

# Avaliação das alterações dermatológicas em pacientes portadores de neoplasia endócrina múltipla tipo 1

## Dermatological findings evaluation in patients with multiple endocrine neoplasia type 1

Karla Linhares Pinto<sup>1</sup>. Kayline de Souza Pereira Araujo<sup>2</sup>. Michele Renata de Souza<sup>3</sup>. José Wilson Accioly Filho<sup>4</sup>. Carine Mourão Melo<sup>5</sup>. Maria Elisabete Amaral de Moraes<sup>6,9</sup>. Manoel Ricardo Alves Martins<sup>7,9</sup>. Ana Rosa Pinto Quidute<sup>8,9</sup>.

1 Médica, Dermatologista, Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Ceará, Brasil. 2 Dermatologista, aluna pelo programa de pós-graduação em Farmacologia, Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Ceará, Brasil. 3 Endocrinologista, Mestre em Farmacologia, pesquisadora do Serviço de Endocrinologia e Diabetes (SED), Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC-UFC), Fortaleza, Ceará, Brasil. 4 Preceptor da residência médica em Dermatologia, Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC-UFC), Fortaleza, Ceará, Brasil. 5 Médica, residente do programa de Patologia, Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Ceará, Brasil. 6 Doutora em Farmacologia Clínica pela Universidade de Oxford, Inglaterra. Professora, Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Ceará, Brasil. 7 Professor, Departamento de Medicina Clínica, preceptor da residência em Endocrinologia do SED, Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC-UFC), Fortaleza, Ceará, Brasil. 8 Professora, Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Endocrinologista, preceptora da residência médica em Endocrinologia do SED, Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC-UFC), Fortaleza, Ceará, Brasil. 9 Pesquisadores do Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos (NPDM), Universidade Federal do Ceará (UFC). Fortaleza, Ceará, Brasil.

### RESUMO

**Objetivo:** o objetivo do estudo foi estabelecer a prevalência de lesões cutâneas em indivíduos com diagnóstico clínico de Neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (NEM 1). **Metodologia:** realizamos exame dermatológico em 38 indivíduos e biópsia cutânea quando necessária para o diagnóstico. **Resultados:** dos 38 pacientes avaliados, 28 (73,7%) apresentavam uma ou mais lesões cutâneas, de predomínio no tronco e a idade média foi de 40,5 ± 12,6 anos (19-65 anos), sendo 20 (75%) mulheres. 3 (10,7%) indivíduos apresentavam angiofibromas e colagenomas, 3 (10,7%) lipomas e colagenomas, 15 (53,6%) um ou mais colagenomas, 2 (7,1%) melanoses solares, 1 (3,6%) pólipos fibroepiteliais, 2 (7,1%) ceratoses actínicas, 1 (3,6%) dermatofibroma e 1 (3,6%) apresentava nevo melanocítico displásico. Quatorze lesões sugestivas de colagenoma e 3 de angiofibromas foram biopsiadas, sendo confirmadas por histopatológico em 12 (85,7%) e 3 (100%) dos casos, respectivamente. **Conclusão:** observamos predomínio de mulheres avaliadas, principalmente na quarta década de vida apresentando preponderantemente colagenomas múltiplos, preferencialmente no tronco. Em outras séries, ocorrem predomínio de angiofibromas. Esses achados podem favorecer a suspeita clínica de novos casos levando ao diagnóstico precoce da NEM 1.

**Palavras-chave:** Neoplasias endócrina múltipla tipo 1. Manifestações cutâneas. Angiofibroma. Lipoma.

### ABSTRACT

**Objective:** The aim was to establish the prevalence of cutaneous lesions in individuals with clinical diagnosis of Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN 1). **Methods:** It was carried out dermatological examination in 38 individuals and skin biopsy when necessary for the diagnosis. **Results:** Among the 38 evaluated patients, 28 (73,7%) presented one or more cutaneous lesions with truncated predominance, the mean age was 40.5±12.6 years (19-56 years) and 20 (75%) was women. 3 patients (10,7%) had angiofibromas and collagenomas, 3 (10,7%) lipomas and collagenomas, 15 (53,6%) one or more collagenomas, 2 (7,1%) solar melanosis, 2 (7,1%) actinic keratoses, 1 (3,6%) fibroepithelial polyp, 1 (3,6%) dermatofibroma and 1 (3,6%) melanocytic intradermal nevus. 15 lesions suggestive of collagenoma and 3 angiofibromas were biopsied, being confirmed by histopathological examination, 12 (85,7%) and 3 (100%) cases respectively. **Conclusion:** We observed a predominance of women evaluated, mainly in the fourth decade of life with presence of multiple lesions (truncal collagenomas). In other series, angiofibromas predominate. These findings may lead to clinical suspicion of new cases favoring early diagnosis of MEN 1.

**Keywords:** Multiple endocrine neoplasia type 1. Skin manifestations. Angiofibroma. Lipoma.

**Autor correspondente:** Ana Rosa Pinto Quidute, Rua Coronel Nunes de Melo, 1000, Rodolfo Teófilo, Fortaleza, Ceará. CEP: 60430-275. Telefone: +55 85 99121-6120/33668033. E-mail: arquidute@gmail.com

**Conflito de interesses:** Não há qualquer conflito de interesses por parte de qualquer um dos autores.

Recebido em: 19 Jan 2017; Revisado em: 07 Mar 2017; Aceito em: 11 Abr 2017.

## INTRODUÇÃO

Neoplasia endócrina múltipla é uma síndrome caracterizada pela ocorrência de neoplasias envolvendo duas ou mais glândulas endócrinas em um mesmo paciente.<sup>1,2</sup> A neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (NEM 1) é caracterizada pela ocorrência de tumores na paratireoide, pâncreas endócrino e hipófise anterior, sendo necessário estarem presentes pelo menos dois destes três para se estabelecer o diagnóstico. Outros tumores também podem ser encontrados em uma frequência menor, como os adrenocorticais, carcinoides, angiofibromas, colagenomas e lipomas.<sup>1,3</sup>

A NEM 1 é rara, ocorrendo com prevalência de 0,001 a 0,25%, apresentando distribuição igual entre os sexos e raças.<sup>4</sup> Atinge todos os grupos etários, particularmente dos 5 aos 81 anos,<sup>4,5</sup> sendo que, em 80% dos casos, as manifestações clínicas se desenvolvem entre 40 e 50 anos. Ocorre com uma incidência de 1 a 18%, 16 a 38% e inferior a 3%, respectivamente, entre os casos de hiperparatireoidismo primário, gastrinomas e tumores hipofisários.<sup>5</sup>

Algumas das manifestações clínicas associadas a apresentação de tumores relacionados à NEM 1 incluem importantes alterações cutâneas, como calcinose cutânea, secundária a hiperparatireoidismo primário de longa data, flushing durante os paroxismos da Síndrome de Verner-Morrison e o eritema migratório necrolítico como parte da síndrome do glucagonoma.<sup>6-8</sup> Entretanto, apenas o angiofibroma facial, colagenomas e os lipomas são considerados manifestações cutâneas diretas do status genético da NEM 1, porque nessas três lesões foi detectada perda de heterozigosidade dentro da população de células neoplásicas.<sup>9-11</sup>

Em algumas séries da literatura é descrito o predomínio de algumas manifestações clínicas da síndrome, como o predomínio de tumores hipofisários na série descrita por Burgess JR et al.<sup>12</sup> Assim, se torna interessante a realização de estudos para se conhecer melhor as diferentes casuísticas, visando o diagnóstico cada vez mais precoce de síndromes genéticas que estão associadas a morbimortalidade por tumores potencialmente agressivos.

Há relatos de casos em que o diagnóstico de NEM 1 foi sugerido através de alterações cutâneas, em um período assintomático da doença,<sup>13,14</sup> o que aumenta o potencial para a detecção precoce e permite a coordenação dos cuidados com uma equipe multi-disciplinar apropriada para incluir a totalidade ou parte dos especialistas recomendados. Este início da vigilância na fase assintomática é importante para diminuir a morbimortalidade da doença.<sup>13</sup>

Por tanto, em virtude da necessidade de se conhecer a distribuição das lesões de pele nos pacientes com NEM 1 e consolidar o acompanhamento multidisciplinar, o objetivo principal desse estudo foi estabelecer a prevalência de lesões cutâneas em pacientes com neoplasia endócrina múltipla do tipo 1 já acompanhados no serviço de Endocrinologia do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC).

## MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizado um estudo transversal, observacional e descritivo no período de janeiro a novembro de 2016 incluindo 38 pacientes com neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (NEM 1) e acompanhados no ambulatório de neuroendocrinologia do Hospital Universitário Walter Cantídio, Fortaleza-CE. O diagnóstico clínico da NEM 1 foi estabelecido nos pacientes envolvidos na pesquisa através de 1 dos 2 critérios: ocorrência atual ou anterior de dois ou mais tumores dentre adenoma de paratireoide, adenoma de hipófise e tumor enteropancreático ou então 1 ou mais tumores associados a NEM-1 em um paciente com parente de primeiro grau com diagnóstico da doença.<sup>2</sup> Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará sob o parecer nº 1.620.200.

Após aplicação e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, todos os pacientes foram submetidos a um questionário para a avaliação clínica e epidemiológica. O exame dermatológico foi realizado de forma minuciosa e constituiu-se na inspeção visual da pele, com a finalidade específica de buscar lesões cutâneas. Com o intuito de sistematizá-lo e não deixar de avaliar qualquer parte do corpo, primeiramente, os pacientes foram posicionados de pé, a seguir foram despidos e as seguintes regiões foram inspecionadas: cabeça, tórax, abdome, região genital, membros superiores e inferiores.

O diagnóstico das lesões cutâneas foi estabelecido através da apresentação clínica e nos casos em que as características foram duvidosas procedeu-se à biópsia de pele para confirmação diagnóstica.

## RESULTADOS

Foram examinados 38 pacientes portadores de Neoplasia Endócrina Múltipla com idade média de  $40,5 \pm 10,9$ , sendo 26 (68%) mulheres e 12 (22%) homens. Dos 38 pacientes avaliados, 28 (73,7%) apresentavam uma ou mais lesões cutâneas ao exame clínico dermatológico, sendo 2 (7,4%) mulheres e 8 (27,6%) homens. Nesses indivíduos foi evidenciado que 3 (10,7%) apresentavam angiofibromas e colagenomas, 3 (10,7%) lipomas e colagenomas, 15 (53,6%) um ou mais colagenomas, 2 (7,1%) melanoses solares, 1 (3,6%) pólipos fibroepiteliais, 2 (7,1%) ceratoses actínicas, 1 (3,6%) dermatofibroma e 1 (3,6%) apresentava nevo melanocítico displásico. Em relação aos tumores relacionados à NEM-1, observamos 22 casos de hiperparatireoidismo, 18 adenomas de hipófise, 16 tumores enteropancreáticos e 1 paciente do sexo masculino recebeu o diagnóstico de timoma. A Tabela 1 resume as principais características apresentadas pelos pacientes quanto ao sexo, idade, tumores endócrinos e lesões cutâneas.

Em relação aos colagenomas, observamos lesões nodulares ou papulosas, normocrômicas, variando entre 0,2 mm e 1,2 mm de diâmetro (Figura 1) e 14 (70%) pacientes apresentavam múltiplas lesões pelo corpo, predominando no tórax anterior e no abdome. Em relação aos angiofibromas, essas lesões se

apresentaram em pequeno número, papulosas, cor da pele ou levemente eritematosas, principalmente na região centrofacial (Figura 2), com no máximo 3 lesões no mesmo paciente. Em relação aos pacientes que apresentaram lipomas, as lesões se apresentaram como massa homogênea, com bordas regulares, indolor, de consistência elástica, móvel à palpação e em todos de forma múltipla pelo corpo, principalmente em tronco e membros. Quatorze lesões duvidosas clinicamente

mas sugestivas de colagenoma e as 3 lesões sugestivas de angiofibroma foram biopsiadas, sendo a suspeita clínica confirmada por histopatológico em 12 (85,7%) e 3 (100%) casos respectivamente (Figuras 3 e 4). As 3 lesões duvidosas clinicamente quanto ao diagnóstico de colagenoma, que não foram confirmadas pela avaliação histopatológica se tratavam de 1 nevo melanocítico displásico intradérmico e 1 lesão de pólipio fibroepitelial.

**Tabela 1.** Características gerais e distribuição das lesões endócrinas e cutâneas dos pacientes com NEM 1 avaliados.

Tumores associados a NEM 1						
Paciente	Idade na avaliação	sexo	TH*	+HPP	§TGEP/OUTROS	Lesões cutâneas
1	21	M	**PRL	S	N	Nevo melanocítico em dorso nasal
2	65	M	CNF	S	Pâncreas ¥NS	Colagenomas
3	34	M	PRL	N	Pâncreas NS	Colagenomas e Lipoma
4	40	M	N	S	Gastrinoma	Colagenoma
5	31	M	***CNF	S	N	Colagenomas e Lipomas
6	48	M	N	S	Pâncreas NS	Colagenomas e angiofibromas
7	31	M	N	S	N/timoma	Colagenomas e Angiofibromas
8	62	M	N	S	Pâncreas NS	Nevo melanocítico displásico
9	56	F	N	S	Pâncreas NS	Colagenomas e angiofibroma
10	40	F	PRL	S	Pâncreas NS	Colagenoma e Lipoma
11	52	F	N	S	N	Ceratoses actínicas nos braços
12	50	F	PRL	S	Pâncreas NS	Ceratoses actínicas nos braços e face
13	54	F	PRL	N	Gastrinoma	Colagenomas
14	34	F	PRL	S	N	Colagenoma
15	33	F	PRL	S	Pâncreas NS	Colagenomas
16	40	F	PRL	S	N	Dermatofibroma em dorso
17	43	F	PRL	S	N	Colagenomas
18	36	F	PRL	N	Insulinoma	Colagenomas
19	36	F	PRL	S	Insulinoma	Colagenomas
20	44	F	PRL	N	Gastrinoma	Colagenomas
21	53	F	CNF	S	Pâncreas NS	Colagenomas
22	28	F	PRL	S	Pâncreas NS	Colagenomas
23	32	F	PRL	N	S	Colagenomas
24	25	F	PRL	S	N	Colagenomas
25	41	F	PRL	S	Gástrico tipo II	Colagenomas
26	19	F	N	S	N	Colagenomas
27	62	F	PRL	S	N	Melanoses solares em face
28	25	F	PRL	N	N	Pólipio fibroepitelial

\*Tumor hipofisário; \*\*Prolactinoma; \*\*\*Tumor hipofisário clinicamente não funcionante; ¥Não secretor; †Hiperparatireodismo primário; §Tumor gastroenteropancreático.

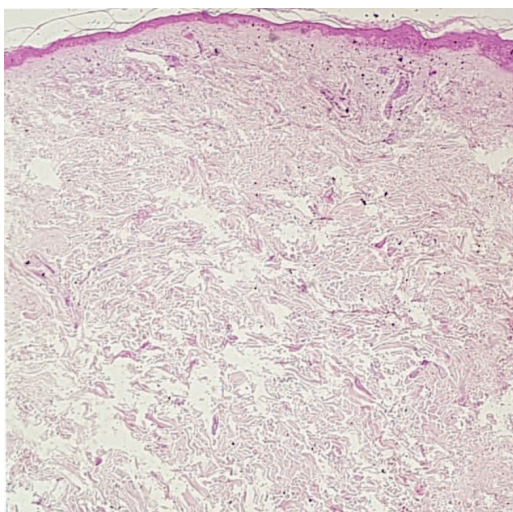
**Figura 1.** Colagenomas em abdome de paciente com NEM 1.



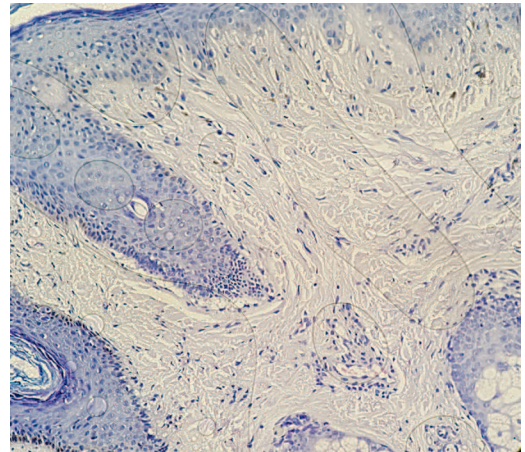
**Figura 2.** Angiofibroma em asa nasal esquerda de paciente com NEM 1.



**Figura 3.** Espessamento da derme devido ao aumento de fibras colágenas, que estão em parte fragmentadas. Sem evidências de tumores e de anexos cutâneos.



**Figura 4.** Discreto infiltrado linfocitário ao redor de vasos superficiais e discreta fibrose com fibroblastos de formato estrelado.



## DISCUSSÃO

Classicamente, o interesse na NEM 1 tem sido relacionado aos tumores endócrinos, entretanto pesquisas recentes têm revelado a importância de outras características clínicas relacionadas a essa síndrome. Pacientes com NEM 1 podem apresentar múltiplas lesões cutâneas específicas da síndrome como colagenomas, relatados em 72% dos pacientes, angiofibromas em 88%, e lipomas em 34%.<sup>15-18</sup> Em outros estudos encontrou-se menor prevalência de angiofibromas e colagenomas em pacientes com NEM 1,<sup>14,19</sup> e isso pode até ser explicado pelo pequeno número de pacientes estudados, porém essa síndrome é caracterizada por grande heterogeneidade de manifestações clínicas e, portanto, qualquer relação entre genótipo e fenótipo não foi bem estabelecida podendo então justificar essa diferença nos diferentes grupos populacionais.<sup>2,20-22</sup> Alguns autores sugerem que outros defeitos genéticos, além do clássico envolvimento do gene MEN 1, que se localiza no cromossomo 11q13, poderiam estar envolvidos nessa diversidade fenotípica, mas essas outras mutações ainda não foram especificamente identificadas.<sup>12</sup>

Em um estudo realizado por Darlin et al<sup>16</sup> em que avaliaram lesões cutâneas em 32 pacientes com NEM 1, 29 dos pacientes apresentaram angiofibromas, 1 paciente apresentou apenas colagenomas e 2 pacientes não apresentaram lesões cutâneas associadas. As alterações glandulares mais encontradas foram hiperparatireodismo, Síndrome de Zollinger-Ellison e hiperprolactinemia respectivamente. Dos 7 pacientes que apresentavam alterações em hipófise, pâncreas e paratireoide, 5 pacientes apresentavam angiofibromas, colagenomas e lipomas concomitantemente. Nenhum dos pacientes apresentou lipoma isoladamente. No presente estudo as alterações endócrinas mais encontradas foram hiperparatireodismo, hiperprolactinemia e tumor de pâncreas não secretor, respectivamente, diferindo do estudo acima. Nenhum dos pacientes estudados apresentou colagenomas, angiofibromas e lipomas simultaneamente e nenhum dos pacientes apresentou lipoma como lesão de pele isoladamente.

Segundo alguns estudos, a combinação de múltiplos angiofibromas e pelo menos 1 colagenoma tem alta sensibilidade (75%) e especificidade (95%), podendo ser útil para o diagnóstico da NEM 1.<sup>23</sup> No Brasil não existem estudos quanto a prevalência de lesões cutâneas em pacientes com NEM 1 e por isso não se sabe qual o real significado de colagenomas e angiofibromas no diagnóstico da síndrome nessa população. O presente estudo encontrou uma prevalência menor de angiofibromas nos pacientes estudados quando comparados aos de outras pesquisas.<sup>15,18</sup> Sakurai et al<sup>14</sup> também encontraram menor prevalência de angiofibromas em pacientes japoneses com NEM 1 sem ter encontrado nenhuma justificativa para esse fato. Portanto levanta-se o questionamento se essas e outras populações tem características próprias ou se existe algum fator ambiental relacionado à baixa prevalência e diferença de distribuição desses angiofibromas.

A distribuição de colagenomas, angiofibromas e lipomas nos pacientes com NEM 1 não varia significativamente entre os sexos,<sup>15-17</sup> mas no presente estudo, apesar de a prevalência de colagenomas ter sido proporcional entre os sexos, a prevalência de angiofibromas e lipomas foi maior em homens. Houve também um predomínio de mulheres avaliadas, fato que pode ser justificado por se tratar de uma coorte acompanhada em centro de referência para doenças hipofisárias, com predomínio de prolactinomas.

Caracteristicamente, os angiofibromas na NEM 1 são pápulas múltiplas, com poucos milímetros de tamanho, cor da pele ou eritematosos localizados principalmente na região central da face. Colagenomas são nódulos ou pápulas cor da pele

geralmente presentes no tronco.<sup>24</sup> Embora a combinação de angiofibromas e colagenomas sejam sugestivas de NEM 1, isoladamente não são patognomônicos dessa síndrome, pois outras doenças, como a esclerose tuberosa, síndrome de Birt-Hogg-Dube e síndrome de Cowden, podem se apresentar com essas lesões. Embora clinicamente indistinguível, os angiofibromas presentes na NEM 1 tendem a se apresentar em menor quantidade que na Esclerose Tuberosa.<sup>24-26</sup> No presente estudo, as características dos colagenomas e sua distribuição foram compatíveis com a literatura,<sup>15,16</sup> entretanto em relação aos angiofibromas o número de lesões é comparativamente inferior.<sup>14,18,24</sup>

Lesões cutâneas amplamente relacionadas a outras síndromes hereditárias também já foram descritas na NEM 1, como máculas hipocrômicas e fibromas periungueais solitários, ambos característicos da esclerose tuberosa e manchas café-au-lait, típicas na neurofibromatose.<sup>16</sup> Entretanto, neste estudo nenhuma dessas lesões foi encontrada nos pacientes avaliados.

Ainda que a prevalência e as características de algumas manifestações cutâneas encontradas nesse estudo nos pacientes com NEM 1 sejam diferentes em alguns aspectos de outros, novas pesquisas são necessárias para avaliar essa relação no Brasil para se entender melhor os motivos responsáveis por essas diferenças. Os achados dermatológicos relatados no nosso estudo, notadamente a presença de colagenomas múltiplos com predomínio em região de tronco, deve alertar a comunidade médica para a possibilidade da associação com a NEM 1, na qual podemos encontrar alta morbidade devido principalmente a presença de tumores neuroendócrinos e gastroenteropancreáticos quando diagnosticados tardiamente.

## REFERÊNCIAS

1. Stratakis CA. Hereditary syndromes predisposing to endocrine tumors and their skin manifestations. *Rev Endocr Metab Disord.* 2016;17(3):381-8.
2. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C, et al. Consensus – Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(12):5658-71.
3. Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) and type 4 (MEN4). *Mol Cell Endocrinol.* 2014;386(1-2):2-15.
4. Marini F, Falchetti A, Monte FD, Carbonell S, Gozzini A, Luzi E, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1. *Orphanet J Rare Dis.* 2006;1:38.
5. Guimarães J. Neoplasias Endócrinas Múltiplas. *Acta Med Port.* 2007;20(1):65-72.
6. Fuleihan Gel-H, Rubeiz N. Dermatologic manifestations of parathyroid-related disorders. *Clin Dermatol.* 2006;24(4):281-8.
7. Krejs GJ. VIPoma syndrome. *Am J Med.* 1987;82(suppl 5B):37-48.
8. Gantcheva ML, Broshtilova VK, Lalova AI. Necrolytic migratory erythema: the outermost marker for glucagonoma syndrome. *Arch Dermatol.* 2007;143(9):1221-2.
9. Pack S, Turner ML, Zhuang Z, Vortmeyer AO, Böni R, Skarulis M, et al. Cutaneous tumors in patients with multiple endocrine neoplasia type 1 show allelic deletion of the MEN1 gene. *J Invest Dermatol.* 1998;110(4):438-40.
10. Böni R, Vortmeyer AO, Pack S, Park WS, Burg G, Hofbauer G, et al. Somatic mutations of the MEN1 tumor suppressor gene detected in sporadic angiofibromas. *J Invest Dermatol.* 1998;111(3):539-40.
11. Dong Q, Debelenko LV, Chandrasekharappa SC, Emmert-Buck MR, Zhuang Z, Guru SC, et al. Loss of heterozygosity at 11q13: analysis of pituitary tumors, lung carcinoids, lipomas, and other uncommon tumors in subjects with familial multiple endocrine neoplasia type 1. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(5):1416-20.
12. Burgess JR, Shepherd JJ, Parameswaran V, Hoffman L, Greenaway TM. Prolactinomas in a large kindred with multiple endocrine neoplasia type 1: clinical features and inheritance pattern. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(5):1841-5.
13. Roman JW, Logemann NF, Adams E. Incidental angiofibromas prompt a diagnosis of multiple endocrine neoplasia type-1 (MEN-1). *Dermatol Online J.* 2014;20(9):pii.
14. Sakurai A, Matsumoto K, Ikeo Y, Nishio SI, Kakizawa T, Arakura F, et al. Frequency of facial angiofibromas in Japanese patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Endocr J.* 2000;47(5):569-73.

15. Asgharian B, Turner ML, Gibril F, Entsua LK, Serrano J, Jensen RT. Cutaneous tumors in patients with multiple endocrine neoplasm type 1 (MEN1) and gastrinomas: prospective study of frequency and development of criteria with high sensitivity and specificity for MEN1. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(11):5328-36.
16. Darling TN, Skarulis MC, Steinberg SM, Marx SJ, Spiegel AM, Turner M. Multiple facial angiofibromas and collagenomas in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Arch Dermatol.* 1997;133(7):853-7.
17. Trouillas J, Labat-Moleur F, Sturm N, Kujas M, Heymann MF, Figarella-Branger D, et al. Pituitary tumors and hyperplasia in multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome (MEN1): a case-control study in a series of 77 patients versus 2509 non-MEN1 patients. *Am J Surg Pathol.* 2008;32(4):534-43.
18. Hoang-Xuan T, Steger JW. Adult-onset angiofibroma and multiple endocrine neoplasia type I. *J Am Acad Dermatol.* 1999;41(5 Pt 2):890-2.
19. Vidal A, Iglesias MJ, Fernández B, Fonseca E, Cordido F. Cutaneous lesions associated to multiple endocrine neoplasia syndrome type 1. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008;22(7):835-8.
20. Kouvaraki MA, Lee JE, Shapiro SE, Gagel RF, Sherman SI, Sellin RV, et al. Genotype-phenotype analysis in Multiple Endocrine Neoplasia type 1. *Arch Surg.* 2002;137(6):641-7.
21. Wautot V, Vercherat C, Lespinasse J, Chamba B, Lenoir GM, Zhang CX, et al. Germline mutation profile 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.
22. Cebrian A, Ruiz-Llorente S, Cascon A, Pollan M, Diez J, Pico A, et al. Mutational and gross deletion study of the MEN1 gene and correlation with clinical features in Spanish patients. *J Med Genet.* 2003;40(5):e72.
23. Requena L, Gutierrez J, Sánchez Yus ES. Multiple sclerotic fibromas of the skin: a cutaneous marker of Cowden's disease. *J Cutan Pathol.* 1992;19(4):346-51.
24. Xia Y, Darling TN. Rapidly growing collagenomas in multiple endocrine neoplasia type I. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56(5):877-80.
25. Short MP, Richardson EP Jr, Haines JL, Kwiatkowski DJ. Clinical, neuropathological and genetic aspects of the tuberous sclerosis complex. *Brain Pathol.* 1995;5(2):173-9.
26. Schaffer JV, Gohara MA, McNiff JM, Aasi SZ, Dvoretzky I. Multiple facial angiofibromas: a cutaneous manifestation of Birt-Hogg-Dubé syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53(2 Suppl 1):S108-11.

**Como citar:**

Pinto KL, Araujo KS, Souza MR, Accioly JW Filho, Melo CM, Moraes ME, et al. Avaliação das alterações dermatológicas em pacientes portadores de neoplasia endócrina múltipla tipo 1. *Rev Med UFC.* 2018 jan-mar;58(1):31-36.