

## NEOPLAZIILE ENDOCRINE MULTIPLE DE LA DIAGNOSTICUL GENOMIC LA CHIRURGIA PROFILACTICĂ

E. Târcoveanu<sup>1</sup>, Fl. Zugun<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Centrul de Cercetare în Chirurgie Generală Clasică și Laparoscopică  
Clinica I Chirurgie „I. Tănăsescu – Vl. Buțureanu” Iași

<sup>2</sup>Departamentul de imunologie  
Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T. Popa” Iași

Neoplaziile endocrine multiple (Multiple Endocrine Neoplasia – MEN) sunt sindroame caracterizate prin asocierea simultană sau succesivă la același bolnav a unor leziuni hiperplazice sau tumorale, benigne sau maligne, de obicei hipersecretante, a cel puțin două glande endocrine, fără interrelații funcționale evidente.

Sunt descrise până în prezent trei tipuri distincte de MEN: MEN 1 (sindromul Wermer), MEN 2A (sindromul Sipple) și MEN 2B (sindromul Shimcke), la care se adaugă complexul Carney.

### A. NEOPLAZIA ENDOCRINĂ MULTIPLĂ DE TIP 1

MEN 1 (sindromul Wermer) interesează glandele paratiroide (hiperparatiroidism - adenoame, hiperplazie), pancreasul endocrin (gastrinom, insulinom, glucagonom, VIP-om, tumoră secretoare de polipeptid pancreatic) și hipofiza anterioară (prolactinom, somatotropinom, corticotropinom sau tumori nefuncționale). În sindromul Wermer pot fi prezente, în mod variabil, adenoame tiroidiene și afecțiuni ale suprarenalei, dar nu feocromocitom sau carcinom medular tiroidian [1,2].

Sunt descrise două forme de MEN 1: sporadică și familială.

MEN 1 este o afecțiune genetică dominant autosomală [3]. Locusul afectat se găsește pe cromozomul 11, brațul lung, banda 13 și codează menina (proteină nucleară de 610 aminoacizi a cărei conformație nu o încadrează în alte familii structurale descrise până în prezent), ce stabilește interacțiuni reglatorii cu mai mulți factori transcripționali, precum AP1, JunD, Smad3, NFκB [1,3] și, astfel, este implicată în reglarea unor funcții celulare importante, cum ar fi replicarea ADN, repararea leziunilor ADN, precum și în transcripție. Gena ce codează menina are o organizare multiexonică (10 exoni); diverse studii au identificat până în prezent peste 400 de mutații punctiforme somatice sau de linie germinală cu localizare în variații ei exoni. Alterările genice descrise sunt fie mutații de tip missense (situație în care alterarea unei baze azotate duce la schimbarea aminoacidului codat de către acel codon, circa 20% din cazuri), fie de tip nonsense (situație în care se generează un codon stop care conduce la obținerea în final a unui lanț proteic amputat, circa 20% din cazuri), fie mutații afectând situsurile de matisare (7%), fie decalaj al cadrului de citire codonic prin inserții sau deleții (restul de 50% din cazuri) [1]. În timp ce prima categorie de mutații se asociază mai frecvent cu hiperparatiroidism izolat, cea de-a doua este asociată cu malignitatea. Alterarea structurală asociată acestor mutații se reflectă în plan funcțional în perturbarea interacțiunii prin diversele domenii componente ale meninei cu JunD (codonii 1-40, 139-242, 323-428), Smad3 (codonul 478) și NFκB (codonii 276-479). Menina acționează ca un factor supresor tumoral. Actualmente, diagnosticul ADN adresat genei pentru menină este important în identificarea precoce a mutațiilor prezente în genomul somatic al purtătorilor asimptomatici, cărora li se indică supraveghere periodică (screening biochimic și/sau radiologic) pentru diagnosticul precoce al sindromului Wermer tipic, dezvoltat în decada 4

sau 5 [1]. Trebuie menționat că aproximativ 10-20% dintre cazurile MEN 1 sunt secundare unor alterări genice în afara exonilor funcționali ai genei (în promoter, regiunile vecine non-translabile UTR).

Incidența sindromului Wermer este relativ rară (1 la 30 000 locuitori), cu o penetranță foarte mare și o afectare egală a ambelor sexe [1].

Glandele paratiroide sunt primele și cel mai frecvent afectate în MEN 1 (95%). Toate cele patru glande au tendința de a fi hiperactive, descărcând în circulație cantități mari de parathormon; se produce hipercalcemie, care poate fi prezentă mulți ani înainte de a fi descoperită întâmplător sau prin screening familial. Majoritatea persoanelor care au o susceptibilitate de a avea MEN 1 pot fi diagnosticate cu hiperparatiroidism în jurul vârstei de 40 ani, dar boala poate fi depistată înainte de 20 ani [1].

Tabloul clinic se traduce prin semne generale - anorexie, indigestie, constipație, poliurie, astenie, nervozitate, tablou completat uneori de semne mai sugestive pentru diagnostic - litiază urinară cu caracter recidivant, dureri musculare sau osoase.

Anatomopatologic se evidențiază o hiperplazie difuză a celulelor paratiroidiene principale. Acest aspect este important pentru chirurg, care va căuta sistematic toate cele patru paratiroide, dar și eventualele glande supranumerare, întâlnite la 15% din cazuri.

Aproximativ unul din trei pacienți cu MEN 1 au tumori pancreatice endocrine (TPE) – gastrinoame, care determină sindromul Zollinger-Ellison, caracterizat prin ulcere peptice severe care, netratate, duc la perforații gastrice sau intestinale, HDS. Interesarea pancreasului endocrin este frecventă în sindromul Wermer, adesea după 10-20 de ani de la diagnosticarea unui hiperparatiroidism la pacientul respectiv. Alături de gastrinoame au fost descrise insulinoame, VIP-oame sau TPE nefuncționale

La 51-65% dintre bolnavii cu MEN 1 apare afectarea hipofizară anterioară, dar numai 15% din ei au manifestări clinice, simptomatologia fiind determinată fie de prezența unei tumori, fie de tulburări endocrine. Cel mai frecvent se înregistrează prolactinomul. În 1/3 din cazuri pot să apară semne ale hipersecreției hormonului de creștere (uneori cu acromegalie) și, mai rar, ale ACTH sau MSH.

Interesarea suprarenalei include adenoame „silenzioase”, hiperplazii adrenocorticale, adenoame secretoare de cortisol și, mai rar, carcinoame. MEN 1 mai poate asocia tumori timice și carcinoide bronhice. De asemenea, mai pot fi depistate lipoame sau angiofibroame care conduc la diagnosticul de MEN 1 înainte ca anomaliile endocrine să devină manifeste.

MEN 1 poate fi depistat prin testare de la vârsta de 18 ani sau mai devreme dacă există o suspiciune. Screeningul mutațiilor genice poate identifica mai mult de 85% din pacienții cu MEN 1. Gradul de penetranță al MEN 1 la vârsta de 20 de ani este de aproximativ 43%.

Clinica pacienților cu MEN 1 variază în funcție de asocierea tumorilor endocrine. Peste 80% din bolnavi au hiperparatiroidism (hipercalcemie, nefrocalcinoză). Tabloul clinic este influențat și de tipul de tumoră pancreatică endocrină (TPE). Ulcerul peptic și complicațiile sale sunt sugestive pentru gastrinom (54% din MEN 1); crizele de hipoglicemie apar în cazul prezenței insulinomului (20% din MEN I). VIP-oamele (sindrom diareic sever, tulburări electrolitice) se întâlnesc la 3% din pacienții cu MEN 1. Tabloul clinic poate fi completat de prezența cefaleei, tulburări de vedere, modificări ale câmpului vizual, acromegalie, sindrom Cushing [4].

Datele de laborator sunt reprezentate de investigațiile hormonale pentru diferitele tumori:

- nivelurile gastrinei serice mai mari de 115 ng/ml și rezultatele testului cu secretină (creșterea gastrinei peste 200 ng/ml după injectarea intravenoasă a 2U/kgC secretină) orientează diagnosticul spre sindrom Zollinger-Ellison;
- creșterea nivelurilor serice de insulină, peptid C sau concentrațiilor de proinsuline sunt specifice insulinomului;

- niveluri ridicate ale glucagonomului seric definesc glucagonomul;
- creșterea nivelurilor serice de VIP definesc biochimic VIP-omul;
- în tumorile adenohipofizei se găsesc valori mari ale hormonului de creștere, factorului de creștere insulin-like (IGF-1) și prolactinei.

Diagnosticul MEN se precizează pe baza tabloului clinic sugestiv pentru atingerea poliglandulară, pe datele biochimice și prin metode imagistice, care vor aprecia morfologia și topografia paratiroidelor (ecografie, CT, IRM, scintigrafie paratiroidiană), identificarea TPE (ecografie endoscopică, scintigrafie cu octreoscan, arteriografie) și interesarea hipofizară (radiografie de șea turcească, CT, IRM cranian). Explorarea organelor țintă este foarte importantă: radiografie eso-gastro-duodenală – ulcer peptic (gastrinom), ecografie renală – litiază renală (hipercalcemie, hiperparatiroidism) etc.

Diagnosticul precoce de MEN are la bază ancheta familială, urmată de teste imagistice sau biologice (inclusiv determinarea mutațiilor genetice – menina) [1,4].

Tratamentul MEN 1 nu trebuie privit ca tratamentul unei tumori localizate la nivelul unui organ, ci ca abordul unui țesut patologic sau cu potențial crescut de a deveni patologic. Toți bolnavii cu MEN trebuie luați în evidență și supravegheați toată viața, deoarece tumorile pot fi metacrone sau rămân multă vreme asimptomatice.

În MEN 1 cu hiperparatiroidism, tratamentul chirurgical este indicația de elecție. În sindromul Zollinger-Ellison din MEN 1 se va realiza inițial corectarea hiperparatiroidismului. Paratiroidectomia (îndepărtarea a 3 1/2 sau a celor 4 glande paratiroide) cu autogrefa imediată de țesut paratiroidian în musculatura antebrațului nondominant este urmată de normalizarea calcemiei poate duce la scăderea hipergastrinemiei și a hipersecreției gastrice acide. Se va marca țesutul paratiroidian rezidual cu clipsuri, deoarece este posibilă reintervenția.

Rolul chirurgiei în tratamentul sindromului Zollinger-Ellison din MEN 1 este nuanțat. Tratamentul chirurgical este indicat la pacienții cu gastrinoame confirmate biologic și imagistic, fără metastaze la distanță. Evidențierea TPE impune enucleerea sau rezecția în funcție de localizarea și tipul histologic al tumorii [5]. În tratamentul gastrinoamelor asociate MEN 1 există două tendințe: tratament medicamentos (inhibitori ai pompei de protoni, anti-H2) în tumorile sub 2 cm și tratament chirurgical (rezecție) când diametrul tumorii depășește 2,5 cm [1,6]. Se preferă excizia locală a tumorii, cu practicarea pancreatectomiei distale pentru tumorile corpului sau cozii pancreasului, operație care reduce riscul apariției metastazelor. Rezecția metastazelor hepatice poate fi benefică. În glucagonoame este indicată rezecția chirurgicală. În VIP-oame este indicată rezecția tumorilor unice sau multiple, chiar pancreatectomie caudală.

Administrarea de octreotid controlează simptomatologia la 80% din pacienții inoperabili. Radioterapia internă cu <sup>90</sup>Y-octreotide este o alternativă terapeutică în TPE [7]. În prolactinoame și tumorile secretante de somatotrop se recomandă rezecția chirurgicală. Bromocriptina este folosită în tratamentul prolactinoamelor, iar somatostatina este indicată în mod particular la pacienții cu acromegalie, la care nu s-a putut îndepărta complet tumora.

Deoarece terapia precoce îmbunătățește prognosticul, screeningul este important în toate formele de MEN. Se vor investiga cazurile cunoscute de MEN, istoricul familial pozitiv pentru MEN, sindrom Zollinger-Ellison. Testele de screening urmăresc calciul seric, PTH, gastrina, glucoza, prolactina, hormonul de creștere. Studiul genic presupune analiza mutației genei MENIN. Ideal ar fi ca, în toate cazurile, pacienții cu MEN 1 să fie supuși unor investigații complexe de depistare a tuturor tumorilor endocrine cu localizări variate.

## **B. NEOPLAZIA ENDOCRINĂ MULTIPLĂ DE TIP 2**

MEN 2 este o afecțiune ereditară rară și complexă, caracterizată prin asocierea la același bolnav a carcinomului tiroidian medular (CTM), feocromocitomului uni- sau bilateral și a altor hiperplazii sau neoplazii ale diferitelor țesuturi endocrine.

Au fost descrise două forme diferite de MEN 2: sporadică și familială. Forma sporadică asociază două dintre principalele tumori endocrine MEN tip 2. Forma familială, mai frecventă, reprezintă subtipul în care există cel puțin o rudă de gradul 1 cu una dintre tumorile endocrine caracteristice sindromului.

MEN 2 include trei subtipuri: MEN 2A, MEN 2B și carcinomul medular tiroidian familial (CMTF).

Sindromul MEN 2 a fost raportat la aproximativ 500 – 1000 familii în întreaga lume, iar prevalența este estimată la 1 la 30.000 de indivizi.

Tablou clinic, diagnostic, tratament

**1. MEN 2A** (sindromul Sipple) este forma cea mai frecventă a sindromului MEN 2 (80% din cazuri). Se caracterizează prin prezența carcinomului medular tiroidian (CMT), feocromocitomului uni- sau bilateral (în peste 50% din cazuri) și hiperparatiroidismului (în 15-30% din cazuri), dar fără tumori pancreatice endocrine .

Hiperplazia celulelor C apare precoce în timpul vieții și poate fi considerată ca o leziune precursoră pentru CMT. CMT este, în general, prima manifestare a MEN 2A. În familiile cu MEN 2A, manifestările biochimice ale CMT apar la vârste între 5-25 ani.

Feocromocitomul este o tumoră secretantă de catecolamine care se dezvoltă pe o hiperplazie a medulosuprarenalei, secundar unei mutații a celulelor germinale RET, dar care devine manifestă (teste biochimice și/sau metode imagistice) la doar 50% dintre pacienți. În 70% din cazuri este bilateral. Vârful de incidență maximă este în jurul vârstei de 40 ani, dar pot fi interesați și copiii sub 10 ani.

Mai puțin de 25% din pacienți prezintă un hiperparatiroidism franc. Unele variante de MEN 2A pot fi asociate cu sindroame paraneoplazice (amiloidoza licheniformă cutanată sau producerea excesivă de ACTH).

**2. MEN 2B** (sindromul Shimcke) se întâlnește în aproximativ 5% din cazurile cu MEN 2 și include carcinomul medular tiroidian (bilateral) [8], ganglioneuromatoză, neurofibroame, anomalii scheletale (pectus excavatum, sindrom Marfan etc.) [8]. Acest subtip MEN 2B este caracterizat prin apariția precoce (de obicei cu 10 ani mai devreme ca MEN 2A) a unor forme mai agresive de CMT și feocromocitom (40-50 % din cazuri), neuroame multiple și/sau ganglioneuromatoză digestivă (40% dintre cazuri), dar fără interesare paratiroidiană.

**3. Carcinomul medular tiroidian familial (CMTF)** este un subtip al MEN 2 în care persoanele afectate dezvoltă numai carcinom tiroidian medular, fără alte manifestări de MEN 2. Această formă se referă numai la apariția CMT la cel puțin 4 membri ai aceleiași familii. Prognosticul este relativ bun în majoritatea cazurilor.

Cele mai multe cazuri de carcinom tiroidian medular (CMT) și/sau feocromocitom sunt sporadice. Numai 10% din cazuri sunt ereditare și se încadrează în MEN 2.

Carcinomul medular tiroidian dezvoltat din celulele parafoliculare C producătoare de calcitonină este obligatoriu în toate cazurile de MEN 2, reprezentând de regulă și prima manifestare clinică. CMT apare, de obicei, într-o ordine descrescătoare a severității în MEN 2B, MEN 2A și CMTF. CMT se dezvoltă inițial pe o hiperplazie multifocală a celulelor C, a cărei progresie către CMT este extrem de variabilă și poate dura mai mulți ani. CMT prezintă o tendință naturală către metastazarea locală (limfonoduli cervicali, mediastinali) și la distanță (ficat, os, plămâni).

CMT se corelează în general cu niveluri crescute serice ale calcitoninei (bazal, sau stimulat cu pentagastrină și calciu sau ambele), considerată marker tumoral specific pentru CMT (normal < 10 pg/ml).

Metodele imagistice (ecografia, CT, IRM) pot fi utilizate pentru a determina extensia tumorală și existența unor posibile metastaze.

Chirurgia este tratamentul de elecție al CMT, atât pentru pacienții MEN 2A, cât și pentru cei MEN 2B. Tratamentul chirurgical constă în tiroidectomie totală și limfadenectomie care, ideal, trebuie realizată înainte de vârsta posibilei transformări maligne. Biopsia cu ac fin și evaluarea nivelului calcitoninei serice (bazal și la 2, respectiv 5 minute după stimularea cu calciu) sunt importante pentru diagnosticul preoperator al CMT.

Feocromocitomul apare la aproximativ 50% dintre pacienții MEN 2A și MEN 2B [8], este aproape totdeauna benign, are tendința de a fi bilateral în 50-80% dintre cazuri. În general, feocromocitomul este prima manifestare a bolii în 25% dintre cazuri, după CTM care este raportat a fi sindromul de debut la 40% din bolnavi; în timp ce în 35% dintre cazuri CTM și feocromocitomul sunt diagnosticate în același timp. Feocromocitomul poate determina hipertensiune arterială, cefalee episodică, palpitații, nervozitate, transpirații, paloare din cauza sintezei excesive de epinefrină, norepinefrină și dopamină de către celulele cromafine ale glandei suprarenale.

În feocromocitom secreția urinară totală de catecolamine depășește 100-300 mcg/dl. Nivelurile serice de peste 2000 mcg/ml sunt patognomonice. Testele pentru metanefrinele serice și urinare sunt cele mai fidele.

În feocromocitom sunt indicate CT, IRM, tomografie cu metaiodobenzylguanidine (MIBG), OctreoScan-ul, tomografia prin emisie de pozitroni (positive emission tomography - PET).

Înainte de operație, prezența unui feocromocitom funcțional trebuie exclusă prin analize biochimice adecvate la toți pacienții MEN 2A și MEN 2B. Dacă se descoperă un feocromocitom, suprarenalectomia trebuie realizată înainte de tiroidectomie sau de altă intervenție chirurgicală, pentru a evita criza catecolaminică intraoperatorie. Tratamentul feocromocitomului constă în excizia chirurgicală laparoscopică. Tratamentul pe termen lung cu alfa și beta blocante trebuie folosit doar la pacienții cu tumori nerezecabile.

Hiperparatiroidismul primar (HPTP) apare în 20-30% dintre pacienții MEN 2A și este asimptomatic în majoritatea cazurilor. Diagnosticul este pus pe baza testelor biochimice care arată un nivel ridicat al PTH seric și al calciului. Tratamentul HPTP în MEN 2 este chirurgical: paratiroidectomie subtotală sau totală cu autotransplantarea în mușchiul sternocleidomastoidian sau în musculatura antebrațului.

Gena responsabilă de MEN 2 este varianta patologică a protooncogenei RET, ce codifică un receptor tirozin-kinazic membranar, fiind localizată în regiunea pericentromerică a cromozomului 10 (10q11.2). Proteina RET este o subunitate a unui complex multimolecular care leagă factori de creștere din familia factorului neurotrofic de origine glială (GDNF). Domeniul intracelular al RET conține cel puțin 12 situsuri de autofosforilare. Tirozinele RET fosforilate servesc drept sedii de fixare pentru proteinele semnal intracelulare. Frecvent, testele de mutații interesează doar o parte din protooncogenele RET și pot identifica 97% din pacienții cu MEN 2. Spre deosebire de MEN 1, RET are expresie specifică în celulele derivate din creasta neurală, celulele C în glanda tiroidă sau celulele cromafine din suprarenală. Ca oncogenă, activarea RET determină in vivo hiperplazie celulară și tumorigeneză. Aproximativ 98% dintre pacienții MEN 2 prezintă mutații ale c-RET afectând mai mulți dintre cei 21 de exoni ai genei. Mutațiile MEN 2 sunt localizate în exonii 10, 11, 13, 14, 15, 16, și 8. Mutațiile c-RET de la nivelul domeniului bogat în cisteină și de la nivelul domeniilor tirozin-kinazice determină activarea constitutivă a tirozin-kinazei receptorului mutant [8].

Sindromul MEN 2 prezintă o corelație puternică genotip-fenotip. Mutațiile uneia dintre cele 6 cisteine din domeniul extracelular bogat în cisteină al RET (609, 611, 618, 620, 630 pe exonul 10 și 634 pe exonul 11) sunt responsabile pentru majoritatea cazurilor de MEN 2A (93-98%) și pentru majoritatea CMTF (81%). Circa 85% dintre pacienții MEN 2A au o mutație a codonului 634, în special C634R, strict asociată cu apariția feocromocitomului și/sau HPTP. Doar 30% dintre pacienții cu CMTF au mutații ale codonului 634; în general, mutațiile la pacienții cu CMTF sunt distribuite pe cei 6 codoni cisteinici. CMTF și unele cazuri rare de MEN 2A au fost, de asemenea, asociate cu mutații ale domeniului intracelular al RET (la nivelul codonilor 768, 790 și 791 de pe exonul 13, codonii 804 și 844 de pe exonul 14 și codonul 891 de pe exonul 15) [8].

În CMTF au fost găsite rare mutații ale codonului 631 de pe exonul 10. În contrast cu aceasta, majoritatea cazurilor MEN 2B sunt asociate cu mutații ale domeniilor intracelulare ale receptorului tirozin kinazic: mai mult de 95% dintre pacienții MEN 2B prezintă substituția A883F pe exonul 15. Recent, la pacienții MEN 2B au fost găsite și alte mutații rare la nivelul exonilor 14, 15 și 16 (respectiv pe codonii 804 și 806, 904 și 922) [9].

Mecanismele oncogenetice ale diferitelor mutații RET par a fi dependente de poziția de substituție a aminoacidului. La cuplarea ligandului, receptorii RET normali dimerizează, iar această dimerizare activează funcția kinazică a RET și transducția de semnale activatoare. Substituția cisteinei cu diferiți alți aminoacizi, la nivelul domeniului bogat în cisteină, ar preveni formarea punților disulfhidrice intramoleculare, ceea ce permite dimerizarea ligand-independentă a receptorului și activarea constitutivă a kinazei. Pe de o parte, mutațiile ce alterează reziduurile cisteinice implicate în dimerizare la pacienții cu MEN 2A și CMTF au efect de activare asupra RET. În MEN 2A și CMTF, receptorii RET mutați (consecința substituirii unei cisteine extracelulare) sunt dimerizați constitutiv, independent de prezența ligandului. Mutațiile cisteinei din poziția 634 au demonstrat o capacitate mai mare de transformare malignă comparativ cu mutațiile altor resturi extracelulare de cisteină. Pe de alta parte, marea majoritate a mutațiilor la pacienții MEN 2B afectează unul dintre cele două domenii intracelulare cu rol de tirozinkinază. Tirozinele fosforilate ale RET interacționează cu proteina de andocare FRR2 și determină activarea cascadei de semnalizare a proteinkinazei activate de mitogeni (MAPK – mitogen-activated protein kinase). Astfel, mutațiile la acest nivel pot determina o alterare a reglării căilor MAPK. Analiza feocromocitoamelor și CTM la pacienți cu MEN 2A și MEN 2B releva profiluri diferite de expresie genică, ceea ce poate explica natura mai agresivă a MEN 2B. Mutațiile inactivatoare de la nivelul exonilor 10 și 11 (asociate cu MEN 2A) determinate de deleția RET se asociază cu defecte neurologice congenitale, cum ar fi colonul aganglionar (maladia Hirschsprung asociată).

Deoarece terapia precoce îmbunătățește substanțial prognosticul, screeningul devine extrem de important în toate formele de MEN. Factorii de risc includ diagnosticul de MEN, istoricul familial pozitiv pentru MEN, ganglioneurinoame, nevroame cutanate, fenotip somatic marfanoid, hiperplazie paratiroidiană, carcinom tiroidian medular multicentric, feocromocitom bilateral. În funcție de tipul MEN, screeningul urmărește testele pentru mutațiile RET, calcitonina plasmatică bazală și post-stimulare, catecolaminele libere plasmatică sau urinare în 24 ore, metanefrinele, acidul vanililmandelic, calciu seric.

Testarea pe bază de ADN a genei c-RET oferă șansa depistării precoce a mutațiilor c-RET și reducerii morbidității și mortalității sindromului MEN. De fapt, recunoașterea precoce a purtătorilor de gene mutante face posibilă prevenirea și tratamentul CMT prin realizarea unei tiroidectomii profilactice înainte de expresia clinică a tumorii. Testul ADN este important și pentru detectarea și reducerea riscurilor unui feocromocitom în lipsa suspiciunii clinice pe grupe de risc. Mai mult, agresivitatea CTM se corelează cu anumite mutații ale c-RET și această corelație puternică genotip-fenotip este importantă în prognosticul și managementul clinic al pacienților.

Riscul de CTM a fost stratificat în 3 categorii în raport cu mutațiile c-RET [8]:

1) copiii cu MEN 2B și/sau mutații ale codonilor 883, 918, 922 ai c-RET au cel mai mare risc de CTM agresiv (nivelul 3); se indică o tiroidectomie totală cu limfadenectomie cervicală în primele 6 luni de viață.

2) copiii cu mutații la nivelul unuia dintre codonii 611, 618, 620 sau 634 ai c-RET au un risc înalt de CTM (nivelul 2); în acest caz, tiroidectomia totală cu limfadenectomie va fi realizată înainte de vârsta de 5 ani.

3) copiii cu mutații ale codonilor 609, 768, 790, 791, 804 și 891 ai c-RET dezvoltă un CTM mai puțin agresiv și pot fi operați mai târziu. Unii clinicieni recomandă o tiroidectomie profilactică înainte de vârsta de 5 ani, în timp ce alții sugerează tiroidectomia înainte de 10 ani. S-a propus și testarea periodică la pentagastrină, cu tiroidectomie la primul rezultat anormal.

Indivizii cu mutații ale codonilor 609, 611, 618, 620, 630, 634, 790, V804L, 883, 918 sau 922 ai c-RET trebuie să fie controlați de rutină pentru feocromocitom prin determinări anuale ale catecolaminelor și metanefrinelor plasmatice libere și urinare fracționate. Dezvoltarea feocromocitomului este improbabilă la pacienții cu mutații ale codonilor 768 și V804M [9].

Consilierea genetică. MEN 2 este o afecțiune monogenică cu transmitere autosomal dominantă; fiecare individ afectat are o probabilitate de 50% de a transmite gena defectă urmașilor, indiferent de sex.

În prezent, tratamentul chirurgical oferă unica șansă de vindecare și, din acest motiv, detectarea precoce clinică și genetică, alături de chirurgia profilactică la pacienții cu risc reprezintă soluția terapeutică ideală. În cazul MEN 2, tiroidectomia totală cu disecția radicală a gâtului este indicată începând cu vârsta de 5 ani dacă testul mutației RET este pozitiv. În CTM se va măsura nivelul calcitoninei la fiecare 6-12 luni după operație, deoarece creșterea valorilor serice ale calcitoninei în regiunea cervicală indică recidiva și impune reintervenția. Deoarece feocromocitomul în MEN 2 este bilateral, intraoperator se vor explora ambele suprarenale. Rezecția feocromocitomului trebuie efectuată după blocare alfa-adrenergică preoperator timp de 7-10 zile [9]. Chimioterapia cu streptozocin și dacarbazine reduce dimensiunile tumorilor neuroendocrine inoperabile. În ultimele decenii, noile cunoștințe asupra caracteristicilor moleculare și clinice ale sindromului MEN 2, alături de disponibilitatea testelor genetice, au crescut mult șansele de intervenție și au redus morbiditatea și mortalitatea. În acest moment, tratamentul chirurgical oferă singura șansă de vindecare și, de aceea, la pacienții cu risc se impune detectarea precoce clinică și genetică, urmată de chirurgia profilactică [8].

În general, în MEN 2A prognosticul depinde de stadiul CMT și este bun dacă se practică tiroidectomia profilactică. În MEN 2B prognosticul este mai rezervat decât la MEN 2A deoarece CMT este mult mai agresiv (doar 50% pacienți mai supraviețuiesc după 5-10 ani). La pacienții cu mutații RET la nivelul exonului 16 se practică tiroidectomie profilactică și screening pentru feocromocitom [10]. Studiile moleculare asupra genei c-RET și proteinei sale deschid noi perspective pentru imaginarea unor metode terapeutice individualizate, bazate pe informația genetică în MEN. Pacienților cu mutații ale c-RET pot beneficia deja de un program optim de prevenire și tratament al acestor tumori, din fericire rare.

### C. COMPLEXUL CARNEY

Reprezintă un tip distinct de MEN, rar, care include boală adrenocorticală pigmentară primară, adenom pituitar, tumori cu celule Sertoli, noduli tiroidieni. Se însoțește de caracteristici neendocrine adiționale, cum ar fi mixoame cardiace și tegumentare, schwanoame melanotice și lentigo.

**ACKNOWLEDGEMENTS**

Acest material a fost susținut parțial de resurse din cadrul grantului de cercetare CEEEX122-2006 al Academiei de Științe Medicale.

**BIBLIOGRAFIE**

1. Marini Francesca, Falchetti A, Del Monte Francesca, Sala Silvia Carbonell, Gozzini Alessia, Luzi E, Brandi Maria Luisa. Multiple endocrine neoplasia type 1. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2006; 1: 38-40.
2. Jensen TR, Norton AJ. Pancreatic endocrine tumors. In: *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*; 7-th edition, Saunders Elsevier Science 2002. p. 988-1016.
3. Wautot V, Vercherat C, Lespinasse J, Chambe B, Lenoir GM. et al. Germline mutation profile of MEN 1 in multiple endocrine neoplasia type 1: search for correlation between phenotype and the functional domains of the MEN1 protein. *Hum Mutat*. 2002; 20(1): 35-47.
4. Târcoveanu E, Strat V, Cotea Elena. Sindromul Wermer. *Chirurgia*. 1997; 92(4): 257-267.
5. Richards ML, Gauger P, Thompson NW, Giordano TJ. Regression of type II gastric carcinoids in multiple endocrine neoplasia type 1 patients with Zollinger-Ellison syndrome after surgical excision of all gastrinomas. *World J Surg*. 2004; 28(7): 652-658.
6. Li ML, Norton JA. Gastrinoma. *Curr Treat Options Oncol*. 2001; 2(4): 337-346.
7. Zarnegar R, Brunaud L, Clark OH. Multiple endocrine neoplasia type 1. *Curr Treat Options Oncol*. 2002; 3(4): 335-348.
8. Marini Francesca, Falchetti A, Del Monte Francesca, Sala Silvia Carbonell, Tognarini Isabella, Luzi E, Brandi Maria Luisa. Multiple endocrine neoplasia type 2. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2006; 1: 45-48.
9. Carlig T. Multiple endocrine neoplasia syndrome: genetic basis for clinical management. *Curr Opin Oncol*. 2005; 17(1): 7-12.
10. Santoro M, Melillo RM, Carlomagno F, Vecchio G, Fusco A. Minireview RET:normal and abnormal functions. *Endocrinology*. 2004; 145: 5448-5545.