrato de cinacalcete vem sendo cada vez mais usado como uma alternativa aos bifosfonatos. Ele diminui a produção de paratormônio.^[63]

adjunto

cirurgia

Tratamento recomendado para **ALGUNS** dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A cirurgia paratireoidiana é realizada em pacientes sintomáticos e inclui exploração

Em curso

■ **câncer medular de tireoide cirúrgico**

1a

e identificação de todas as glândulas paratireoides. Todo tecido paratireoidiano identificado é removido (paratireoidectomia e timectomia subtotal) para maximizar a chance de cura. Pequenos resíduos paratireoidianos são deixados no lugar (marcados por grampos) ou podem ser autotransplantados nos antebraços.[2]

» Não se sabe ao certo se os pacientes assintomáticos devem ser submetidos a essa cirurgia para evitar a perda óssea e outros sintomas ou se a cirurgia deve ser adiada para facilitar a decisão cirúrgica quando as glândulas aumentarem o suficiente para serem facilmente identificadas.

cirurgia

» Idealmente, os pacientes são diagnosticados por via genética e com base no rastreamento da família antes do desenvolvimento da patologia, e isso pode permitir a tireoidectomia profilática precoce. A idade recomendada para esta cirurgia depende da patogenicidade da mutação do RET presente nos pacientes.[15]

» A tireoidectomia total e a dissecação do pescoço são o tratamento de escolha para doença localizada.

» Quando existem vários tumores ou doença metastática, esse procedimento poderá ser realizado se a citorredução sintomática for necessária.

» A dissecação de linfonodos das regiões ipsilateral ou contralateral do pescoço e/ou exploração mediastinal podem ser realizadas ao mesmo tempo.

mais

reposição do hormônio tireoidiano

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **levotiroxina**: adultos: 1.7 micrograma/kg/dia por via oral

» É necessário o tratamento em longo prazo pós-tireoidectomia.

» A levotiroxina é ajustada para normalizar o nível de TSH.

■ **câncer medular de tireoide não cirúrgico**

1a

controle dos sintomas**Opções primárias**

Em curso

■ **câncer medular de tireoide metastático**

1a

» **loperamida**: adultos: 4 mg por via oral inicialmente, seguidos por 2 mg após cada evacuação diarreica, máximo de 16 mg/dia

» Inclui pacientes com doença não cirúrgica localmente invasiva, mas não metastática.

» Sintomas como diarreia crônica são tratados quando a cura cirúrgica não é possível.

» Não existe nenhuma terapia medicamentosa anticalcitonina.

» Ensaios clínicos para novas quimioterapias estão em andamento.

controle dos sintomas**Opções primárias**

» **loperamida**: adultos: 4 mg por via oral inicialmente, seguidos por 2 mg após cada evacuação diarreica, máximo de 16 mg/dia

» Sintomas como diarreia crônica são tratados quando a cura cirúrgica não é possível.

» Não existe nenhuma terapia medicamentosa anticalcitonina.

» Ensaios clínicos para novas quimioterapias estão em andamento.

adjunto

cirurgia de citorredução

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A citorredução recorrente pode ajudar a reduzir os níveis sintomáticos de calcitonina e proteger as estruturas ameaçadas do pescoço. A urgência é ponderada em relação à maior formação de cicatrizes que diminuirá a possibilidade de fazer uma nova operação posteriormente.

adjunto

colocação de stent traqueal

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A colocação recorrente de stent traqueal pode tratar/evitar a compressão da traqueia.

■ **feocromocitoma**

1a

cirurgia

» A adrenalectomia unilateral geralmente é realizada. A adrenalectomia bilateral poderá ser realizada se houver doença bilateral. Se a adrenalectomia bilateral for realizada, o paciente precisará fazer reposição de hidrocortisona e fludrocortisona pela vida toda. No entanto, a adrenalectomia bilateral é muito rara e realizada

Em curso

somente quando há uma doença genética, quando a glândula adrenal contralateral foi removida por outro motivo e/ou na presença de um segundo tumor contralateral. Mesmo neste último caso, a cirurgia com preservação cortical costuma ser considerada. Técnicas cirúrgicas que preservam o córtex adrenal durante a adrenalectomia bilateral para feocromocitoma bilateral permitem que alguns pacientes não tomem corticosteroides após a cirurgia, enquanto continuam sendo monitorados quanto à doença recorrente.[76] [78] [79] Cirurgia com preservação cortical adrenal é uma opção de tratamento bem-sucedida e está associada a um risco reduzido de insuficiência adrenal.[76]

mais

bloqueio adrenérgico pré-operatório

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **fenoxibenzamina**: adultos: 10 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 120 mg/dia

-e-

» **propranolol**: adultos: 60 mg/dia por via oral (liberação imediata) administrados em 2-4 doses fracionadas, aumentar gradualmente de acordo com a resposta

» Reduz o risco de crises hipertensivas durante a cirurgia.

» Após a maximização do bloqueio alfa, antagonistas beta-adrenérgicos de curta ação, como o propranolol, são adicionados para atingir a frequência cardíaca desejada entre 60 e 80 bpm.

» Deve ser iniciado 7 a 10 dias antes da cirurgia e ajustado até controlar a pressão arterial (PA).

adjunto

reposição de hidrocortisona e fludrocortisona em longo prazo

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **hidrocortisona**: 10-25 mg/metro quadrado de área de superfície corporal por dia por via oral administrados em 2-3 doses fracionadas; a dose usual é uma dose maior pela manhã (10-15 mg) e uma dose menor ao fim da tarde (5-10 mg)

-e-

Em curso

» **fludrocortisona**: 0.1 a 0.3 mg/dia por via oral uma vez ao dia

» Se a adrenalectomia bilateral for realizada, o paciente precisará fazer reposição de hidrocortisona e fludrocortisona pela vida toda.

2a **antagonistas alfa-1 em curto prazo + antagonistas beta-adrenérgicos de ação curta**

Opções primárias

» **fenoxibenzamina**: adultos: 10 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 120 mg/dia

-e-

» **propranolol**: adultos: 60 mg/dia por via oral (liberação imediata) administrados em 2-4 doses fracionadas, aumentar gradualmente de acordo com a resposta
Iniciado após a instituição do bloqueio alfa.

Opções secundárias

» **doxazosina**: adultos: 1 mg por via oral (liberação imediata) uma vez ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 16 mg/dia

-e-

» **propranolol**: adultos: 60 mg/dia por via oral (liberação imediata) administrados em 2-4 doses fracionadas, aumentar gradualmente de acordo com a resposta
Iniciado após a instituição do bloqueio alfa. Necessário apenas em alguns pacientes.

» O bloqueio adrenérgico com antagonistas alfa-1 continua no período pós-operatório após uma cirurgia malsucedida. A fenoxibenzamina é usada como terapia de primeira linha, pois é um antagonista alfa não competitivo. A doxazosina (um antagonista alfa competitivo) pode ser usada como segunda linha quando a fenoxibenzamina não é tolerada devido a efeitos adversos como congestão nasal. Os antagonistas beta-adrenérgicos de ação curta são adicionados assim que o bloqueio alfa é maximizado. Isso ajuda a maximizar o bloqueio adrenérgico e atingir frequências cardíacas entre 60 e 80 bpm.

mais **tentativa de mudar para antagonistas alfa-1 em longo prazo + antagonistas beta-adrenérgicos de ação prolongada**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Em curso

Opções primárias

» **doxazosina**: adultos: 1 mg por via oral (liberação imediata) uma vez ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 16 mg/dia

--E--

» **metoprolol**: adultos: 25 mg por via oral (liberação imediata) duas vezes ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 200 mg/dia

-ou-

» **atenolol**: adultos: 25 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 100 mg/dia

» O bloqueio adrenérgico com antagonistas alfa-1 como a doxazosina pode ser adequado para terapia medicamentosa em longo prazo. Assim que o bloqueio beta adequado for atingido com agentes de ação curta, antagonistas beta-adrenérgicos de ação mais prolongada poderão substituir preparações de ação curta como o propranolol.

Novidades

Inibidores de tirosina quinase

Agentes quimioterápicos voltados para as vias de sinalização de proto-oncogene RET estão sendo avaliados no tratamento de câncer medular de tireoide. Esses agentes inibem especificamente os sinais de crescimento ativados pela atividade de tirosina quinase do proto-oncogene RET, que deve estimular o desenvolvimento de tumores. Vários agentes com alta afinidade para proto-oncogene RET estão em ensaios clínicos de fase 1 ou 2. O vandetanibe tem mostrado uma regressão significativa da doença em até um terço dos pacientes e a estabilização da doença em outros 50% em ensaios de fase 2.[80] Se forem efetivos, estas seriam as primeiras terapias sistêmicas disponíveis para tratar câncer medular de tireoide metastático. Os efeitos adversos da função tireoidiana têm sido observados com inibidores de tirosina quinase, e os testes da função tireoidiana devem ser monitorados. Há crescente interesse e evidências para o uso de inibidores de tirosina quinase (por exemplo, vandetanibe e cabozantinibe) no manejo de câncer medular de tireoide metastático radiologicamente progressivo e clinicamente importante.[15]

Cirurgia laparoscópica

Adrenalectomia laparoscópica está associada à redução da dor pós-operatória, redução da cicatrização e hospitalização menor em comparação com adrenalectomia aberta.[16] No entanto, a adrenalectomia aberta pode ser preferida para tumores maiores com envolvimento vascular.

Recomendações

Monitoramento

O monitoramento de novos tumores é necessário para todos os pacientes com neoplasia endócrina múltipla (NEM) diagnosticada ou suspeita. O monitoramento vitalício também é importante, mesmo para aqueles que foram submetidos a uma cirurgia bem-sucedida. Isso porque transtornos genéticos subjacentes podem desencadear a recorrência de tumores neuroendócrinos como novos tumores clonais.[2] O monitoramento de intervalos é específico do tumor e deve seguir as diretrizes publicadas.

O monitoramento de portadores do gene NEM1 conhecidos começa na infância com rastreamento bioquímico anual e estudos imagiológicos a cada 2 a 3 anos. A NEM1 tem uma correlação genótipo/fenótipo insatisfatória, de modo que o quadro clínico dos parentes afetados não pode ser usado para prever desfechos clínicos. Isso dificulta e encarece o rastreamento com marcadores séricos possivelmente úteis. Os pacientes com estado do portador indeterminado precisam fazer rastreamento para os 2 tumores mais comuns (hiperparatireoidismo primário e prolactinoma). Esse rastreamento envolve a medição dos níveis séricos a cada alguns anos para detectar os portadores nos estágios iniciais da doença. Aqueles que tiverem sintomas compatíveis com produção de hormônio em excesso ou lesões cutâneas suspeitas precisarão fazer exames mais detalhados. Portadores da mutação do gene NEM1 precisam de rastreamento a cada 3 anos para adenomas com ressonância nuclear magnética (RNM) hipofisária, a cada ano para massas pancreáticas e a cada 3 anos para massas adrenais com tomografia computadorizada (TC) ou RNM abdominal, e a cada 1-2 anos para massas tímicas ou broncopulmonares com TC do tórax.[1]

O monitoramento de feocromocitoma e hiperparatireoidismo em pacientes com NEM2 pode ser feito nas pessoas com mutações que aumentam o risco desses tumores.

O rastreamento bioquímico anual dos pacientes de alto risco é recomendado no momento da tireoidectomia. Os pacientes com mutações de baixo risco podem ser monitorados com menos frequência, mas ainda não há um consenso sobre essa frequência.[15]

Muitos pacientes com NEM1 e NEM2 terão hiperparatireoidismo primário recorrente (dependendo do tipo de cirurgia feita) e precisarão ter os níveis de cálcio monitorados pela vida toda.

Instruções ao paciente

Os pacientes e suas famílias precisam saber que os parentes de primeiro grau talvez precisem de avaliação e que o aconselhamento genético é uma parte importante do teste genético.

Boas informações para o paciente sobre os tumores, sinais e sintomas associados podem ajudar na detecção precoce de tumores sintomáticos.

É fundamental enfatizar a importância de comparecer a consultas e testes marcados, mesmo na ausência de sintomas subjetivos.

Os pacientes devem ter conhecimento das taxas de morbidade e mortalidade das complicações cirúrgicas e receber informações apropriadas a serem consideradas ao decidir entre tratamento cirúrgico e clínico do excesso de hormônio. Isso é necessário especialmente para a cirurgia complexa envolvida na tentativa de curar gastrinomas multifocais na síndrome de Zollinger-Ellison. Eles também devem saber da necessidade de monitoramento vitalício para detectar recorrências.

A compreensão do impacto do teste genético precoce e do tratamento da descendência dos pacientes afetados é extremamente importante.

A participação em grupos de apoio de pacientes com doenças semelhantes também é incentivado. Sites da web, incluindo o Patient UK e a Association for Multiple Endocrine Neoplasia Disorders, podem ser úteis para pacientes e familiares. [Patient: MEN1] [Patient: MEN2] [Association for Multiple Endocrine Neoplasia Disorders (AMEND)]

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
hipoparatiroidismo pós-tireoidectomia em pacientes com NEM2	longo prazo	alta
O risco de hipoparatiroidismo pós-tireoidectomia é mais alto em pacientes com NEM2. A deficiência de paratormônio pode ser tratada com vitamina D ativada (1-alfa calcidiol ou calcitriol) para levar o cálcio sérico para a faixa normal baixa e, ao mesmo tempo, manter níveis normais de cálcio urinário.		
metástases	longo prazo	alta
Pacientes com câncer medular de tireoide e feocromocitoma associados a NEM2B têm um risco maior de metástase precoce.[38] [39]		
hipoparatiroidismo pós-tireoidectomia em pacientes com neoplasia endócrina múltipla (NEM) tipo 1	longo prazo	baixa
O risco de hipoparatiroidismo pós-tireoidectomia é menor com tireoidectomia subtotal e dissecação do pescoço. A deficiência de paratormônio pode ser tratada com vitamina D ativada (1-alfa calcidiol ou calcitriol) para levar o cálcio sérico para a faixa normal baixa e, ao mesmo tempo, manter níveis normais de cálcio urinário.		
hipoparatiroidismo pós-paratireoidectomia	longo prazo	baixa
O hipoparatiroidismo persistente e a hipocalcemia se desenvolvem em 5% a 10% dos pacientes com NEM1 submetidos à paratireoidectomia (mesmo realizada por cirurgiões experientes) devido à necessidade de visualizar todas as glândulas paratireoides existentes.		
hipopituitarismo e diabetes insípido pós-cirurgia hipofisária	longo prazo	baixa
Tratados com terapia de reposição hormonal.		

Prognóstico

Os tumores neuroendócrinos podem voltar a ocorrer como novos tumores clonais, exigindo monitoramento vitalício, mesmo para pacientes submetidos a uma cirurgia bem-sucedida.

NEM1

A morte ocorre principalmente devido a neoplasias que se desenvolvem no pâncreas e no duodeno (por exemplo, gastrinomas, insulinomas malignos). Morbidade significativa está relacionada à produção de hormônio em excesso em todos os tipos de tumores síndrômicos. No entanto, com exceção do aumento da secreção de insulina, a produção de hormônio em excesso pode ser bem tratada clinicamente nos pacientes em quem a cura cirúrgica não é possível.

A cirurgia nas glândulas paratireoides, no duodeno, no pâncreas ou na hipófise não remove todo o tecido suscetível, de modo que pode haver recorrência. A taxa de recorrência do hiperparatireoidismo é de até 50% em 10 anos, mesmo com paratireoidectomia total.[81]

neoplasia endócrina múltipla (NEM) tipo 2

O prognóstico do paciente depende do tumor. NEM2B geralmente tem um prognóstico pior porque os tumores são mais agressivos, metastizam mais precocemente e crescem com mais rapidez.

O prognóstico de câncer medular de tireoide depende do estadiamento da doença na primeira operação e da extensão da cirurgia inicial. Em muitos casos, o câncer medular de tireoide cresce lentamente, e as taxas de sobrevida em 10 anos chegam a 70%, mesmo em pacientes com doença persistente.[82] No entanto, muitos pacientes ficarão bem por muitos anos com uma carga tumoral significativa. O câncer medular de tireoide pode ser particularmente agressivo em NEM2B. As evidências sugerem que a mortalidade decorrente de câncer medular de tireoide diminuiu para <5%, e os pacientes identificados pelo estado do portador podem ser curados com tireoidectomia profilática.[73]

O prognóstico de feocromocitoma também melhorou nos últimos anos devido à detecção precoce da lesão com estudos imagiológicos e rastreamento bioquímico.[17] No entanto, a insuficiência adrenal após a adrenalectomia bilateral pode causar morte devido à crise adrenal.

A cirurgia nas glândulas paratireoides, no duodeno, no pâncreas ou na hipófise não remove todo o tecido suscetível, de modo que pode haver recorrência. A taxa de recorrência do hiperparatireoidismo é de até 50% em 10 anos, mesmo com paratireoidectomia total.[81]

Complicações cirúrgicas como hipoparatireoidismo ou dano do nervo laríngeo podem causar morbidade incomum, mas raramente são uma causa de morte.

Diretrizes de diagnóstico

Europa

Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours

Publicado por: British Society of Gastroenterology

Última publicação em:
2012

Internacional

Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2

Publicado por: Seventh International Workshop on Multiple Endocrine Neoplasia

Última publicação em:
2011

América do Norte

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: neuroendocrine tumors

Publicado por: National Comprehensive Cancer Network

Última publicação em:
2017

Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1)

Publicado por: Endocrine Society

Última publicação em:
2013

Pheochromocytoma

Publicado por: Toward Optimized Practice (Alberta, Canada)

Última publicação em:
2008

Diretrizes de tratamento

Europa

Service guidance for improving outcomes for people with brain and other CNS tumours

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2006

Internacional

Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2

Publicado por: Seventh International Workshop on Multiple Endocrine Neoplasia

Última publicação em:
2011

América do Norte

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: neuroendocrine tumors

Publicado por: National Comprehensive Cancer Network

Última publicação em:
2017

Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1)

Publicado por: Endocrine Society

Última publicação em:
2013

Recursos online

1. [Patient: MEN1](#) (*external link*)
2. [Patient: MEN2](#) (*external link*)
3. [Association for Multiple Endocrine Neoplasia Disorders \(AMEND\)](#) (*external link*)

Nível de evidência

1. Cirurgia para síndrome de Zollinger-Ellison: existem evidências de qualidade moderada de que <20% dos pacientes com NEM1 ficam livres da doença imediatamente após a cirurgia para gastrinoma, enquanto cerca de 6% continuam livres da doença após 5 anos, em comparação com 40% dos pacientes parecidos, mas sem gastrinoma relacionado a NEM. Nenhum paciente com NEM1 submetido a acompanhamento suficiente estava livre da doença em 10 anos.[\[68\]](#)

Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.

Artigos principais

- Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, et al; Endocrine Society. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). J Clin Endocrinol Metab. 2012 Sep;97(9):2990-3011. [Texto completo](#)
- 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. [Texto completo](#)
- Wells SA Jr, Pacini F, Robinson BG, et al. Multiple endocrine neoplasia type 2 and familial medullary thyroid carcinoma: an update. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98:3149-3164.
- Gagel RF, Tashjian AH Jr, Cummings T, et al. The clinical outcome of prospective screening for multiple endocrine neoplasia type 2a. An 18-year experience. N Engl J Med. 1988;318:478-484.
- Agarwal SK, Kester MB, Debelenko LV, et al. Germline mutations of the MEN1 gene in familial multiple endocrine neoplasia type 1 and related states. Hum Mol Genet. 1997;6:1169-1175. [Texto completo](#)
- Mulligan LM, Kwok JB, Healey CS, et al. Germ-line mutations of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2A. Nature. 1993;363:458-460.
- 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.

Referências

1. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, et al; Endocrine Society. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). J Clin Endocrinol Metab. 2012 Sep;97(9):2990-3011. [Texto completo](#)
2. 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. [Texto completo](#)
3. Vidal A, Iglesias MJ, Fernandez B, et al. Cutaneous lesions associated to multiple endocrine neoplasia syndrome type 1. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2008;22:835-838.
4. Machens A, Schaaf L, Karges W, et al. Age-related penetrance of endocrine tumours in multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): a multicentre study of 258 gene carriers. Clin Endocrinol (Oxf). 2007;67:613-622.
5. Anlauf M, Garbrecht N, Henopp T, et al. Sporadic versus hereditary gastrinomas of the duodenum and pancreas: distinct clinico-pathological and epidemiological features. World J Gastroenterol. 2006;12:5440-5446. [Texto completo](#)

6. Donovan DT, Levy ML, Furst EJ, et al. Familial cutaneous lichen amyloidosis in association with multiple endocrine neoplasia type 2A: a new variant. *Henry Ford Hosp Med J*. 1989;37:147-150.
7. Verdy M, Weber AM, Roy CC, et al. Hirschsprung's disease in a family with multiple endocrine neoplasia type 2. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1982;1:603-607.
8. Carney JA, Go VL, Sizemore GW, et al. Alimentary-tract ganglioneuromatosis. A major component of the syndrome of multiple endocrine neoplasia, type 2b. *N Engl J Med*. 1976;295:1287-1291.
9. Bartsch DK, Langer P, Rothmund M. Surgical aspects of gastrinoma in multiple endocrine neoplasia type 1. *Wien Klin Wochenschr*. 2007;119:602-608.
10. 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;73:281-287.
11. Vasen HF, Lamers CB, Lips CJ. Screening for the multiple endocrine neoplasia syndrome type I. A study of 11 kindreds in The Netherlands. *Arch Intern Med*. 1989;149:2717-2722.
12. Lourenco DM Jr, Toledo RA, Mackowiak II, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 in Brazil: MEN1 founding mutation, clinical features, and bone mineral density profile. *Eur J Endocrinol*. 2008;159:259-274.
13. Carty SE, Helm AK, Amico JA, et al. The variable penetrance and spectrum of manifestations of multiple endocrine neoplasia type 1. *Surgery*. 1998;124:1106-1114.
14. de Laat JM, Pieterman CR, van den Broek MF, et al. Natural course and survival of neuroendocrine tumors of thymus and lung in MEN1 patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:3325-3333.
15. Wells SA Jr, Pacini F, Robinson BG, et al. Multiple endocrine neoplasia type 2 and familial medullary thyroid carcinoma: an update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:3149-3164.
16. Petri BJ, van Eijck CH, de Herder WW, et al. Pheochromocytomas and sympathetic paragangliomas. *Br J Surg*. 2009;96:1381-1392. [Texto completo](#)
17. Gagel RF, Tashjian AH Jr, Cummings T, et al. The clinical outcome of prospective screening for multiple endocrine neoplasia type 2a. An 18-year experience. *N Engl J Med*. 1988;318:478-484.
18. Easton DF, Ponder MA, Cummings T, et al. The clinical and screening age-at-onset distribution for the MEN-2 syndrome. *Am J Hum Genet*. 1989;44:208-215. [Texto completo](#)
19. Ponder BA, Ponder MA, Coffey R, et al. Risk estimation and screening in families of patients with medullary thyroid carcinoma. *Lancet*. 1988;1:397-401.
20. Schuffenecker I, Virally-Monod M, Brohet R, et al. Risk and penetrance of primary hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 2A families with mutations at codon 634 of the RET proto-oncogene. Groupe d'etude des Tumeurs a Calcitonine. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:487-491. [Texto completo](#)

21. Teh BT, Kytola S, Farnebo F, et al. Mutation analysis of the MEN1 gene in multiple endocrine neoplasia type 1, familial acromegaly and familial isolated hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:2621-2626. [Texto completo](#)
22. Agarwal SK, Kester MB, Debelenko LV, et al. Germline mutations of the MEN1 gene in familial multiple endocrine neoplasia type 1 and related states. *Hum Mol Genet.* 1997;6:1169-1175. [Texto completo](#)
23. Bassett JH, Forbes SA, Pannett AA, et al. Characterization of mutations in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Am J Hum Genet.* 1998;62:232-244. [Texto completo](#)
24. Mutch MG, Dilley WG, Sanjurjo F, et al. Germline mutations in the multiple endocrine neoplasia type 1 gene: evidence for frequent splicing defects. *Hum Mutat.* 1999;13:175-185.
25. Goebel SU, Heppner C, Burns AL, et al. Genotype/phenotype correlation of multiple endocrine neoplasia type 1 gene mutations in sporadic gastrinomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:116-123. [Texto completo](#)
26. Vierimaa O, Ebeling TM, Kytola S, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 in Northern Finland: clinical features and genotype phenotype correlation. *Eur J Endocrinol.* 2007;157:285-294. [Texto completo](#)
27. Mulligan LM, Kwok JB, Healey CS, et al. Germ-line mutations of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2A. *Nature.* 1993;363:458-460.
28. 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.
29. Mulligan LM, Eng C, Healey CS, et al. Specific mutations of the RET proto-oncogene are related to disease phenotype in MEN 2A and FMTC. *Nat Genet.* 1994;6:70-74.
30. Hansford JR, Mulligan LM. Multiple endocrine neoplasia type 2 and RET: from neoplasia to neurogenesis. *J Med Genet.* 2000 Nov;37(11):817-27. [Texto completo](#)
31. Guru SC, Goldsmith PK, Burns AL, et al. Menin, the product of the MEN1 gene, is a nuclear protein. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95:1630-1634. [Texto completo](#)
32. Agarwal SK, Novotny EA, Crabtree JS, et al. Transcription factor JunD, deprived of menin, switches from growth suppressor to growth promoter. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100:10770-10775. [Texto completo](#)
33. Agarwal SK, Lee Burns A, Sukhodolets KE, et al. Molecular pathology of the MEN1 gene. *Ann N Y Acad Sci.* 2004;1014:189-198.
34. Bartsch DK, Slater EP, Albers M, et al. Higher risk of aggressive pancreatic neuroendocrine tumors in MEN1 patients with MEN1 mutations affecting the CHES1 interacting MENIN domain. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:E2387-E2391.

35. Asai N, Iwashita T, Matsuyama M, et al. Mechanism of activation of the ret proto-oncogene by multiple endocrine neoplasia 2A mutations. *Mol Cell Biol.* 1995;15:1613-1619. [Texto completo](#)
36. 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 Natl Acad Sci U S A.* 1994;91:1579-1583. [Texto completo](#)
37. Skogseid B, Larsson C, Lindgren PG, et al. Clinical and genetic features of adrenocortical lesions in multiple endocrine neoplasia type 1. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;75:76-81.
38. Vasen HF, van der Feltz M, Raue F, et al. The natural course of multiple endocrine neoplasia type IIb. A study of 18 cases. *Arch Intern Med.* 1992;152:1250-1252.
39. Brauckhoff M, Gimm O, Brauckhoff K, et al. Repeat adrenocortical-sparing adrenalectomy for recurrent hereditary pheochromocytoma. *Surg Today.* 2004;34:251-255.
40. Darling TN, Skarulis MC, Steinberg SM, et al. Multiple facial angiofibromas and collagenomas in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Arch Dermatol.* 1997;133:853-857.
41. Peppas M, Boutati E, Kamakari S, et al. Novel germline mutations of the MEN1 gene in Greek families with multiple endocrine neoplasia type 1. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;70:75-81.
42. Concolino P, Rossodivita A, Carrozza C, et al. A novel MEN1 frameshift germline mutation in two Italian monozygotic twins. *Clin Chem Lab Med.* 2008;46:824-826.
43. Neumann HP, Bausch B, McWhinney SR, et al. Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. *N Engl J Med.* 2002;346:1459-1466. [Texto completo](#)
44. Shi W, Johnston CF, Buchanan KD, et al. Localization of neuroendocrine tumours with [111In] DTPA-octreotide scintigraphy (Octreoscan): a comparative study with CT and MR imaging. *QJM.* 1998 Apr;91(4):295-301. [Texto completo](#)
45. Luster M, Karges W, Zeich K, et al. Clinical value of 18F-fluorodihydroxyphenylalanine positron emission tomography/computed CT (18F-DOPA PET/CT) for detecting phaeochromocytoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010 Mar;37(3):484-93.
46. Fottner C, Helisch A, Anlauf M, et al. 6-18F-fluoro-L-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography is superior to 123I-metaiodobenzyl-guanidine scintigraphy in the detection of extraadrenal and hereditary pheochromocytomas and paragangliomas: correlation with vesicular monoamine transporter expression. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Jun;95(6):2800-10.
47. Hellman P, Hennings J, Akerstrom G, et al. Endoscopic ultrasonography for evaluation of pancreatic tumours in multiple endocrine neoplasia type 1. *Br J Surg.* 2005 Dec;92(12):1508-12.
48. Chen HM, Fang JY. Genetics of the hamartomatous polyposis syndromes: a molecular review. *Int J Colorectal Dis.* 2009;24:865-874.

49. Gharib H, Papini E, Valcavi R, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract.* 2006 Jan-Feb;12(1):63-102.
50. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol.* 2006 Jun;154(6):787-803. [Texto completo](#)
51. Barbet J, Campion L, Kraeber-Bodéré J, et al. Prognostic impact of serum calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling-times in patients with medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Nov;90(11):6077-84. [Texto completo](#)
52. Eisenhofer G, Siegert G, Kotzerke J, et al. Current progress and future challenges in the biochemical diagnosis and treatment of pheochromocytomas and paragangliomas. *Horm Metab Res.* 2008 May;40(5):329-37.
53. Berna MJ, Hoffmann KM, Serrano J, et al. Serum gastrin in Zollinger-Ellison syndrome: I. Prospective study of fasting serum gastrin in 309 patients from the National Institutes of Health and comparison with 2229 cases from the literature. *Medicine (Baltimore).* 2006 Nov;85(6):295-330.
54. Berna MJ, Hoffmann KM, Long SH, et al. Serum gastrin in Zollinger-Ellison syndrome: II. Prospective study of gastrin provocative testing in 293 patients from the National Institutes of Health and comparison with 537 cases from the literature. Evaluation of diagnostic criteria, proposal of new criteria, and correlations with clinical and tumoral features. *Medicine (Baltimore).* 2006 Nov;85(6):331-64.
55. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 May;93(5):1526-40. [Texto completo](#)
56. Carpten JD, Robbins CM, Villablanca A, et al. HRPT2, encoding parafibromin, is mutated in hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome. *Nat Genet.* 2002 Dec;32(4):676-80.
57. Uchino S, Noguchi S, Sato M, et al. Screening of the Men1 gene and discovery of germ-line and somatic mutations in apparently sporadic parathyroid tumors. *Cancer Res.* 2000 Oct 1;60(19):5553-7. [Texto completo](#)
58. Beckers A, Daly AF. The clinical, pathological, and genetic features of familial isolated pituitary adenomas. *Eur J Endocrinol.* 2007 Oct;157(4):371-82. [Texto completo](#)
59. Stratakis CA, Kirschner LS, Carney JA. Clinical and molecular features of the Carney complex: diagnostic criteria and recommendations for patient evaluation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Sep;86(9):4041-6. [Texto completo](#)
60. Kirschner LS, Carney JA, Pack SD, et al. Mutations of the gene encoding the protein kinase A type I- α regulatory subunit in patients with the Carney complex. *Nat Genet.* 2000 Sep;26(1):89-92.
61. Skogseid B, Oberg K, Eriksson B, et al. Surgery for asymptomatic pancreatic lesion in multiple endocrine neoplasia type I. *World J Surg.* 1996;20:872-876.

62. Lairmore TC, Govednik CM, Quinn CE, et al. A randomized, prospective trial of operative treatments for hyperparathyroidism in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Surgery*. 2014;156:1326-1334.
63. Falchetti A, Cilotti A, Vaggelli L, et al. A patient with MEN1-associated hyperparathyroidism, responsive to cinacalcet. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2008;4:351-357. [Texto completo](#)
64. Del Prete M, Marotta V, Ramundo V, et al. Impact of cinacalcet hydrochloride in clinical management of primary hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 1. *Minerva Endocrinol*. 2013;38:389-394.
65. Moyes VJ, Monson JP, Chew SL, et al. Clinical use of cinacalcet in MEN1 hyperparathyroidism. *Int J Endocrinol*. 2010;2010:906163. [Texto completo](#)
66. Norton JA, Alexander HR, Fraker DL, et al. Comparison of surgical results in patients with advanced and limited disease with multiple endocrine neoplasia type 1 and Zollinger-Ellison syndrome. *Ann Surg*. 2001;234:495-506. [Texto completo](#)
67. Norton JA, Venzon DJ, Berna MJ, et al. Prospective study of surgery for primary hyperparathyroidism (HPT) in multiple endocrine neoplasia-type 1 and Zollinger-Ellison syndrome: long-term outcome of a more virulent form of HPT. *Ann Surg*. 2008;247:501-510.
68. Norton JA, Fraker DL, Alexander HR, et al. Surgery to cure the Zollinger-Ellison syndrome. *N Engl J Med*. 1999;341:635-644. [Texto completo](#)
69. Tonelli F. How to follow up and when to operate asymptomatic pancreatic neuroendocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1? *J Clin Gastroenterol*. 2014;48:387-389. [Texto completo](#)
70. Pasquali D, Rossi V, Conzo G, et al. Effects of somatostatin analog SOM230 on cell proliferation, apoptosis, and catecholamine levels in cultured pheochromocytoma cells. *J Mol Endocrinol*. 2008;40:263-271.
71. Ramundo V, Del Prete M, Marotta V, et al; Multidisciplinary Group for Neuroendocrine Tumors of Naples. Impact of long-acting octreotide in patients with early-stage MEN1-related duodeno-pancreatic neuroendocrine tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;80:850-855.
72. Scholten A, Schreinemakers JM, Pieterman CR, et al. Evolution of surgical treatment of primary hyperparathyroidism in patients with multiple endocrine neoplasia type 2A. *Endocr Pract*. 2011;17:7-15.
73. Skinner MA, Moley JA, Dilley WG, et al. Prophylactic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2A. *N Engl J Med*. 2005;353:1105-1113. [Texto completo](#)
74. Greenblatt DY, Elson D, Mack E, et al. Initial lymph node dissection increases cure rates in patients with medullary thyroid cancer. *Asian J Surg*. 2007;30:108-112. [Texto completo](#)
75. de Groot JW, Links TP, Sluiter WJ, et al. Locoregional control in patients with palpable medullary thyroid cancer: results of standardized compartment-oriented surgery. *Head Neck*. 2007;29:857-863.

76. Castinetti F, Qi XP, Walz MK, et al. Outcomes of adrenal-sparing surgery or total adrenalectomy in pheochromocytoma associated with multiple endocrine neoplasia type 2: an international retrospective population-based study. *Lancet Oncol.* 2014;15:648-655.
77. American Thyroid Association Guidelines Task Force, Kloos RT, Eng C, Evans DB, et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid.* 2009;19:565-612. [Erratum in: *Thyroid.* 2009;19:1295.]
78. Lee JE, Curley SA, Gagel RF, et al. Cortical-sparing adrenalectomy for patients with bilateral pheochromocytoma. *Surgery.* 1996;120:1064-1071.
79. Yip L, Lee JE, Shapiro SE, et al. Surgical management of hereditary pheochromocytoma. *J Am Coll Surg.* 2004;198:525-535.
80. Lodish MB, Stratakis CA. RET oncogene in MEN2, MEN2B, MTC and other forms of thyroid cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2008;8:625-632.
81. Elaraj DM, Skarulis MC, Libutti SK, et al. Results of initial operation for hyperparathyroidism in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Surgery.* 2003;134:858-865.
82. Cupisti K, Wolf A, Raffel A, et al. Long-term clinical and biochemical follow-up in medullary thyroid carcinoma: a single institution's experience over 20 years. *Ann Surg.* 2007;246:815-821.
83. Pieterman CR, Schreinemakers JM, Koppeschaar HP, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): its manifestations and effect of genetic screening on clinical outcome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;70:575-581.

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,000
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Rebecca Gorrigan, BSc, MBChB (hons), MRCP

Research Registrar

Department of Endocrinology, Barts and the London NHS Trust and Queen Mary University of London, London, UK

DIVULGAÇÕES: RG declares that she has no competing interests.

Maralyn Druce, MA, MRCP, PhD

Senior Lecturer & Honorary Consultant

Department of Endocrinology, Barts and the London Medical School, London, UK

DIVULGAÇÕES: MD has been reimbursed for travel expenses and conference attendance for ENETS (European Neuroendocrine Tumour Society) by Novartis.

// Reconhecimentos:

Dr Rebecca Gorrigan and Dr Maralyn Druce would like to gratefully acknowledge Dr Jennifer Mammen and Dr Roberto Salvatori, previous contributors to this monograph. JM and RS declare that they have no competing interests.

// Colegas revisores:

Michael Levine, MD, FAAP, FACP

Director

Division of Endocrinology and Diabetes, The Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA

DIVULGAÇÕES: ML declares that he has no competing interests.

Salvatore Corsello, MD

Associate Professor of Endocrinology

Catholic University School of Medicine, Rome, Italy

DIVULGAÇÕES: SC declares that he has no competing interests.