

Mnohočetná endokrinní neoplazie typ 2 – syndrom MEN 2

Multiple Endocrine Neoplasia Type 2 Syndrome

Bendlová B.¹, Dvořáková Š.¹, Václavíková E.¹, Vlček P.²

¹Endokrinologický ústav, Oddělení klinické endokrinologie, Praha

²Klinika nukleární medicíny a endokrinologie, 2. LF UK a FN Motol, Praha

Recenze: Bartoš J., Bendová M., Brančíková D., Bravencová Z., Cahová S., Eckschlager T., Foretová L., Hajdúch M., Halámková J., Hořínová V., Hrabětová P., Holubec L., Kalábová R., Kiss I., Kleibl Z., Kohoutová M., Koudová M., Krutílková V., Křepelová A., Kubecová M., Melichar B., Minárik M., Musilová D., Mrázová I., Novotný J., Obermannová R., Ostřížková L., Palácová M., Petráková K., Plevová P., Pohleisch P., Puchmajerová A., Putzová M., Slavíček L., Šachlová M., Štekrová J., Vaňásek J., Vítek P., Zikán M., Zimovjanová M.

Zodpovědný gen: *RET* proto-onkogen (*RET* – chromozom 10q11.2, 21 exonů)

Typ dědičnosti: autozomálně dominantní (pravděpodobnost zárodečné mutace vzniklé *de novo* je < 5 % u MEN 2A a až 50 % u MEN 2B případů)

Pracoviště poskytující analýzu genu v ČR (pracovník odpovědný za analýzu genu):

1. Endokrinologický ústav, Praha (RNDr. Běla Bendlová, CSc., bbendlova@endo.cz) – mutační analýza genu *RET*

Pracoviště provádějící klinické vyšetření a dispenzarizaci pacientů s MTC a MEN 2 syndromem v ČR:

1. Klinika nukleární medicíny a endokrinologie 2. LF UK a FN Motol (doc. MUDr. Petr Vlček, CSc., petr.vlcek@fnmotol.cz)

Charakteristika syndromu

Mnohočetné endokrinní neoplazie (MEN) jsou onemocnění s familiárním výskytem, kdy dochází u pacienta k současnému či postupnému nádorovému postižení několika endokrinních žláz. MEN se vyskytuje vzácně (1:25 000 až 1:50 000). Onemocnění se dědí autozomálně dominantně, s vysokým stupněm penetrance genetické

vlohy, ale s variabilní expresivitou. MEN syndromy dělíme na:

- MEN 1, tzv. Wernerův syndrom, charakterizovaný primární hyperparatyreózou, nádory endokrinního pankreatu a nádory hypofýzy
- MEN 2, pro který je příznačný výskyt medulárního karcinomu štítné žlázy, který se kombinuje s feochromocytomem a/nebo primární hyperparatyreózou (syndrom MEN 2A) nebo v případě MEN 2B s feochromocytomem a řadou dalších lézí (neurinomy, ganglioneuromatóza v gastrointestinálním traktu, oční anomálie) a marfanoidním habitem s typickou symptomatologií

Medulární karcinom štítné žlázy a syndromy MEN 2

Medulární karcinom štítné žlázy (Medullar Thyroid Cancer – MTC) je nádor vycházející z parafolikulárních buněk (C-buněk, produkujících kalcitonin) štítné žlázy a představuje 4–10 % všech nádorů štítné žlázy. MTC se vyskytuje většinou ve sporadické formě (75 %), méně často ve formě familiární (25 %). Familiární forma se dědí autozomálně dominantně a má tři varianty: familiární MTC (FMTC), mnohočetná endokrinní neoplazie typu 2A (MEN 2A) a mnohočetná endokrinní neoplazie typu 2B (MEN 2B). U pacientů se sporadickým MTC se vy-

Výzkum je podporován grantem IGA MZ ČR NR/9165-3 a GA ČR 301/06/P425.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.



RNDr. Běla Bendlová, CSc.

Endokrinologický ústav

Národní 8

116 94 Praha 1

e-mail: bbendlova@endo.cz

skytuje pouze MTC bez dalších asociovaných lézí. K rozvoji onemocnění dochází typicky mezi 40. a 70. rokem života. FMTC je nejméně agresivní forma MTC, k plnému rozvoji onemocnění dochází mezi 45. a 55. rokem života, představuje 1–9 % všech MTC rodin. Dle přísnějších zahraničních kritérií je FMTC diagnostikováno v rodinách s nejméně čtyřmi případy MTC bez dalších asociovaných lézí. U nás zařazujeme mezi FMTC i rodiny se dvěma a více pacienty s MTC, které jsou jinde za-

řazovány jako potenciální MEN 2A či neklasifikované, tato terminologie však nebyla univerzálně akceptována. Syndrom MEN 2A zahrnuje 15–23 % všech MTC rodin. U více než 50 % pacientů se současně vyskytuje také feochromocytom a u 15–30 % primární hyperparatyreóza. Průměrný věk plného onemocnění je mezi 25. a 35. rokem života. MEN 2B je nejméně častá, ale zato agresivnější forma MTC (1 % všech MTC rodin). Vzhledem k typické symptomatologii (viz výše) je rozpoznání této formy MTC poměrně snadné, takže nemocní bývají diagnostikováni již v dětském věku a k plné manifestaci onemocnění dochází mezi 10. a 20. rokem života. U 50 % těchto pacientů se vyskytuje feochromocytom, vzácně hyperparatyreóza.

Klinický obraz

Medulární karcinom štítné žlázy bývá lokalizován obvykle ve středních a horních lalocích štítné žlázy, kde je fyziologicky nejvyšší koncentrace C-buněk. Často se zakládají časné metastázy do regionálních lymfatických uzlin. Vzdálené metastázy jsou nalézány především v játrech, plicích a kostech. V pokročilém stadiu mohou být přítomny neztížitelné průjmy. Typický je i výskyt onemocnění z časového hlediska: MEN 2A postihuje nemocné středního věku, zatímco MEN 2B bývá diagnostikován záhy již v dětském věku. Feochromocytom se manifestuje obvykle později než MTC (za 5–8 let).

Laboratorní vyšetření

MTC či hyperplazie C buněk je suspektní při zvýšených koncentracích kalcitoninu. U rodinných příslušníků v riziku se provádí prospektivní biochemický screening – pentagastrinový či kalciový test, kdy se měří hladina bazálního a stimulovaného kalcitoninu. Pokud se zvýší hladina stimulovaného kalcitoninu dvojnásobně až trojnásobně oproti bazální hladině či přesáhne 100 ng/l, je považován výsledek testu za pozitivní. Podobně jsou sledováni i pacienti po operaci pro možnou recidivu onemocnění. Hyperplazie C-buněk je diagnostikována histologicky. Přítomnost feochromocytomu je sledována měřením krevního tlaku a stanovením hladin plazmatických/močových katecholaminů či jejich metabolitů (tj. metanefrinů, adrenalinu, noradrenalinu, příp. kyseliny vanilmandlové). Při zvýšených hladinách či klinicky suspektním feochromocytomu se provádí abdominální magnetická rezonance, popř. počítačová tomografie, pro průkaz ektopické nádorové tkáně lze využít i scintigrafie ¹²³I- MIBG. Postižení příštítných tělísek je diagnostikováno stanovením hladin plazmatického kalcia, fosfátu a parathormonu. Ze zobrazovacích metod zde využíváme ultrasonografie, počítačové tomografie a dvofázové scintigrafie MIBI.

Při sledování osob v riziku jsou biochemické testy nahrazovány časným molekulárně genetickým vyšetřením mutací *RET* proto-onkogenu.

Genová podstata a korelace genotyp-fenotyp

Příčinou MTC i syndromů MEN 2 jsou aktivující bodové mutace *RET* proto-onkogenu. *RET* proto-onkogen kóduje transmembránový tyrozinkinázový receptor, který je důležitý při diferenciaci a vývoji tkání odvozených od neurální lišty. U sporadické formy se mutace vyskytují somaticky, tj. pouze v nádorové tkáni, u hereditárních forem se vyskytují mutace zárodečné. Rizikové exony pro vznik MTC: 10., 11., 13., 14., 15. a 16. (velmi vzácně 5. a 8.). Jednotlivé mutace v genu se liší svými projevy, tzn. svým fenotypovým dopadem a svou agresivitou. MEN 2B je spojován nejčastěji s mutacemi v 16. exonu (95 % pacientů s MEN 2B má mutaci Met918Thr. Pozn.: Tato mutace bývá hojně nalézána somaticky v nádorových tkáních u sporadických MTC), MEN 2A s mutacemi v 10. a 11. exonu (85 % rodin s MEN 2A má mutaci v kodonu 634) a FMTC a zdánlivě sporadický MTC s mutacemi v 10., 11., 13., 14. a 15. exonu.

Indikace k vyšetření genu *RET*

Všichni pacienti s patologicky ověřeným MTC (i sporadickým MTC) by měli být geneticky vyšetřeni na přítomnost zárodečné mutace *RET*. Cíleně pak i příbuzné osoby v riziku onemocnění. Screening *RET* proto-onkogenu by měl být proveden i u všech jedinců s průkazem feochromocytomu (může jít o první projev MEN 2A) a u pacientů s Hirschsprun-

govou chorobou, u kterých je zvýšené riziko MTC.

Odběru vzorku (periferní krve, či odoberované nádorové tkáně) by měla předcházet podrobná genetická konzultace a podepsání informovaného souhlasu s genetickým vyšetřením.

Prenatální diagnostika je možná.

Preimplantační diagnostika je možná v závažných případech ve vybraných pracovištích po konzultaci s klinickým genetikem.

Terapie a prevence

Primární léčbou MTC je totální tyreoidektomie (TTE). Bohužel u 50–80 % pacientů s dědičným MTC bývají prokazovány metastázy do spádových lymfatických uzlin již v době diagnózy. Prognóza dalšího průběhu onemocnění tak závisí na včasné diagnostice, vstupním nálezu podle TNM klasifikace, přítomnosti vzdálených metastáz (hlavně v plicích, játrech a kostech), na úspěšnosti, rozsahu a radikalitě primární operace, velikosti nádoru a věku pacienta. V neposlední řadě klíčovou roli pro prognózu hraje trvalá dispenzarizace s pravidelnými klinickými a laboratorními kontrolami, které by měly odhalit včas výskyt případných recidiv (až 10 %).

RET mutační analýza má velký diagnostický význam zejména pro rizikové osoby v presymptomatickém období, kdy je možné identifikovat časné stadium MTC, včas terapeuticky zasáhnout (profylaktická TTE, případně i s disekcí krčních lymfatických uzlin, kam nádor často již ve velmi raných stadiích karcinogeneze metastázuje), a předejít tak rozvoji onemocnění. Tím se velmi zvýší šance na vyléčení a značně se sníží morbidita a mortalita u tohoto onemocnění. O včasnosti zákroku rozhoduje typ nalezené zárodečné mutace. Zárodečné mutace jsou dle mezinárodního konsenzu rozděleny do tří skupin a současná doporučení jsou následující:

- skupina 3 – nejagresivnější mutace v 15. a 16. exonu (kodony 883, 918, 922), bývají příčinou MEN 2B – doporučeno provést TTE během prvních 6 měsíců života, nejlépe do 1 měsíce po narození
- skupina 2 – mutace v 10. a 11. exonu (kodony 609, 611, 618, 620, 630, 634),

bývají příčinou MEN 2A, případně FMTC – TTE provést do 5 let věku

- skupina 1 – nejméně agresivní mutace ve 13., 14., a 15. exonu (kodony 768, 790, 791, 804, 891) – TTE provést mezi 5. a 10. rokem života, dle některých autorů až při abnormálním výsledku stimulačního kalcitoninového testu

Prediktivní test lze tedy doporučit u příbuzných v riziku co nejdříve po narození v rodinách s detekovanou konkrétní mutací. Příbuzné, u nichž není přítomna v rodině detekovaná mutace, je možné vyloučit z dalšího biochemického a klinického sledování.

Genetický screening má však význam i u základních pacientů s diagnostikovaným nádorovým onemocněním, kdy lze podle identifikovaných mutací částečně odhadnout další progresi onemocnění: vývoj feochromocytomu či hyperparatyreózy.

Molekulárně genetický záchyt mutací u pacientů s MTC je velmi úspěšný (98 % u MEN 2B, 95 % u MEN 2A, 80–88 % u FMTC, až 10 % u sporadických MTC). Pokud se v rodině, kde je výskyt MTC či feochromocytomu minimálně u tří členů rodiny, nenaleznou žádná mutace v 6 základních rizikových exonech, přistupuje se v naší laboratoři ke screeningu ostatních exonů genu *RET*. Pouze u malého procenta MEN 2 rodin není popsán defekt sekvence *RET* proto-onkogenu.

Doporučení k dalšímu sledování

Pacienti by i po provedené TTE měli být nadále sledováni pro možnost rozvoje reziduálního či recidivujícího MTC, feochromocytomu, sledována a léčena by měla být i případná pooperační hypoparatyreóza u odoperovaných pacientů. Pacienti s mutací v kodonu 634 by měli být sledováni pro možnost případného rozvoje adenomu či hyperplazie příštítných tělísek (laboratorní vyšetření viz výše). Preventivní péče by měla být v rukou odborných endokrinologů a onkologů.

Literatura

1. Al-Ravi M, Wheeler MH. Medullary thyroid carcinoma – update and present management controversies. *Ann R Coll Engl* 2006; 88: 433–438.
2. Arighi E, Borrello MG, Sariola H. RET tyrosine kinase signaling in development and cancer. *Cytokine Growth Factor Rev* 2005; 16: 441–467.

3. Arighi E, Popsueva A, Degl'Innocenti D et al. Biological effects of the dual phenotypic Janus mutation of *ret* cosegregating with both multiple endocrine neoplasia type 2 and Hirschsprung's disease. *Mol Endocrinol* 2004; 18: 1004–1017.
4. Asai N, Jijiwa M, Enomoto A et al. RET receptor signaling: Dysfunction in thyroid cancer and Hirschsprung's disease. *Pathol Int* 2006; 56: 164–172.
5. Bendlová B, Dvořáková Š, Václavíková E et al. Nádory štítné žlázy a Hirschsprungova choroba: desetileté zkušenosti s molekulárně genetickou diagnostikou RET proto-onkogenu. *Vnitř Lék* 2006; 52(10): 609–617.
6. Bendlová B, Jindřichová Š, Vlček P. RET proto-onkogen v patogenezi nádorů štítné žlázy, syndromů MEN 2 a Hirschsprungovy choroby. *Česko-slovenská pediatrie* 2003; 58(6): 343–350.
7. Brandl 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.
8. Bugalho MJ, Domingues R, Sobrinho L. Molecular diagnosis of multiple endocrine neoplasia Type 2. *Expert Rev Mol Diagn* 2003; 3: 769–779.
9. Cohen MS, Moley JF. Surgical treatment of medullary thyroid carcinoma. *J Intern Med* 2003; 253: 616–626.
10. Da Silva AM, Maciel RM, Da Silva MR et al. A novel germ-line point mutation in RET exon 8 (Gly(553)Cys) in a large kindred with familial medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5438–5443.
11. de Groot JWB, Links TP, Plukker JTM et al. RET as a Diagnostic and Therapeutic Target in Sporadic and Hereditary endocrine tumors. *Endocrine Rev* 2006; 27: 535–560.
12. Donis-Keller H, Dou S, Ch D et al. Mutations in the RET proto-oncogene are associated with MEN 2A and FMTC. *Hum Mol Genet* 1993; 2: 851–856.
13. Dvorakova S, Dvorakova K, Malikova M et al. A novel Czech kindred with familial medullary thyroid carcinoma and Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg* 2005; 40: e1–6.
14. Dvorakova S, Vaclavikova E, Duskova J et al. Exon 5 of the RET proto-oncogene: a newly detected risk exon for familial medullary thyroid carcinoma, a novel germ-line mutation Gly321Arg. *J Endocrinol Invest* 2005; 28: 905–909.
15. Dvorakova S, Vaclavikova E, Duskova J et al. Exon 5 of the RET proto-oncogene – a newly detected risk exon for Familial Medullary Thyroid Carcinoma – a novel germ-line mutation Gly321Arg. *J Endocrinol Invest* 2005; 28(10): 905–909.
16. Dvorakova S, Vaclavikova E, Ryska A et al. Double germ-line mutations in the RET proto-oncogene in MEN 2A and MEN 2B kindreds. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006; 114: 192–196.
17. Dvorakova S, Vaclavikova E, Sykora V et al. New multiple somatic mutations in the RET proto-oncogene associated with a sporadic medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2006; 16(3): 311–316.
18. Dvorakova S, Vaclavikova E, Sykora V et al. Somatic Mutations in the RET proto-oncogene in Sporadic Medullary Thyroid Carcinomas. *Mol Cell Endocrinol* 2008; 284(1–2): 21–27.
19. Dvořáková Š, Dvořáková K, Malíková M et al. A Novel Czech Kindred With Familial Medullary Thyroid Carcinoma and Hirschsprung's Disease. *J Pediatr Surg* 2005; 40: E1–E6.
20. 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.
21. Eng C, Mulligan LM. Mutations of the RET proto-oncogene in the multiple endocrine neoplasia type 2 syndromes, related sporadic tumours, and Hirschsprung disease. *Hum Mutat* 1997; 9: 97–109.
22. Fitze G, Schierz M, Bredow J et al. Various penetrance of familial medullary thyroid carcinoma in patients with RET

- protooncogene codon 790/791 germline mutations. *Ann Surg* 2002; 236: 570–575.
23. Guyétant S, Bléchet C, Saint-Adré JP. C-cell hyperplasia. *Ann Endocrinol* 2006; 67: 190–197.
24. Hofstra RM, Landsvater RM, Ceccherini I et al. A mutation in the RET proto-oncogene associated with multiple endocrine neoplasia type 2B and sporadic medullary thyroid carcinoma. *Nature* 1994; 367: 375–376.
25. Holub V, Dvořáková Š, Václavíková E et al. Význam molekulárně genetického vyšetření u syndromu mnohočetné endokrinní neoplazie typu 2A na příkladu jedné rodiny o třech generacích. *Prakt Lék* 2007; 87(3): 157–159.
26. Ichihara M, Murakumo Y, Takahashi M. RET and neuroendocrine tumors. *Cancer Letters* 2004; 204: 197–211.
27. Jhiang SM. The RET proto-oncogene in human cancers. *Oncogene* 2000; 19: 5590–5597.
28. Jimenez C, Habra MA, Juany SC et al. Pheochromocytoma and medullary thyroid carcinoma: a new genotype-phenotype correlation of the RET protooncogene 891 germline mutation. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4142–4145.
29. Jindřichová Š, Kodet R, Krsková L et al. The newly detected mutations in the RET proto-oncogene in exon 16 as a cause of sporadic medullary thyroid carcinoma. *J Molecular Medicine* 2003; 81(12): 819–823.
30. Jindřichová Š, Včelák J, Vlček P et al. Screening of Six Risk Exons of the RET proto-oncogene in Families with Medullary Thyroid Carcinoma in the Czech Republic. *J Endocrinology* 2004; 183: 257–265.
31. Jindřichová Š, Vlček P, Bendlová B. Medulární karcinom štítné žlázy – molekulárně genetický screening. *Lékařské listy* 2006; 19: 9–11.
32. Jindřichová Š, Vlček P, Bendlová B. Genetické příčiny vzniku karcinomů štítné žlázy. *ČLČ* 2004; 10: 664–668.
33. Kahraman T, de Groot JW, Rouwe C et al. Acceptable age for prophylactic surgery in children with multiple endocrine neoplasia type 2a. *Eur J Surg Oncol* 2003; 29: 331–335.
34. Kouvaraki MA, Shapiro SE, Perrier ND et al. RET proto-oncogene: a review and update of genotype-phenotype correlations in hereditary medullary thyroid cancer and associated endocrine tumors. *Thyroid* 2005; 15: 531–544.
35. Lakhani VP, You YN, Wells SA. The multiple endocrine neoplasia syndromes. *Annu Rev Med* 2007; 58: 253–265.
36. Lips CJ, Hoppener JW, Van Nesselrooij BP et al. Counselling in multiple endocrine neoplasia syndromes: from individual experience to general guidelines. *J Intern Med* 2005; 257: 69–77.
37. Machens A, Dralle H. Multiple endocrine neoplasia type 2 and the RET protooncogene: From bedside to bench to bedside. *Mol Cell Endocrinol* 2006; 247: 34–40.
38. Machens A, Niccoli-Sire P, Hoegel J et al. Early malignant progression of hereditary Medullary Thyroid Cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 1517–1525.
39. Machens A, Ukkat J, Brauckhoff M et al. Advances in the management of hereditary medullary thyroid cancer. *J Intern Med* 2005; 257: 50–59.
40. Maruna P, Dušková J, Límanová Z et al. Mixed medullary and follicular cell carcinoma of the thyroid in 71-year-old man. A case report. *Med Sci Monit* 2007; 14(4): CS31–CS36.
41. 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.
42. Multiple Endocrine Neoplasia Type 2. Gene Reviews – NCBI Bookshelf. Dostupné z <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=men2>.
43. Neradilová M, Bendlová B, Němec J. Genetické endokrinopatie – medulární karcinom. *Lékařské Listy* 1997; 46(37): 13.
44. Neradilová M, Bendlová B. Medulární karcinom štítné žlázy – přehled 20letých zkušeností. *Diabetologie, metabolismus, endokrinologie, výživa* 2000; 2(3): 33–41.

45. Romeo G, Ceccherini I, Celli J et al. Association of multiple endocrine neoplasia type 2 and Hirschsprung disease. *J Intern Med* 1998; 243: 515–520.
46. Ryška A, Čáp J, Václavíková E et al. Paraganglioma-like medullary thyroid carcinoma: fine needle aspiration cytology features with histological correlation. *Cytopathology* 2008; 9 (Epub ahead of print).
47. Santoro M, Melillo RM, Carlomagno F et al. Minireview: RET: normal and abnormal functions. *Endocrinology* 2004; 145: 5448–5451.
48. Simon S, Pavel M, Hensen J et al. Multiple endocrine neoplasia 2A syndrome: Surgical management. *J Pediatr Surg* 2002; 37: 897–900.
49. Skinner MA, Moley JA, Dilley WG et al. Prophylactic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2A. *N Engl J Med* 2005; 353: 1105–1113.
50. Sýkorová V, Dvořáková Š, Kodetová D et al. Genetické příčiny vzniku papilárního karcinomu štítné žlázy. *DMEV* 2007; 10(1): 30–35.
51. Szinnai G, Meier C, Komminoth P et al. Review of multiple endocrine neoplasia type 2A in children: therapeutic results of early thyroidectomy and prognostic value of codon analysis. *Pediatrics* 2003; 111: E132–E139.
52. Škába R, Dvořáková Š, Václavíková E et al. The risk of medullary thyroid carcinoma in patients with Hirschsprung's disease. *Pediatr Surg Int* 2006; 22(12): 991–995.
53. Takahashi M, Iwashita T, Santoro M et al. Co-segregation of MEN2 and Hirschsprung's disease: the same mutation of RET with both gain and loss-of-function? *Hum Mutat* 1999; 13: 331–336.
54. Vlček P, Neumann J. Karcinom štítné žlázy. Pooperační sledování nemocných. 1. vyd. Praha: Maxdorf 2002: 220. ISBN: 80-85912-50-3.
55. Vlček P. Nádory štítné žlázy. In: Límanová Z. Štítná žláza. Trendy soudobé endokrinologie. Sv. 2. Praha: Galen 2006: 299–315.
56. Yip L, Cote GJ, Shapiro SE et al. Multiple endocrine neoplasia type 2: evaluation of the genotype-phenotype relationship. *Arch Surg* 2003; 138: 409–416.