

## Neoplasia endocrina múltiple tipo 2B

Juan Antonio Pérez P, Enrique Henning L y Jean Michel Butte B\*.

### RESUMEN

*La neoplasia endocrina múltiple tipo 2B es un síndrome poco frecuente caracterizado por cáncer medular de tiroides, feocromocitoma, hábito marfanoide, neuromas mucosos y otras manifestaciones menos comunes. Habitualmente se presenta asociado a grupos familiares y tiene mal pronóstico, sobre todo cuando el diagnóstico se realiza en forma tardía. Generalmente el pronóstico guarda estrecha relación con la evolución del carcinoma medular de tiroides, el cual puede causar la muerte. Se presenta un caso esporádico de neoplasia endocrina múltiple tipo 2B, en un hombre de 30 años que se manifestó por carcinoma medular de tiroides, hábito marfanoide y neuromas múltiples de la lengua y de la mucosa vestibular. El carcinoma medular de tiroides fue tratado mediante tiroidectomía total más disección radical modificada bilateral de cuello. (**Palabras claves/Key words:** Neoplasia endocrina múltiple/Multiple endocrine neoplasia; Carcinoma medular de tiroides/Medullary thyroid carcinoma; Hábito marfanoide/Marfanoid habitus).*

### INTRODUCCIÓN

La neoplasia endocrina múltiple (NEM) es un desorden neoplásico que afecta a varios órganos endocrinos. Se divide en tres categorías: NEM tipo 1, tipo 2A y tipo 2B. La NEM tipo 2B se caracteriza por manifestaciones endocrinas como carcinoma medular de tiroides (CMT), feocromocitoma<sup>1</sup>, ocasionalmente hiperparatiroidismo, y extraendocrinos como hábito marfanoide<sup>1-3</sup>, neuromas mucosos en lengua, labios y otros sitios<sup>4</sup> secundarios a ganglioneuromatosis generalizada<sup>2</sup> y anomalías esqueléticas y dentales<sup>1</sup>.

Generalmente el diagnóstico de la NEM tipo 2B es clínico, a consecuencia de la aparición de un CMT, que es la primera neoplasia en desarrollarse<sup>5,6</sup> y a cuya identificación contribuye la determinación de niveles de tirocalcitonina basal y/o post estimulación con pentagastrina o calcio<sup>5,7,9</sup>.

La segunda neoplasia en aparecer es el feocromocitoma, cuya manifestación clínica más frecuente es la hipertensión arterial y puede

diagnosticarse midiendo los niveles de catecolaminas urinarios en 24 horas<sup>8</sup>.

El tratamiento del CMT es quirúrgico, mediante tiroidectomía total más disección nodal<sup>1,5</sup>, pudiéndose complementar la cirugía con radioterapia, si bien se ha comunicado que esta última no modificaría la evolución ni la sobrevivencia de la enfermedad<sup>8</sup>. En el caso de presentarse feocromocitoma se debe extirpar las glándulas suprarrenales comprometidas<sup>1,3,8</sup>.

El seguimiento del CMT se realiza a través del control clínico y la medición de niveles plasmáticos de calcitonina basales y/o post estimulación<sup>5,7-9</sup>.

El pronóstico del NEM tipo 2B habitualmente es sombrío debido al genio biológico agresivo del carcinoma tiroideo medular, lo cual impone la necesidad de un diagnóstico precoz utilizando estudios genéticos<sup>5,7,8</sup> que permitan un diagnóstico temprano en las personas de riesgo.

Comunicamos el caso clínico de un paciente portador de un síndrome de NEM tipo 2B esporádico que atendimos en nuestro hospital

y se comentan algunos aspectos de interés de esta infrecuente patología.

### CASO CLÍNICO

Hombre de 30 años, domiciliado en Piquiñe (Lanco), sin actividad, con antecedente de retardo mental leve secundario a meningitis. Consultó en septiembre del 2000 en el Hospital de Lanco por haber presentado lipotimia. En el examen destacó un bocio multinodular y linfadenopatías cervicales bilaterales, siendo derivado al Hospital de Valdivia por sospecha de neoplasia tiroidea, al cual acudió el 11/12/2000. En dicho centro, relató que el aumento de volumen tiroideo lo presentaba desde aproximadamente 2 años, con crecimiento progresivo e indoloro, sin dificultad respiratoria,



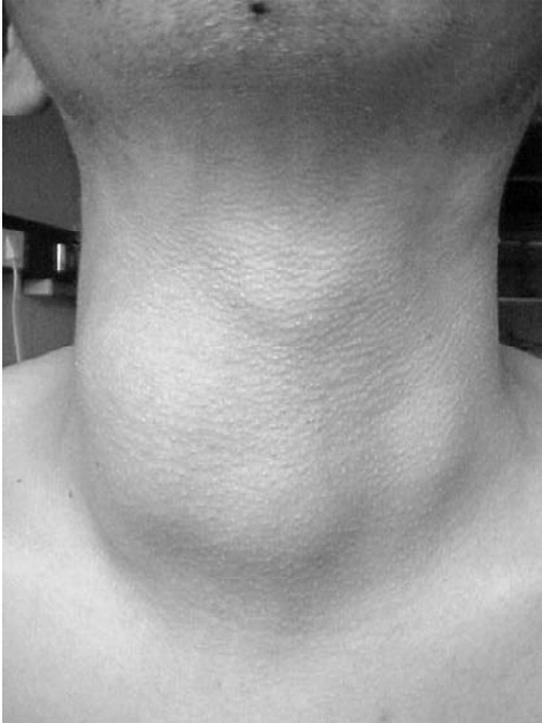
**FIGURA 1.** Paciente con manifestaciones de hábito marfanoide.

odinofagia, ni alteración de la voz. Además señaló no haber presentado nueva lipotimia. Refirió ser hijo único y no tener antecedentes familiares de neoplasias tiroideas.

Al examen físico destacó un paciente delgado con hábito marfanoide (Figura 1), con labios gruesos, lengua y vestibulo con múltiples nódulos pequeños (Figura 2), pulso 88x', presión arterial 110/70 mm Hg, peso 53 kg, talla 1.59 m. En cuello se constató aumento de volumen tiroideo multinodular (Figura 3), mayor a derecha, de contornos lisos, indoloro y duro; además adenopatías bilaterales supraclaviculares y de tercio inferior de cadena yugulocarotídea, duras, móviles e indoloros. Extremidades largas y delgadas. Se planteó el diagnóstico de cáncer de tiroides con metástasis nodales. El estudio de laboratorio mostró hemograma y perfil bioquímico normales. Los niveles hormonales fueron  $T_3$  1,16 ng/ml,  $T_4$  8.57  $\mu$ g/dl y TSH 3.56  $\mu$ IU/ml. Radiografía de tórax normal. TAC de cuello reveló masa de gran tamaño que compromete glándula tiroides de predominio derecho, ligeramente calcificada, que se extiende hasta el mediastino superior, con adenopatías múltiples en las cadenas laterales, desplazando la tráquea hacia la izquierda (Figura 4). El estudio citológico fue positivo para células neoplásicas, sin poder identificar el tipo histológico.



**FIGURA 2.** Neuromas múltiples de la lengua.



**FIGURA 3.** Aspecto del cuello.



**FIGURA 4.** Tomografía axial computada de cuello.

El 18/12/2000 se realizó tiroidectomía total más disección nodal radical modificada bilateral de cuello, incluyendo el compartimiento central. Se encontró un tumor tiroideo que reemplazaba en su totalidad a la glándula, de consistencia dura, midiendo el lóbulo derecho 12 x 8 x 6 cm y el izquierdo 5 x 3 x 3 cm. Ambas cadenas yugulocarótideas, región pretraqueal y huecos

supraclaviculares presentaban linfadenopatías de aspecto metastásico con mayor compromiso a izquierda y en las cadenas de los nervios recurrentes se ubicaron múltiples linfonodos duros. El estudio anatomopatológico del espécimen operatorio mostró glándula tiroidea que pesó 140 g, con superficie mamelonada, algo irregular y con vasos prominentes. El lóbulo derecho midió 12,5 x 8 x 6 cm y el izquierdo 5 x 3 x 3,5 cm. Al corte se comprobó total reemplazo del parénquima tiroideo normal por una neoplasia de consistencia firme y coloración gris amarillenta y márgenes netos. En el examen histológico se observó una neoplasia de crecimiento difuso, trabecular y lobular; con células redondeadas de tamaño mediano o pequeño, también se apreciaron células poligonales y fusiformes y extensas áreas de material amorfo eosinófilo (rojo de Congo positivo) en el espesor del tumor. Se concluyó cáncer de tiroides de tipo medular, cuyo volumen comprometía todo el parénquima tiroideo, no sobrepasando la cápsula. El estudio nodal cervical mostró en el contenido de la disección del hemicuello izquierdo 24 linfoganglios con metástasis focales o masivas de carcinoma medular, en el hemicuello derecho se encontraron 41 linfoganglios, 30 de los cuales presentaban metástasis masivas y en el compartimiento central se ubicaron 12 linfonodos con metástasis masivas y un trozo de remanente tímico.

Con estos hallazgos se formuló el diagnóstico de neoplasia endocrina múltiple tipo 2B.

La medición de catecolaminas urinarias de 24 h mostró una concentración de adrenalina de 18 mg/24 h y de noradrenalina de 53,6 mg/24 h, con un valor total de 74,3 mg/24 h, lo cual está dentro de rangos normales.

El postoperatorio fue satisfactorio, salvo una hipocalcemia de 5,9 mg/dl que se manifestó al tercer día, que se manejó con gluconato de calcio oral y vitamina D, siendo dado de alta el 29/12/2000. El paciente no aceptó recibir radioterapia postoperatoria. El último control del 28 de junio de 2001 mostró un paciente asintomático, sin recidiva local ni evidencia de metástasis nodales ni sistémicas.

## COMENTARIO

En 1952 De Courcy y De Courcy informaron que un alto porcentaje de pacientes con feocromocitoma tenían coexistencia con bocio difuso o nodular, o carcinoma de tiroides<sup>10</sup>.

Sipple, el año 1961 publicó 5 casos de feocromocitoma asociado a CMT<sup>1,2,10</sup>, siendo este último descrito por primera vez al año 1959 por Hazard<sup>7,11</sup>. Gorlin en 1968 publicó por primera vez la asociación entre CMT, feocromocitoma y neuromas mucosos<sup>11</sup>.

Durante los años siguientes Williams y Steiner, en forma separada, describieron un síndrome caracterizado por CMT, feocromocitoma bilateral e hiperparatiroidismo, el cual se denominó Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 2. En la década del 70 se describió una serie de manifestaciones extraendocrinas asociadas a este síndrome, por lo que se dividió en tipo A y B<sup>1</sup>.

La NEM tipo 2B o síndrome de Gorlin<sup>2,11</sup>, en un 50% se presenta en forma autosómica dominante, con penetrancia incompleta<sup>3,4,6,7,12</sup>. El otro 50% es de presentación esporádica<sup>13</sup>.

En nuestro caso no existía historia familiar por lo que se consideró como esporádico.

El estudio genético de los linfocitos del 95% de los pacientes<sup>4</sup> revela mutación a nivel del codón 918 del exon 16 del protooncogen RET, cuyo locus genético se ubica en la región pericentromérica del cromosoma 10, en la parte proximal del brazo largo<sup>4-6,8,14</sup>, produciéndose un cambio de metionina por treonina<sup>4,6,12</sup>.

El gen RET codifica un receptor de tirosina – quinasa, quien juega un importante rol en la diferenciación normal y crecimiento de varios tipos celulares<sup>15</sup>. Este receptor se expresa embrionariamente en células de la cresta neural, que migran para dar origen a células neuroendocrinas secretoras de hormonas y a los ganglios simpáticos y parasimpáticos del sistema nervioso periférico<sup>1,7</sup>.

## COMPONENTES Y MANIFESTACIONES DE LA ENFERMEDAD

**1. Hábito marfanoide.** Se conoce con este nombre a las características físicas de los pacientes con NEM 2B que simulan un síndrome de Marfan<sup>7</sup>. Su cuerpo es alto y delgado, con extremidades superiores e inferiores largas, pudiendo haber laxitud de articulaciones y músculos hipotónicos<sup>1,7</sup>. Hay una desproporción entre los segmentos corporales superiores e inferiores<sup>7</sup>. Menos frecuentemente la fisonomía incluye aracnodactilia, y anomalías esqueléticas como xifoescoliosis dorsal, pectum excavatum, pie cabo y aumento del área del paladar<sup>1,7</sup>. En las NEM 2B no se ha

informado anomalías aórticas, luxación del cristalino, homocistenuria o anomalías de mucopolisacáridos, que sí están presentes en el síndrome de Marfan verdadero<sup>7</sup>.

**2. Carcinoma medular de tiroides.** Se origina en las células parafoliculares C de la glándula tiroides<sup>7</sup>, las que tienen una ontogenia ectodérmica de las células de la cresta neural<sup>12</sup>. Corresponde al 5% de todos los cánceres tiroideos, de los cuales el 80% son esporádicos y el 20% familiares. Estos últimos se pueden presentar como única entidad o formando parte de un síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2A ó 2B<sup>7</sup>.

La historia natural del CMT es variable puesto que su agresividad es diferente, dependiendo si se trata de un tumor esporádico o familiar, en los cuales varía según el síndrome al que pertenezca<sup>7</sup>. La progresión de CMT en NEM 2B es la más agresiva.

En el síndrome NEM 2B, el CMT se caracteriza por ser bilateral y multicéntrico<sup>1,7-9</sup>, pudiéndose manifestar durante las tres primeras décadas de la vida<sup>1,4,5,8,9</sup>, e incluso en la infancia<sup>5,7</sup>. Previo a la aparición de CMT, se desarrolla un cuadro clínico asintomático, en que existe hiperplasia de células C o carcinoma microscópico, que pueden estar presentes incluso al año de edad<sup>1,4,7,8</sup>.

Habitualmente el CMT no se diagnostica en etapa preinvasiva<sup>1</sup> y se asocia a metástasis a linfonodos regionales en un 45% al momento del diagnóstico<sup>5</sup> y en un 50% al momento de la primera cirugía<sup>1,7</sup>. Por vía hematógena puede metastatizar a vísceras como pulmón, huesos e hígado y cuando esto ocurre se presenta un síndrome de diarrea crónica, cuya causa no es clara, todo lo cual puede llevar al paciente a la muerte<sup>1,5,6</sup>. Cuando el CMT se asocia a NEM 2B la tasa de supervivencia es de 50% a 2 años<sup>7</sup>.

El estudio de CMT asociado a NEM 2B, se debe iniciar en forma temprana, idealmente antes de los 5 años de vida, ante un individuo que tenga antecedentes familiares<sup>7,8</sup>. En algunos centros se obtiene sangre del cordón umbilical para estudio de neonatos<sup>5</sup>.

Además de la medición de los niveles plasmáticos de calcitonina basales y/o post

estimulación<sup>5,7-9</sup>, en algunos centros se realiza un test de DNA para evaluar mutaciones en el protooncogen RET, lo que permite detectar portadores del gen antes de la demostración bioquímica o clínica<sup>5</sup>.

Tan pronto se hace el diagnóstico es mandatoria la tiroidectomía total<sup>1,5</sup>. Esta cirugía debe ser precoz e incluso se plantea en forma profiláctica en la infancia, teniendo indicación cuando hay fenotipo característico, masa cervical palpable o niveles aumentados en calcitonina en plasma<sup>5</sup>. Previa a la operación se debe estudiar las glándulas suprarrenales, ya que si se demuestra un feocromocitoma, éste debe ser operado primero<sup>6</sup>.

Posterior a la primera cirugía puede quedar enfermedad residual o aparecer recurrencia hasta en un 83%<sup>9</sup>. Previa a plantear un rescate quirúrgico se aconseja evaluar los pacientes con TAC de tórax y cuello y laparoscopia diagnóstica para descartar metástasis hepáticas. Determinar la extensión de la invasión cervical y de la diseminación del tumor, puede seleccionar los pacientes que probablemente se beneficiarán con este tipo de cirugía. La radioterapia y la quimioterapia no son efectivas en la recurrencia<sup>9</sup>.

Un porcentaje importante de enfermos fallece por presentar recidiva central, que compromete tráquea y grandes vasos<sup>9</sup>.

3. **Feocromocitoma.** Alrededor de un 5% de los feocromocitomas se heredan como rasgo autosómico dominante, aislado o dentro de un síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2A ó 2B<sup>8</sup>. Cuando se asocia a NEM, se manifiesta en la segunda o tercera década de vida y frecuentemente es multicéntrico y bilateral<sup>16-18</sup>.

La manifestación clínica más frecuente es la hipertensión arterial, que es grave, maligna y casi siempre resistente al tratamiento con los fármacos convencionales<sup>8</sup>.

Cuando se asocia a NEM 2B produce sólo adrenalina, lo que a veces es la única manifestación<sup>8</sup>.

Posterior al diagnóstico se debe localizar el tumor, lo que habitualmente se realiza con TAC o RMN. Esto es importante previo a cirugía de tiroides o paratiroides, para evitar la aparición de shock durante éstas<sup>8</sup>.

El tratamiento es quirúrgico, previo a lo cual

se realiza bloqueo alfa y beta adrenérgico<sup>8</sup>. Existe controversia en la necesidad de reseca las 2 glándulas suprarrenales. En esto influye la posibilidad de malignización, que es mayor a 10%<sup>3,6,8,10</sup>, desarrollo tumoral en la glándula contralateral y la posibilidad de insuficiencia suprarrenal<sup>8</sup>.

El pronóstico generalmente es bueno con 95% de sobrevida a 5 años post cirugía y con menos de 10% de recidiva. Generalmente esto último ocurre en los de presentación maligna, que recidivan en el retroperitoneo y metastatizan a hueso y pulmones. Además son tumores resistentes a radioterapia<sup>8</sup>.

Posterior a la cirugía, se normalizan los niveles de catecolaminas y se supera la hipertensión en aproximadamente 75% de los casos<sup>8</sup>. El seguimiento se puede realizar con medición de catecolaminas en orina de 24 horas<sup>9</sup>.

4. **Neuromas mucosos.** Es el rasgo más característico de este síndrome, por lo que también se le conoce como síndrome de neuromas mucosos<sup>4</sup>. Casi todos los pacientes con NEM tipo 2B desarrollan neuromas mucosos múltiples, los cuales se ubican en la región centofacial<sup>7</sup>, principalmente en el tercio anterior de la lengua<sup>1,8,11</sup>, mucosa labial, cavidad oral, nasal, conjuntival, palpebral<sup>11</sup> y además en todo el tubo digestivo<sup>1,2,6,8,15,19,20</sup>. A menudo, son el primer rasgo clínico en aparecer y en casos severos pueden ser congénitos o presentarse durante el primer año de vida<sup>11</sup>. Histopatológicamente, los neuromas consisten en una proliferación encapsulada de nervio y fibras de colágeno y células paraneurales<sup>21</sup>. Son neuromas verdaderos, por lo cual deben diferenciarse de los neurofibromas, asociados a la neurofibromatosis<sup>8</sup>.

5. **Alteraciones gastrointestinales.** Son causadas por una ganglioneuromatosis difusa del tracto gastrointestinal<sup>19</sup>. Los ganglioneuromas gastrointestinales están presentes en el 30% de las NEM tipo 2B y aunque son más comunes en el intestino delgado y en el intestino grueso, también se presentan en otros sitios del tubo digestivo, en hígado, vesícula biliar y páncreas<sup>16,22</sup>. Los pacientes afectados cursan con proliferación del plexo mientérico, causada por hiperplasia del tejido nervioso,

incluyendo células ganglionares con sus células nerviosas y de Schwann<sup>1,19,20</sup>. Esta proliferación se asocia a fibrosis, permitiendo la fácil distensión abdominal<sup>1,19</sup>. Puede ocurrir localizada en una parte o en todo el tubo digestivo. Esta alteración se reporta en un 90% de los casos<sup>1,19</sup>.

Los síntomas más habituales son constipación crónica y/o diarrea<sup>1,19,20</sup>. Además se describe megacolon (31-66%), diverticulitis secundaria (6-14%) y disfagia en pequeño porcentaje<sup>19</sup>. Clínicamente se puede confundir con enfermedad de Hirschsprung<sup>1,15</sup>. El adulto puede llegar a la cirugía de urgencia, siendo la causa más común la enfermedad diverticular complicada con perforación y en niños la obstrucción intestinal<sup>19</sup>.

No está descrita una terapia médica específica de comprobada utilidad.

- 6. Manifestaciones oculares.** La incidencia de anormalidades oculares es difícil de estimar, puesto que habitualmente no se describen en el examen de pacientes con NEM 2B<sup>23</sup>. La manifestación más común es la prominencia de nervios corneales<sup>1,4,23</sup>. Otras características son aumento de volumen y eversión palpebral, desplazamiento del conducto lagrimal y de pestañas, neuromas subconjuntivales, disminución del lagrimeo y de la dilatación pupilar, aumento de la presión intraocular<sup>23</sup>, xeroftalmia y xerostomía<sup>1</sup>.

El diagnóstico de estas lesiones se podría realizar más precozmente si se realizaran más evaluaciones oculares en pacientes de riesgo<sup>23</sup>.

- 7. Hiperparatiroidismo.** Es raro que ocurra en NEM 2B, es más común en NEM 2A<sup>7,8</sup>. Se señala que el aumento de calcitonina produce hiperparatiroidismo, porque la

calcitonina disminuye los niveles de calcio<sup>7</sup>. Se presenta con mayor frecuencia como hiperplasia paratiroidea que como adenoma paratiroideo. En caso de hiperplasia el tratamiento es la paratiroidectomía subtotal, extirpando 3<sup>1/2</sup> glándulas y dejando el remanente en su lugar o como alternativa la paratiroidectomía total, con trasplante de parte de tejido paratiroideo insertado en el brazo no dominante o en el cuello<sup>6,8</sup>. La ventaja de este último procedimiento es la facilidad para extirpar el tejido paratiroideo remanente si reaparece hipercalcemia<sup>8</sup>. Cuando existe un adenoma se debe realizar su resección.

- 8. Otras características.** Neuropatía periférica, hiperhidrosis facial, atrofia testicular, anomalías y caries dentales extensas<sup>1</sup>. También pueden ocurrir trastornos psicológicos secundarios al tratamiento de CMT a corta edad, trauma por múltiples procedimientos, síntomas gastrointestinales persistentes y alteraciones esqueléticas<sup>1</sup>.

Considerando los aspectos comentados, se puede inferir que la NEM tipo 2B es una patología infrecuente y grave. La identificación de secuencias polimórficas de ADN estrechamente unidas al locus de la NEM tipo 2B ha permitido identificar a los portadores del gen con una seguridad entre un 90 a 99%<sup>8</sup>. Tal situación es importante, puesto que permite adelantarse al diagnóstico clínico en pacientes de riesgo, poder ofrecer un tratamiento temprano esencialmente del CMT y evitar así la muerte del paciente. Los estudios genéticos aún no están implementados en nuestro medio, mientras tanto nuestros esfuerzos están encaminados hacia un diagnóstico temprano del CMT y un seguimiento estricto de esta neoplasia maligna, ya que ésta es la patología que generalmente causa la muerte en el síndrome de NEM tipo 2B.

## REFERENCIAS

1. O'Riordain DS, O'Brien T, Crotty TB, *et al*: Multiple endocrine neoplasia type 2B: More than an endocrine disorder. *Surgery* 1995; 118: 936-42
2. Lawson ED, Brogdon BC, Warner B: Multiple endocrine neoplasia syndrome, type 2B. *AJR* 1998; 170: 1401-2
3. Modigliani E, Vasen HM, Raue K, *et al*: Pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2: European study. *J Intern Med* 1995; 238: 363-7
4. Dennehy PJ, Feldman GL, Kambouris M, *et al*: Relationship of familial prominent corneal nerves and lesions of the tongue resembling neuromas to multiple endocrine neoplasia type 2B. *Am J Ophthalmol* 1995; 120: 456-61
5. Skinner MA, DeBenedetti MK, Moley JF, Norton JA, Wells SA Jr: Medullary thyroid carcinoma in children with multiple endocrine neoplasia types 2A and 2B. *J Pediatric Surg* 1996; 31: 177-82
6. Heshmati HM, Hofbauer LC: Multiple endocrine neoplasia type 2: recent progress in diagnosis and management. *Eur J Endocrinol* 1997; 137: 572-8
7. Deftos L, Nolan J: Síndromes que incluyen múltiples glándulas endocrinas. En: Greenspan FS, Strewler GJ (eds), *Endocrinología Básica y Clínica*. México, El Manual Moderno, 1998: 861-78
8. Boyd A, Gagel R: Trastornos que afectan a sistemas endocrinos múltiples. En: Harrison (ed), *Principios de Medicina Interna*. Madrid, McGraw-Hill, 1994: 2364-71
9. Moley JF, DeBenedetti MK, Dilley WG, Tisell LE, Wells SA: Surgical management of patients with persistent or recurrent medullary thyroid cancer. *J Intern Med* 1998; 243: 521-6
10. Sipple JH: The association of pheochromocytoma with carcinoma of the thyroid gland. *Am J Med* 1961; 31: 163-6
11. Gorlin RJ, Sedano HO, Vickers RA, Cervenka J: Multiple mucosal neuromas, pheochromocytoma and medullary carcinoma of the thyroid: a syndrome. *Cancer* 1968; 22: 293-9.
12. Gordon CM, Majzoub JA, Marsh DJ, *et al*: Four cases of mucosal neuroma syndrome: Multiple endocrine neoplasm 2B or not 2B?. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 17-20
13. Khairi MRA, Dectar RN, Burzynski NJ, Johnston CC Jr: Mucosal neuroma, pheochromocytoma and medullary thyroid carcinoma: Multiple endocrine neoplasia type 3. *Medicine (Baltimore)* 1975; 54: 89-112
14. Fink A, Lapidot M, Spierer A: Ocular manifestations in multiple endocrine neoplasia type 2B. *Am J Ophthalmol* 1998; 126: 305-7
15. Romeo G, Ceccherini I, Celli J, *et al*: Association of multiple endocrine neoplasia type 2 and Hirschsprung disease. *J Intern Med* 1998; 243: 515-20
16. Gorlin RJ, Cohen MM, Levin LS: Hamartoneoplastic syndromes. In: *Syndromes of the Head and Neck*. New York, Oxford University Press, 1990: 385-92
17. Deftos LJ, Catherwood BD: Syndromes involving multiple endocrine glands. In: Greenspan FS (ed), *Basic and Clinical Endocrinology*. Norwalk Connecticut, Appleton and Lange, 1991: 727-31.
18. Block MA: Surgical treatment of medullary carcinoma of the thyroid. *Otolaryngol Clin North Am* 1990; 23: 453-73
19. Grobmyer SR, Guillem JG, O'Riordain DS, *et al*: Colonic manifestation of multiple endocrine neoplasia type 2B. Report of four cases. *Dis Colon Rectum* 1999; 42: 1216-9
20. Smith VV, Eng C, Milla PJ: Intestinal ganglioneuromatosis and multiple endocrine neoplasia type 2B: implications for treatment. *Gut* 1999; 45: 143-6
21. Lever WF, Schaumburg-Lever G: Tumors of neural tissue. In: *Histopathology of the skin*. Philadelphia, JB Lipincott, 1990: 744-5
22. Schenberg ME, Zajac JD, Lim-Tio S, *et al*: Multiple endocrine neoplasia syndrome-Type 2B. *Int J Oral Maxillofacial Surg* 1992; 21: 110-14
23. Yanoff M, Sharaby ML: Multiple endocrine neoplasia type 2B. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 228-9