

## **Relato De Caso: Síndrome De Sipple (Neoplasia Endócrina Múltipla -2a)**

*Eliane Cavalari<sup>1</sup>, Elenice Stroparo<sup>2</sup>*

### **Resumo**

A Neoplasia Endócrina Múltipla (NEM 2A) ou Síndrome de Sipple é raríssima, razão pela qual há dificuldade em obter estudos publicados. É uma patologia de origem hereditária e silenciosa, pouco observada em estágios incipientes. Os pacientes que apresentam esta doença tem seu diagnóstico realizado clinicamente devido à sintomatologia ou por possuírem familiares de primeiro grau com diagnóstico positivo (GUIMARÃES, 2007). O objetivo foi fazer uma revisão literária sobre a síndrome de Sipple, e relatar um caso de um paciente jovem diagnosticado em um Hospital de Curitiba – em 1985, com histórico familiar. Porém, devido aos custos elevados e pouco conhecimento para os testes de DNA, o diagnóstico foi confirmado apenas 15 anos após através de dosagens séricas e exames de imagem, juntamente com o teste de DNA. Para o estudo houve revisão de prontuário e pesquisa bibliográfica nas bases de dados MEDLINE, LILACS, SciELO e MD Consult. Com o desenvolvimento do trabalho foi percebido que, devido à sintomatologia inespecífica da doença, o seu diagnóstico é tardio. Entretanto, o avanço nas tecnologias em exames genéticos tem auxiliado muito em descobertas de casos em fases iniciais e tratamentos eficazes.

Palavras-chave: Câncer Medular da Tireoide (CMT). Neoplasia endócrina. Feocromocitoma. Gene RET. NEM 2.

### **Abstract**

Endocrine Neoplasia Multiple (MEN 2A) or Sipple syndrome and rare, which is why it is difficult to get published studies. It is a condition of hereditary origin, silent, little seen in incipient stages. Patients who have this disease have their diagnosis made clinically because of symptoms or because they have first - degree relatives diagnosed positive (GUIMARÃES, 2007). The objective was to review the literature on the Sipple syndrome, and report a case of a young patient diagnosed in a hospital in Curitiba – in 1985, with a family history. However, due to high costs and little knowledge to DNA tests, the diagnosis was confirmed only after 15 years through serum measurements and imaging, along with DNA testing. For the study there was a review of medical records and bibliographic research in databases MEDLINE, LILACS, SciELO and MD Consult. With the development of this research was realized that due to non-specific symptoms of the disease, its diagnosis is delayed. However, the advancement in technologies for genetic testing has helped a lot in cases of findings in early stages and effective treatments.

Keywords: CMT. Endocrine Neoplasia. Pheochromocytoma. RET gene. MEN 2A.

### **Introdução**

Há dificuldade de encontrar estudos publicados sobre Neoplasia Endócrina Múltipla Tipo 02 – A, também denominada Síndrome de Sipple. Esta síndrome tem origem hereditária e afeta tanto homens como mulheres. Muitos pacientes são assintomáticos e descobrem a doença através de exames genéticos, os quais são indicados devido aos casos clínicos existentes na família e raramente por apresentarem sintomatologia. A indicação cirúrgica está relacionada com o grau de

<sup>1</sup> Biomédica, Universidade Tuiuti do Paraná, Curitiba - Paraná

<sup>2</sup> Farmacêutica Bioquímica, Profa. Dra. Adjunta do curso de Biomedicina da Universidade Tuiuti do Paraná (Curitiba, PR).

severidade da doença a qual pode ser diagnosticada de leve a severa. Quanto mais severa, mais precocemente é indicada a tireoidectomia e paratireoidectomia.

Os primeiros estudos para a identificação da mutação genética causadora do Câncer Medular da Tireoide (CMT) foram realizados em 1970 (MATHEW *et. al.*, 1987) e em 1993 o protooncogene *Ret* foi identificado como o gene causador desta neoplasia (MULLIGAN *et. al.*, 1993).

## Objetivos

O objetivo deste relato de caso é apresentar o diagnóstico do câncer medular da tireoide realizado em um paciente jovem com histórico familiar, demonstrando a necessidade de investigação genética adicional (estudo genético de NEM – 2A).

## Materiais e Métodos

Em um primeiro momento, foi realizada revisão de prontuário do paciente, o qual foi resgatado no Serviço de atendimento do Hospital de Clínicas, onde realizou diagnóstico e permanece em acompanhamento.

O uso de artigos científicos com pesquisa em bases de dados e revistas foi realizado para comparação entre dados já conhecidos, sintomas e diagnóstico apresentado pelo paciente.

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética da Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUC/PR, de acordo com a CAAE: 50130515.4.0000.0100.

## Resultados e Discussão

As neoplasias endócrinas múltiplas são um grupo de doenças familiares geneticamente distintas, caracterizadas por hiperplasias e formação de tumores em diversas glândulas endócrinas. Muitos pacientes são assintomáticos e descobrem a doença através de exames de rastreamento genético, avaliando o histórico familiar (NOSÉ, 2011), ou com o aparecimento de hiperplasia da célula C, células parafoliculares da tireoide (BARRIL e TAJARA, 1999).

Dentre as doenças que acometem a tireoide, o câncer representa 10% sendo que deste total, 75% ocorrem de maneira esporádica (SANTOS *et al.*, 2006). Deste percentual, entre 5 a 10% são de origem maligna. A presença de algumas características podem diferenciar os nódulos benignos dos malignos, como microcalcificações, ecogenicidade e tipos de contornos os quais podem ser regulares e irregulares, bem como os tipos de conteúdo, que podem ser sólidos, mistos ou líquidos (CAMARGO e TOMIMORI, 2007).

A neoplasia medular da tireoide pode estar associada a síndromes hereditárias (LEITE *et al.*, 2014) e pode ser classificada de acordo com a tabela 01.

TABELA 01 – Classificação da Síndrome de Sipple e suas Manifestações Clínicas

Síndrome	Subclassificação	Manifestações clínicas
NEM-1		Tumor na paratireoide, pâncreas e hipófise anterior
NEM-2	2A	2A-1: Tríade da característica 2A-2: Feocromocitoma 2A-3: Hiperparatireoidismo
	2B	CMT agressivo, feocromocitoma e neuromas mucosos
	CMTF	CMT Sem outras doenças associadas

Fonte: MISE *et. al.*, 2006; GUIMARÃES, 2007.

Com relação à patogênese dos carcinomas, destacam-se as translocações e inversões, as quais causam a recombinação do protooncogene *RET* com genes heterólogos, originando o gene quimérico *RET/PCT* (MACIEL *et. al.*, 2005). A presença da mutação do gene ocasiona a perda de sua função e de sua relação com o desenvolvimento do sistema nervoso entérico em algumas das formas de mutação, além de exercer participação no processo de tumorigênese (BARRIL e TAJARA, 1999).

O gene *RET* é o receptor dos fatores de crescimento pertencentes à família dos fatores neurotróficos GDNF - *Glial cell-derived neurotropic growth factor*. Ele está envolvido na regulação, sobrevivência, diferenciação e migração das células derivadas da crista neural (MACIEL, 2002).

O gene *RET* é dividido em 03 regiões denominadas domínio extracelular, um domínio transmembranoso e domínio intramembranoso o qual apresenta a tirosina quinase - TK (Figura 1). Os complexos ligante-receptores interagem com o RET e induzem a dimerização, com a consequente ativação da quinase, auto-fosforilação e iniciação da transdução do sinal. Este processo promove, como mencionado, a sobrevivência neuronal, bem como a diferenciação e da migração das células da crista neural (SANTORO *et. al.*, 2002).

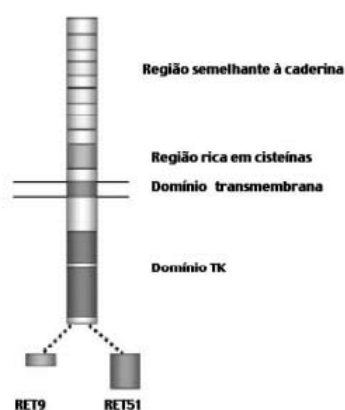


Figura 1: Regiões da proteína RET  
Fonte: Maciel, Kimura e Cerutti, 2005.

De origem hereditária, a síndrome apresenta genes autossômicos dominantes, localizados no cromossomo 10, conforme descrito por Guimarães (2005), e que são responsáveis por ativar o gene *RET* (Figura 2), também localizado no cromossomo 10 (PILLOT, *et. al.* 2005).

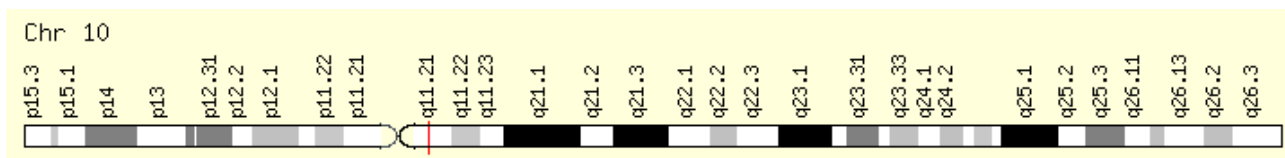


Figura 2: Localização do gene *RET*, no cromossomo 10

Fonte: <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=RET>, Acesso: 04/09/2015.

A neoplasia endócrina múltipla do tipo 02, descrita primeiramente por Sipple em 1959 (MAIA, JUNIOR e ARAÚJO, 2002), é caracterizada pela tríade de CMT, feocromocitoma e tumores da tireoide, porém o paciente pode apresentar um ou mais sintomas (MAIA, GROSS e PUÑALES, 2005). Afeta na mesma proporção homens e mulheres, e o maior índice de aparecimento de CMT é no final da adolescência, entre a fase jovem e adulta, aproximadamente aos 30 anos de idade (NOSÉ, 2011). A caracterização e identificação dos subtipos de NEM- 2 depende da característica clínica apresentada pelo paciente (JHIANG, 2000).

O diagnóstico inicial para NEM-2A ocorre com a presença de dois ou mais sintomas específicos da doença sendo eles CMT (a primeira manifestação da patologia), feocromocitoma ou hiperplasia de tireoide, em um paciente com histórico familiar ou não. Muitas das mutações ocorrem nos exons 10 e 11 do códon 634 (MOLINE e ENG, 2011).

As indicações para o estudo genético de NEM – 2A ocorre quando o paciente apresenta CMT, doença de Hirschsprung, feocromocitoma antes dos 18 anos, sinais ou sintomas sugestivos e tem familiares de primeiro grau com diagnóstico positivo. Neste caso, devem ser realizados estudos genéticos em todos os familiares (GUIMARÃES, 2007).

## Relato de Caso

Paciente JHK, sexo masculino, 35 anos, apresenta histórico familiar de câncer medular de tireoide associado ao feocromocitoma, com mutação do gene *RET*.

A investigação da doença teve início com o diagnóstico positivo para a doença de um irmão do pai do paciente em meados de 1983/84. Neste período, a tecnologia não era avançada e os exames de DNA além de caros eram coletados em São Paulo. De todos os sete familiares de primeiro grau que realizaram o exame, cinco confirmaram diagnóstico para a doença e foi então realizado o procedimento de tireoidectomia, com posterior realização de cirurgia para retirada da glândula supra-renal.

No caso do paciente, que na época relatava ter idade de 5 a 6 anos, foi realizado apenas acompanhamento.

Em pacientes com identificação da alteração genética, é recomendado realização da tireoidectomia profilática como prevenção (MOLINE E ENG, 2011). Quando diagnosticado precocemente com a mutação na sua forma mais agressiva, é indicado a tireoidectomia total com dissecação dos linfonodos e avaliação bioquímica para o hiperparatireoidismo e feocromocitoma, que geralmente estão associados (MAIA, GROSS e PUNÁLES, 2005).

Pacientes que apresentam a neoplasia tem endocrinopatias associadas como câncer medular de tireoide, feocromocitoma e adenoma hipofisário (PILLOT, *et. al.* 2005) e contam com uma expectativa de vida estipulada em 50 anos (MAIA, JUNIOR e ARAÚJO, 2002).

Realizada ecografia abdominal, na qual foi detectada a presença de um pequeno cisto peripiélico (cisto localizado próximo à pelve renal) no 1/3 médio do rim esquerdo, com tamanho aproximado de 0,7 cm. Entretanto, o mesmo foi avaliado juntamente com os demais órgãos e apresentou-se dentro dos limites da normalidade. No mesmo dia, foi realizada também uma ecografia de tireoide, que apresentou nódulo hipoecoico (cisto simples) na porção média do lobo tireoidiano esquerdo de natureza indeterminada.

Em biópsia aspirativa realizada no material resultante de tireoidectomia total, o diagnóstico apresentado foi hiperplasia de células C multifocal, correspondendo ao carcinoma medular precoce, conforme prontuário do paciente.

O diagnóstico para hiperparatireoidismo é realizado precocemente em portadores assintomáticos e afeta de três a quatro glândulas paratireoides. A dosagem de cálcio sérico e hormônios da paratireoide são essenciais. Neste contexto avaliam-se as paratireoides visando identificar a possibilidade de uma ou mais estarem afetadas, para posterior abordagem cirúrgica. Quando afetadas, a paratireoidectomia total com autotransplante geralmente é indicada e a paratireoide é implantada no braço do paciente (GUIMARÃES, 2007).

Durante realização de tomografia computadorizada de abdômen para acompanhamento da patologia, as imagens avaliadas diagnosticaram exame dentro dos limites da normalidade.

Após cinco anos foi realizada nova tomografia computadorizada de abdômen, que mostrou presença de nódulo na glândula adrenal direita indicando a possibilidade de feocromocitoma. Devido ao nódulo adrenal direito, o paciente foi submetido a adrenalectomia e em avaliação anatomopatológico foi confirmado o diagnóstico.

Devido a diagnóstico positivo para feocromocitoma em associação com o hiperparatireoidismo, o paciente foi submetido a paratireoidectomia total com autotransplante de paratireoide em antebraço.

Em associação com o Feocromocitoma (tumor raro nas adrenais), podendo ser unilateral ou bilateral, que representa a maioria dos casos é recomendado a adrenalectomia bilateral e quando relacionado com o hiperparatireoidismo não existem indicações do melhor procedimento, o que é realizado frequentemente é a paratireoidectomia total com autotransplante preservando as glândulas *in situ* ou a ressecção de uma das paratireoides (MAIA, GROSS e PUÑALES, 2005). Exames bioquímicos apresentam altas concentrações de catecolaminas e metabolitos no plasma

ou urina, podendo ser observado um aumento na produção de norepinefrina e adrenalina. Quando encontradas tais alterações é realizado exames de imagem como ressonância magnética, tomografia computadorizada para confirmação do diagnóstico. Em casos positivos é realizado a adrenalectomia antes da tireoidectomia, porque em um caso de CMT onde não foi identificado o feocromocitoma o paciente pode ir a óbito devido à crise hipertensiva vascular durante o perioperatório (MOLINE e ENG, 2011).

Os genes mutados *RET* possuem resistência a apoptose celular e, portanto a quimioterapia não é indicada como tratamento (MISE *et. al.*, 2006).

O tratamento não apresenta resultados satisfatórios. O uso de radiofármacos tem efeitos limitados, porém são utilizados com o objetivo de reduzir os níveis de calcitonina. Os anticorpos monoclonais anti-antígeno carcinoembrionário são os mais utilizados para o tratamento do CMT (MAIA, GROSS e PUÑALES, 2005).

O uso de genes supressores tumorais, genes que ativam drogas para formas tóxicas (genes suicidas), genes que aumentam a resposta imunológica contra o câncer e terapias combinadas tem sido utilizadas com o objetivo de diminuição do efeito tumorigênico, crescimento celular e ativação do *RET* (BARZON, *et.al*, 2000).

Paciente realiza acompanhamento no Hospital de Clínicas, faz exames bioquímicos e hormonais periodicamente a fim de acompanhamento da evolução e prognóstico da patologia com equipe médica formada por endocrinologistas, geneticista e clínico geral. Apresenta-se disposto, assintomático e com níveis séricos normais. O mesmo possui dois filhos, ambos do sexo masculino, com idade inferior a 10 anos, também portadores da mutação.

## Considerações Finais

Com o avanço da tecnologia e da medicina ficou mais fácil rastrear mutações genéticas, identificar pacientes portadores da patologia melhorando o tratamento e diminuindo a taxa de mortalidade.

É necessária ainda a descoberta de medicamentos de uso limitado que sejam capazes de eliminar a atuação cirúrgica ou como auxílio para correção e até descarte da mutação.

A publicação de estudos tem grande importância para que sejam conhecidas as alterações genéticas, tratamentos e que possam auxiliar no diagnóstico precoce da patologia melhorando a qualidade de vida de outros pacientes portadores.

## Referências

BARRIL, Nilce; TAJARA, Eloiza H. Aspectos Moleculares do Câncer Tiroideano. *Arq. Bras Endocrinol Metab.* n. 05, vol 43, p.313-324, 1999.

BARZON, Luisa; BONAGURO, Roberta; PALUA, Giorgio e BOSCARO, Marco. New perspectives for gene therapy in endocrinology. *European Journal of Endocrinology.* vol. 143, p. 447 a 466, 2000.

CAMARGO, Rosalinda Y. A de; TOMIMORI, Eduardo Kiyoshi. Uso da ultrassonografia no diagnóstico e seguimento do carcinoma bem diferenciado da tireoide. *Arquivo Brasileiro de Endocrinologia Metab.* N.05, vol.51, p.783-792, 2007.

CHABRE O., LABAT F., PINEL N., BERTHOD F., TAREL V., BACHELOT I. Cutaneous Lesion Associated With Multiple Endocrine Neoplasia Type 2A: Lichen Amyloidosis or Notalgia Paresthetica?. *Henry Ford Hosp. Med. J.* p. 40(3-4):245-8, 1992.

GUIMARÃES, Joana. Neoplasias Endócrinas Múltiplas. *Acta Med. Port.* Vol. 20, p.65 a 72, 2007.

JHIANG, Sissy M. The RET proto-oncogene in human cancers. *Nature Oncogene*, Vol. 19, p. 5590-5597, 2000.

LEITE, Tiago; PIMENTA, Tiago, GOMES, Antônio Taveira. Formas familiares de carcinoma não medular da tireoide. *Revista Port. Endocrinol. Diabetes Metab.* Vol. 9(2), p.106-110, 2014.

MACIEL, Rui M.B. Tumorigênese Molecular Tiroideano: Implicações para a prática Médica. *Arquivo Brasileiro Endocrinol. Metab.* N.04, vol. 46, p.381-390, 2002.

MACIEL, Rui M.B; KIMURA, Edna T.; CERUTTI, Janete M. Patogênese dos Tumores Diferenciados da Tireoide (Papilífero e folicular). *Arquivo Brasileiro Endocrinol Metab.* N.05, vol 49, p.691-700, 2005.

MAIA, Ana Luiza; GROSS, Jorge Luiz; PUÑALES, Marcia Khaled. Neoplasia Endócrina Múltipla Tipo 2. *Arquivo Brasileiro Endocrinol Metab.* N.05, Vol 49, p.725-734, 2005.

MAIA, Frederico F.R; JÚNIOR, Hamilton J.; ARAÚJO, Levimar R. Neoplasia Endócrina Múltipla Tipo 2 – Manejo Diagnóstico e Terapêutico. *Arquivo Brasileiro Endocrinol Metab.* N.05, vol 46, p.606-610, 2002.

MATHEW CG, CHIN KS, EASTON DF, THORPE K, CARTER C, LION GI, et al. A linked genetic marker for multiple endocrine neoplasia type 2a on chromosome 10. *Nature* 1987;328:527-8.

MEYER, Erika L. Souza; WAGNER, Márcia S.; MAIA, Ana Luiza. Expressão das Iodotironinas Desiodases nas Neoplasias Tireoidianas. *Arquivo Brasileiro Endocrinol Metab.*, N. 05, Vol 51, p. 690-700, 2007.

MISE, N.; DROSTEN, M.; RACEK, T.; TANNAPFEL, A.; PUTZER, BM. Evaluation of Potential Mechanisms Underlying Genotype – phenotype Correlations in multiple endocrine neoplasia type 2. *Nature Publishing group.* Vol. 25, p. 6837 - 6647, 2006.

MOLINE, Jessica; ENG, Charis. Endocrine Neoplasia Multiple type 2: an overview. *Genetics in Medicine*, Vol. 13, p. 755-762, 2011.

MULLIGAN LM, GARDENER E, SMITH BA, MATHEW CG, PONDER BA. Genetic events in tumor initiation and progression in multiple endocrine neoplasia type 2. *Genes Chromosome Cancer* 1993;6:166-77.

NOSÉ, Vânia. Familiar Thyroid Cancer: a review. *Modern Pathology.* vol 24, p. s19 –s33, 2011.

PILLOT, Giancarlo; CHANTLER, Marcia L.; MAGIERA, Holly M.; PELES, Shachar; UY, Geoffrey; FRIEDMAN, Judah D.; CIORBA, Matthew. *Hematologia e Oncologia.* Rio de Janeiro: Ed. Guanabara, p.119 ;187-195:2005.

SANTORO M, MELILLO RM, CARLOMAGNO F, FUSCO A, VECCHIO G. Molecular mechanisms of RET activation in human cancer. *Ann NY Acad Sci* 2002;963:116-21.

SANTOS, Marcelo A.C.G; NUNES, Adriana Bezerra; ABELIN, Neusa; EZABELLA, Marilza C.L.; TOLEDO, Rodrigo de Almeida; JUNIOR, Delmar Lourenço; HAYASHIDA, Cesar Yoiti; FONSECA, Ivone Izabel M.; TOLEDO, Sérgio P. de Almeida. Rastreamento Gênico da Neoplasia Endócrina Múltipla Tipo 2: Experiência da Unidade de Endocrinologia Genética da USP. *Arquivo Brasileiro Endocrinol Metab.* N. 01, Vol 50. p. 7-16, 2006.