

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

ENDOCRINOLOGIA

# **Neoplasia Endócrina Múltipla do tipo I: um caso clínico complexo com múltiplas manifestações**

Mariana Brandão Lima

**M**

2023



# **NEOPLASIA ENDÓCRINA MÚLTIPLA DO TIPO 1: UM CASO CLÍNICO COMPLEXO COM MÚLTIPLAS MANIFESTAÇÕES**

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

## **Estudante: Mariana Brandão Lima**

Aluna do 6ºano profissionalizante do Mestrado Integrado em Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Endereço eletrónico: up201707460@up.pt

## **Orientadora: Dr<sup>ª</sup> Maria Teresa Rocha e Pinho Pereira**

Assistente Hospitalar de Endocrinologia | Centro Hospitalar Universitário de Santo António

Assistente Convidada de Medicina II do Mestrado Integrado em Medicina | Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

## **Coorientadora: Professora Doutora Maria Helena Cardoso Pereira da Silva**

Assistente Graduada Sénior de Endocrinologia | Centro Hospitalar Universitário de Santo António

Professora Catedrática Convidada | Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

**Junho 2023**

**Assinatura da estudante:**

Maiana Bezerra Lima

---

**Assinatura da Orientadora:**

Marli Tereza Rocha e Paulo Beneina

---

**Assinatura da Coorientadora:**



---

**Junho 2023**

## **AGRADECIMENTOS**

À minha orientadora, Dr<sup>a</sup> Maria Teresa Pereira, por ter sido incansável ao longo deste ano e por toda a ajuda prestada.

À minha coorientadora, Professora Doutora Maria Helena Cardoso, por ter aceitado fazer parte deste projeto.

À minha família, pelo apoio incondicional em todo o meu percurso e por ter sempre acreditado em mim.

Ao Rui, por ter estado sempre do meu lado em todos os momentos.

## **RESUMO**

### **Introdução**

A Neoplasia Endócrina Múltipla do tipo 1 representa um desafio na prática clínica, dado ser uma doença sistêmica com atingimento multiorgânico. O seu diagnóstico pode ser clínico, familiar ou genético, sendo muitas vezes tardio em relação ao que seria desejável. É uma doença de transmissão autossômica dominante com elevada morbidade, principalmente devido aos tumores neuroendócrinos pancreáticos, pelo que a identificação precoce da doença e a implementação de um programa de vigilância oncológica é crucial para diminuir a morbi-mortalidade.

### **Caso clínico**

Doente do sexo feminino de 51 anos, seguida na consulta de Endocrinologia do Centro Hospitalar Universitário de Santo António desde 1992, altura em que foi diagnosticada com um prolactinoma, para o qual realizou tratamento médico.

Anos mais tarde foram realizados os diagnósticos de hiperparatiroidismo primário (afirmando o diagnóstico clínico de Neoplasia Endócrina Múltipla do tipo 1) e de tumor neuroendócrino pancreático metastizado. Após realizar teste genético verificou-se que a doente era portadora de uma mutação no gene MEN1. A propósito deste caso clínico foi realizada uma revisão da literatura relevante sobre este tema.

### **Discussão**

O diagnóstico tardio da doença pode agravar o prognóstico do doente e seus familiares. O presente caso clínico demonstra a importância de os clínicos estarem sensibilizados para esta síndrome, de modo a ser realizado um diagnóstico precoce. Em adição, revela também a necessidade de dispor de juízo crítico no que toca ao plano terapêutico destes doentes, com vista a garantir um tratamento individualizado e o mais adequado ao doente em causa.

### **Conclusão**

Tendo em conta a complexidade da doença é necessário um elevado nível de suspeição para se obter um diagnóstico clínico precoce. Deste modo, os testes genéticos constituem uma enorme mais-valia na identificação precoce dos indivíduos afetados, permitindo o diagnóstico na fase pré-sintomática da doença.

### **Palavras-chave**

Síndrome de *Wermer*, neoplasia endócrina múltipla, síndromes NEM, mutação germinativa

## **ABSTRACT**

### **INTRODUCTION**

The type 1 Multiple Endocrine Neoplasia represents a challenge in clinical practice, given it is a systemic disease with multiorgan involvement. Its diagnosis can be clinical, familial or genetic, and it is often late in relation to what would be desirable.

It is a syndrome inherited in an autosomal dominant pattern, with high morbidity - mainly due to pancreatic neuroendocrine tumors, so the early identification of the disease and the implementation of an oncologic surveillance program is crucial to decrease morbidity and mortality.

### **CASE REPORT**

A 51-year-old female patient, monitored in the Endocrinology consultation at the Centro Hospitalar Universitário de Santo António since 1992, when she was diagnosed with a prolactinoma, for which she received medical treatment. A few years later she was diagnosed with primary hyperparathyroidism (confirming the MEN1 clinical diagnosis) and a metastatic pancreatic neuroendocrine tumor. After genetic testing, the patient was found to be a carrier of a mutation in the MEN1 gene. Regarding this clinical case, a review about the most relevant literature on this subject was performed.

### **DISCUSSION**

Late diagnosis of the disease may be associated with poor clinical outcomes for patients and their family members. This clinical case demonstrates the importance for clinicians to be aware of this syndrome in order to obtain an early diagnosis. In addition, it also reveals the need for critical judgment when it comes to the therapeutic plan for these patients, to ensure individualized treatment that is the most appropriate for the patient in question.

### **CONCLUSION**

Considering the complexity of the disease, a high level of suspicion is necessary to obtain an early clinical diagnosis. Therefore, genetic testing is an enormous tool in the early identification of affected individuals, allowing diagnosis in the pre-symptomatic phase of the disease.

### **KEYWORDS**

*Wermer syndrome, multiple endocrine neoplasia, MEN syndromes, germline mutation*

## LISTA DE ABREVIATURAS

ACTH – Hormona adrenocorticotrófica

Cm – Centímetros

DM – Diabetes *mellitus*

DMO – Densidade mineral óssea

EDA – Endoscopia digestiva alta

Ga – Gálio

GH – Hormona de crescimento

GLP1 – Péptido semelhante ao glucagon

HPT – Hiperparatiroidismo

HTA – Hipertensão arterial

IGF-1 – Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1

IMC – Índice de massa corporal

Kg – Quilogramas

MEN1 – *Multiple endocrine neoplasia*

Mg – Miligramas

Mi-R24 – Micro RNA 24

Mm – Milímetros

NEM1 – Neoplasia Endócrina Múltipla do tipo 1

PET – Tomografia por emissão de positrões

PTH – Hormona paratiroideia

RM – Ressonância magnética

TAC – Tomografia axial computadorizada

TNE – Tumor neuroendócrino

TNEs – Tumores neuroendócrinos

VIP – Péptido intestinal vasoativo

## ÍNDICE

AGRADECIMENTOS .....	i
RESUMO .....	ii
ABSTRACT.....	iii
LISTA DE ABREVIATURAS.....	iv
ÍNDICE .....	v
LISTA DE TABELAS .....	vi
INTRODUÇÃO.....	1
ENQUADRAMENTO TEÓRICO .....	1
EPIDEMIOLOGIA.....	1
FISIOPATOLOGIA E GENÉTICA DA DOENÇA .....	2
MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS.....	3
HIPERPARATIROIDISMO PRIMÁRIO .....	3
TUMORES DA HIPÓFISE ANTERIOR.....	4
TUMORES NEUROENDÓCRINOS ENTEROPANCREÁTICOS.....	5
TUMORES NEUROENDÓCRINOS NÃO SECRETORES .....	6
TUMORES NEUROENDÓCRINOS SECRETORES .....	7
OUTROS TUMORES.....	9
DIAGNÓSTICO .....	11
RASTREIO DE MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E TUMORES NA NEM1 .....	12
IMPACTO NA FERTILIDADE E GRAVIDEZ.....	13
PROGNÓSTICO E QUALIDADE DE VIDA .....	14
EXPOSIÇÃO DO CASO CLÍNICO.....	14
DISCUSSÃO .....	17
CONCLUSÃO E PERSPETIVAS FUTURAS.....	19
TABELAS .....	21
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	22

## **Lista de Tabelas**

Tabela I: Rastreios a realizar na Neoplasia Endócrina Múltipla do tipo 1 e respectivas idades.

## INTRODUÇÃO

A neoplasia endócrina múltipla do tipo 1 (NEM1), conhecida como síndrome de *Wermer*, é uma doença autossômica dominante com alta penetrância, causada por mutações germinativas no gene supressor tumoral *Multiple endocrine neoplasia* (MEN1), que codifica a proteína menina. <sup>(1, 2)</sup> É uma patologia rara com uma prevalência estimada de 1:30000 <sup>(1, 3, 4)</sup> e com elevada morbidade, pelo que se torna de extrema importância o seu estudo, de modo a otimizar a gestão dos cuidados aos indivíduos afetados pela doença. <sup>(1)</sup>

Esta síndrome caracteriza-se essencialmente pela existência de tumores nas glândulas paratiroides, tumores enteropancreáticos <sup>(1, 3, 5)</sup> e na hipófise anterior, <sup>(2, 3, 5)</sup> que se desenvolvem em 90%, 30-70% e 30-40% dos doentes, respetivamente. <sup>(2)</sup> Para além desta tríade clássica, podem também estar presentes outros tumores tais como os tímicos, adrenocorticais <sup>(2, 3)</sup> e da glândula mamária, apesar de serem menos frequentes. <sup>(1)</sup>

A maioria dos tumores que caracterizam a NEM1 são de caráter benigno. Contudo, alguns tumores enteropancreáticos – como é o caso dos gastrinomas e tumores carcinoides – podem ser malignos, representando assim uma causa major de mortalidade entre os doentes afetados. <sup>(2)</sup>

A multiplicidade de apresentações clínicas subjacentes à doença destaca a importância do diagnóstico genético com pesquisa de mutações no gene MEN1, que pode conduzir a um diagnóstico precoce e consequentemente permitir, desde o início, o aconselhamento genético ao doente e seus familiares, bem como a monitorização periódica das manifestações da doença. <sup>(1)</sup>

## ENQUADRAMENTO TEÓRICO

### EPIDEMIOLOGIA

A NEM1 é uma doença rara com prevalência de 3-20 em cada 100000 pessoas. <sup>(1)</sup> Apresenta elevada penetrância <sup>(1, 6)</sup> que ultrapassa os 50% aos 20 anos <sup>(1)</sup> e atinge tipicamente os 100% aos 50 anos. <sup>(7, 8)</sup>

Tendo em conta o seu padrão de transmissão autossômico, é expectável que a síndrome não tenha predileção por sexo <sup>(2, 7, 9)</sup>. Atualmente as recomendações são transversais a todos os doentes com NEM1 e não discriminam entre sexos. <sup>(7)</sup>

## FISIOPATOLOGIA E GENÉTICA DA DOENÇA

O gene MEN1 é um gene supressor tumoral<sup>(2,3)</sup> localizado no cromossoma 11.<sup>(2,5)</sup> Codifica a proteína menina localizada essencialmente no núcleo, composta por 610 aminoácidos<sup>(5)</sup> e regula a homeostase celular de vários órgãos endócrinos, tais como as paratiroides, o pâncreas e a hipófise.<sup>(10)</sup>

A menina está envolvida no processo de transcrição e liga-se a inúmeros fatores,<sup>(11)</sup> contribuindo significativamente nas vias de sinalização celular.<sup>(1)</sup> Esta proteína conecta complexos de proteínas modificadores de histonas a fatores de transcrição<sup>(11)</sup>, exercendo funções tais como regular a transcrição génica e a proliferação e divisão celulares – essenciais no ciclo celular.<sup>(2,3,10)</sup> Maioritariamente, a mutação é herdada de um dos progenitores, ainda que, em cerca de 10% dos casos, esta ocorra de novo.<sup>(8)</sup>

O desenvolvimento tumoral na NEM1 obedece ao modelo de *Knudson* - sob a premissa da perda de heterozigotia no gene MEN1<sup>(1,5)</sup> - que afirma que os indivíduos herdam um alelo inativo e o processo de tumorigénese ocorre após inativação do outro alelo - *two-hit hypothesis*.<sup>(1,3,5)</sup> Ou seja, a herança de um alelo mutado no gene MEN1 predispõe ao desenvolvimento tumoral quando uma segunda mutação somática ocorre em tecidos específicos do organismo.<sup>(3)</sup> Esta hipótese reveste-se de especial importância no que concerne a irmãos gémeos, em que a combinação das glândulas afetadas pode ser diferente.<sup>(8)</sup>

A pesquisa de mutações no gene MEN1 evidencia vários benefícios, tais como a confirmação do diagnóstico clínico, a identificação dos membros portadores da mutação de uma dada família em estudo e a identificação dos membros da família que não têm a mutação e, portanto, não requerem avaliação subsequente. Esta pesquisa é feita por *polymerase chain reaction* ou, caso este primeiro método não seja eficaz, *multiplex ligation probe amplification*.<sup>(2)</sup>

À multiplicidade de causas que justificam a negatividade na pesquisa da mutação no gene MEN1, dá-se o nome de fenocópias.<sup>(1,12)</sup> Estão descritos inúmeros genes relacionados com as fenocópias da NEM1, tais como o CDKN1B, RET, CDC73, CASR, entre outros.<sup>(1,12)</sup>

Numa percentagem significativa de 10-30% dos casos, estão descritos fenótipos semelhantes aos encontrados nesta síndrome sem mutação germinativa no gene MEN1<sup>(1,13)</sup>. Tal poder-se-á dever ao facto de o doente ser portador de uma mutação numa região não analisada pelo teste genético *standard*. Em adição, pode também dever-se a uma mutação germinativa em genes que não o MEN1 (como por exemplo o gene CDKN1B) ou a um acontecimento esporádico em que, coincidentemente, o doente apresenta múltiplos tumores, sem qualquer mutação

germinativa de base. A análise de outros genes suspeitos ou até mesmo a análise de todo o genoma constituem opções válidas nestes casos.<sup>(1)</sup>

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

### HIPERPARATIROIDISMO PRIMÁRIO

O hiperparatiroidismo (HPT) primário pode dever-se a hiperplasia e/ou a adenomas das glândulas paratiroides, constituindo a mais comum e, frequentemente, a mais precoce manifestação da doença. Ocorre tipicamente no início da terceira década de vida<sup>(3, 8, 14)</sup>, apresentando 100% penetrância aos 50 anos.<sup>(2, 14)</sup> O envolvimento é, por norma, multiglandular com tendência a atingir as 4 glândulas paratiroides, de forma assíncrona. O grau de hipercalcemia é variável e, na maioria dos casos, os indivíduos encontram-se assintomáticos, sendo muitas vezes o diagnóstico acidental. Caso desenvolvam sintomas, estes são semelhantes aos do HPT esporádico (apesar de aparecerem em idade mais precoce) com polidipsia, poliúria, úlceras pépticas, nefrolitíase, osteoporose, entre outras. Ainda assim, hipercalcemia grave ou cancro da paratiroide são eventos raros.<sup>(2)</sup>

A cirurgia é o tratamento de eleição, mais concretamente a paratiroidectomia subtotal de 3,5 glândulas. A timectomia está recomendada em todos os doentes na primeira cirurgia, uma vez que é comum a existência de tecido paratiroideu intratímico<sup>(1, 2, 8)</sup>. Paratiroidectomia total (com reimplantação de tecido paratiroideu no antebraço) pode ser uma opção para doentes com doença mais grave. Durante a paratiroidectomia, é útil recorrer à monitorização intraoperatória da hormona paratiroideia (PTH), de modo a garantir a correta ablação do tecido paratiroideu hiperfuncionante.<sup>(2)</sup> Cintigrafia com Tecnécio-99m sestamibi pré-operatória tem pouco benefício, uma vez que existe a possibilidade de todas as glândulas poderem estar afetadas.<sup>(8)</sup> A exploração bilateral da região cervical é mandatária, independentemente dos estudos de localização efetuados anteriormente.<sup>(1, 8)</sup>

As indicações para intervenção cirúrgica são semelhantes às do HPT primário: hipercalcemia/hipercalcúria sintomática e/ou grave, nefrolitíase e/ou evidência de osteoporose ou fratura vertebral.<sup>(2)</sup>

Para além disso, casos de doença péptica grave ou de síndrome *Zollinger-Ellison* refratários ao tratamento médico, podem também constituir indicação para cirurgia, baseado na premissa de que a hipercalcemia agrava a hipergastrinemia.<sup>(2, 8)</sup> Em 20% dos doentes, o tratamento eficaz do HPT primário com restituição da normocalcemia irá aliviar os sintomas da hipergastrinemia e as

alterações bioquímicas associadas. <sup>(8)</sup> O HPT da NEM1 está associado a altas taxas de recorrência - significativamente superiores às dos doentes sem a síndrome- mesmo após cirurgias bem sucedidas. <sup>(2)</sup>

A monitorização clínica e bioquímica dos doentes sem indicação ou sem condições para cirurgia pode constituir uma opção válida, através da avaliação da densidade mineral óssea (DMO) e do perfil bioquímico anualmente. <sup>(15)</sup>

A existência de défice de vitamina D em doentes com HPT é comum e associa-se a um maior volume das glândulas paratiróides, a um aumento dos níveis de PTH e fosfatase alcalina e a uma diminuição do fosfato sérico e da DMO. Deste modo, é recomendado corrigir o défice de vitamina D para níveis superiores a 50 nmol/litro. <sup>(15)</sup>

Os bifosfonatos são eficazes a prevenir e tratar a diminuição da DMO. Devem ser considerados, para correção da hipercalemia, em doentes sem indicação ou com contra-indicação para cirurgia e com osteoporose ou fraturas patológicas. <sup>(15)</sup>

Os calcimiméticos, como o cinacalcet, aumentam a sensibilidade do recetor ao cálcio, conseguindo deste modo reduzir os níveis de PTH e diminuir a reabsorção renal de cálcio. Daqui resulta uma diminuição dos níveis de cálcio e de PTH séricos. <sup>(15)</sup> Contudo, o cinacalcet não tem qualquer impacto na DMO. <sup>(2, 15)</sup>

## **TUMORES DA HIPÓFISE ANTERIOR**

Os tumores da hipófise anterior atingem entre 10 a 60% dos doentes com NEM1 e, em 10 a 15% dos casos, é a primeira neoplasia a ser detetada. Podem-se desenvolver em qualquer idade, com predomínio na quarta década de vida. <sup>(2, 8)</sup> Em comparação com os tumores esporádicos, tendem a ser maiores, a apresentar um comportamento mais agressivo, uma diminuta resposta à terapêutica médica e a libertar mais do que uma hormona. O melhor exame de imagem para o seu diagnóstico é a ressonância magnética (RM) hipofisária. <sup>(2)</sup>

Estima-se que cerca de 60% destes tumores secretem prolactina, 25% hormona do crescimento (GH) e apenas uma minoria secreta hormona adrenocorticotrófica (ACTH). <sup>(2, 16)</sup> Os restantes são tumores não secretores. Ao contrário de outros tumores associados à síndrome, os tumores da hipófise raramente são múltiplos. <sup>(2)</sup>

Podem despoletar o aparecimento de sintomas quer pelo excesso de libertação hormonal, quer pela compressão de estruturas peri-tumor, originando cefaleias, defeitos do campo visual e/ou hipofunção hipofisária. <sup>(2)</sup>

Os prolactinomas são os tumores mais comuns da hipófise anterior e ocorrem em idade precoce, muitas vezes no início da terceira década de vida. <sup>(1)</sup> As mulheres podem apresentar-se com amenorreia, galactorreia e infertilidade e os homens com disfunção sexual. O tratamento é semelhante ao dos tumores esporádicos, constituindo os agonistas dopaminérgicos a primeira linha. Caso os tumores sejam resistentes a estes fármacos, poder-se-á optar por tratamento cirúrgico, sendo a cirurgia transesfenoidal ou a radioterapia opções terapêuticas. <sup>(2)</sup>

A acromegalia e a síndrome de Cushing resultam de tumores hipofisários produtores de GH e de ACTH, respetivamente, também presentes na NEM1. <sup>(2)</sup> Nestes casos, o tratamento de primeira linha é a cirurgia transesfenoidal. Esta cirurgia é também a indicada nos tumores hipofisários não secretores, se apresentarem dimensões consideráveis com associação a défices visuais (pela proximidade ao quiasma ótico) ou um crescimento rápido. <sup>(2)</sup>

## **TUMORES NEUROENDÓCRINOS ENTEROPANCREÁTICOS**

A prevalência de tumores neuroendócrinos enteropancreáticos em doentes com NEM1 varia entre 30 a 80%. Alguns caracterizam-se por hipersecreção hormonal, dando origem a várias síndromes. Tal como o HPT primário, os tumores neuroendócrinos (TNEs) tipicamente surgem numa idade mais precoce quando comparado com os esporádicos. <sup>(8)</sup>

O rastreio analítico destes tumores deve incluir, no mínimo, avaliação bioquímica anual <sup>(6, 8)</sup> com medição dos níveis de gastrina, glucagon, péptido intestinal vasoativo (VIP), polipéptido pancreático, cromogranina A, insulina e glicemia em jejum. <sup>(8)</sup> No que concerne ao rastreio imagiológico, sugere-se a realização de um exame de imagem anual <sup>(6, 8)</sup>, que poderá passar por RM, tomografia axial computadorizada (TAC) abdominal ou ecoendoscopia. <sup>(8)</sup>

O seu diagnóstico precoce assume, cada vez mais, especial importância. Em primeiro lugar, os TNEs pancreáticos não secretores são uma importante causa de mortalidade, pela sua capacidade de progressão local, invasão de estruturas adjacentes e capacidade de metastização linfática e hepática <sup>(17)</sup>. Em adição, a ausência de sintomas específicos e de alterações analíticas sugestivas podem atrasar o seu diagnóstico. Por estas razões, o rastreio radiológico deve iniciar-se aos 10 anos. <sup>(8, 18)</sup>

No que diz respeito aos tumores neuroendócrinos pancreáticos, a cromogranina A, proteína integrante das células neuroendócrinas, é o biomarcador geral mais comumente utilizado. A sua maior limitação prende-se com o facto de apresentar pouca especificidade <sup>(19)</sup>, podendo estar elevada numa panóplia de outras patologias como a doença inflamatória intestinal,

gastrite crónica, pancreatite, falência renal ou hepática, entre outras. Assim, este marcador torna-se insuficiente para o diagnóstico, apesar de se revelar útil para avaliação da resposta ao tratamento e para aferição do prognóstico.<sup>(20)</sup>

O principal objetivo do tratamento destes tumores é proporcionar aos doentes a melhor qualidade de vida possível e maximizar a janela temporal em que estes estão assintomáticos.<sup>(8)</sup> As recomendações para a realização de tratamento cirúrgico têm-se baseado no tamanho do tumor, já que tumores de maiores dimensões parecem estar associados a maiores taxas de metastização<sup>(6, 8, 21)</sup>. Cada vez mais a cirurgia minimamente invasiva (como a laparoscopia), tem assumido um papel importante no tratamento deste tipo de tumores, uma vez que se associa a menor taxa de complicações intra e pós-operatórias.<sup>(1)</sup> A localização pré-operatória do tumor deve ser rigorosa, com recurso a TAC, RM ou ecoendoscopia<sup>(8, 22)</sup>. Caso não seja possível obter uma localização com estes exames, a cintigrafia com recetor da somatostatina, poderá ser uma opção viável.<sup>(22)</sup>

### **1. Tumores neuroendócrinos não secretores**

No que concerne aos tumores neuroendócrinos pancreáticos não secretores, estes constituem os TNEs pancreáticos mais comuns<sup>(1, 6)</sup> e incluem aqueles que não apresentam a síndrome clínica de hipersecreção hormonal.<sup>(8)</sup> Como não estão associados a sintomatologia, para o seu diagnóstico está recomendada a RM abdominal, por não recorrer a radiação ionizante e por apresentar maior sensibilidade quando comparada com a TAC abdominal.<sup>(1)</sup> Ecografia endoscópica é o exame com maior sensibilidade, mas é um método invasivo, operador-dependente<sup>(1)</sup> e nem sempre disponível.<sup>(4)</sup> Tumores neuroendócrinos que expressam recetores da somatostatina permitem a obtenção de imagens direcionadas ao alvo, através da radiomarcagem de análogos da somatostatina, como é o caso do Gálio (Ga)<sup>(6)</sup>. Assim, a tomografia por emissão de positrões (PET), nomeadamente a PET-DOTA-Ga68 é a modalidade diagnóstica preferida<sup>(6)</sup>, revestindo-se de enorme utilidade na deteção de metástases<sup>(1, 6)</sup>, e cujo resultado pode modificar os tratamentos médicos e cirúrgicos previstos.<sup>(6)</sup>

A cirurgia é o único tratamento curativo, mas pode acompanhar-se de inúmeras complicações a curto e longo prazos que não devem ser desprezadas,<sup>(1)</sup> como diabetes *mellitus* (DM) (sobretudo nos casos de pancreatectomia total), esteatorreia, síndrome de *dumping*, entre outros.<sup>(8)</sup>

A cirurgia está habitualmente recomendada em tumores com dimensões iguais ou superiores a 2 centímetros (cm) ou inferiores caso apresentem um crescimento significativo<sup>(6, 23-25)</sup> que exceda os 0,5cm por ano<sup>(17)</sup>, desde que não apresentem metástases à distância.<sup>(25)</sup> Contudo,

em tumores com metastização confinada ao fígado, a cirurgia poderá ser considerada.<sup>(6, 25)</sup> Estas indicações baseiam-se na premissa de que, quando o tumor atinge os 2cm, a probabilidade de metastização aumenta consideravelmente.<sup>(23)</sup> A metastização linfática está correlacionada com uma pior sobrevida em doentes com TNEs pancreáticos, pelo que várias Sociedades recomendam linfadenectomia aquando da resseção do tumor primário.<sup>(24)</sup>

Em tumores com menos de 2cm, poder-se-á optar por uma estratégia conservadora, como a vigilância ativa, que inclui realizar um exame imagiológico a cada 6-12 meses.<sup>(24)</sup> É também relevante mencionar os análogos da somatostatina como parte integrante do tratamento médico dos TNEs pancreáticos não secretores com menos de 2cm. Estes fármacos anti-proliferativos estão indicados em tumores bem diferenciados metastizados e em tumores localmente avançados irresecáveis, garantindo uma melhor sobrevida quando comparado com a vigilância ativa<sup>(17)</sup>. Para além disso, também poderão estar indicados em TNEs em fase precoce, conseguindo suprimir o crescimento tumoral e normalizar os níveis de cromogranina A.<sup>(23)</sup>

Nos casos de doença localmente avançada irresecável ou de metastização, uma opção válida é a terapêutica com radionuclídeos como o lutécio-177, desde que se verifique um tumor neuroendócrino (TNE) com alta expressão de recetores para a somatostatina, grau 1 ou 2 com Ki-67% ≤ 20% e que o índice de *Karnofsky* seja superior a 60% ou o *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status* < 2.<sup>(25)</sup>

## **2. Tumores neuroendócrinos secretores**

### **2.1. Insulinomas**

O TNE pancreático funcionante mais comum é o insulinoma. Estes tumores podem associar-se a hipoglicemias. Para o seu diagnóstico, deve confirmar-se a presença da tríade de *Whipple*, com a subsequente realização da prova de jejum prolongado de 72h<sup>(6, 8, 22)</sup> com determinação dos níveis de glicose, péptido C, insulina e pro-insulina (que estarão inapropriadamente normais numa situação de hipoglicemia).<sup>(8)</sup> Antes da realização destes testes é importante excluir a presença de fármacos hipoglicemiantes, como as sulfonilureias.<sup>(6)</sup>

Muitas vezes, os insulinomas surgem com outros TNEs pancreáticos<sup>(1)</sup> (por exemplo, gastrinomas<sup>(8)</sup>), pelo que determinar a sua localização pode ser difícil. Por este motivo, elaborar um plano cirúrgico revela-se de uma enorme complexidade<sup>(1)</sup>, estando recomendada a localização pré-operatória do tumor, com recurso a métodos imagiológicos.<sup>(8)</sup> PET-DOTA-Ga constitui uma opção,

mas poderia originar falsos positivos, por não conseguir discernir entre insulinomas e outros tumores pancreáticos<sup>(4)</sup>. Por este motivo, e sob a premissa de que insulinomas expressam maior quantidade de recetores para o péptido semelhante ao glucagon (GLP1) em detrimento da somatostatina<sup>(4)</sup>, recentemente desenvolveu-se a PET-Ga com análogos GLP1 para o insulinoma, nomeadamente a exendina 4, que se revelou útil para guiar a cirurgia<sup>(1, 4, 6)</sup>. A ressecção cirúrgica de um insulinoma é frequentemente eficaz<sup>(1)</sup> e é o melhor tratamento a oferecer a estes doentes<sup>(8)</sup>, independentemente do tamanho<sup>(6)</sup>. A monitorização intra-operatória do rácio insulina/glucose pode ser útil para garantir a remoção do tumor.<sup>(8)</sup>

## 2.2. Gastrinomas

Relativamente aos gastrinomas, estes encontram-se tipicamente localizados na submucosa duodenal. Estes tumores produzem gastrina, predispondo a hipersecreção de ácido gástrico<sup>(8)</sup> e, conseqüentemente, a úlceras pépticas – síndrome de *Zollinger-Ellison*.<sup>(1)</sup> Estes doentes podem também apresentar diarreia e esteatorreia.<sup>(8)</sup> O diagnóstico de gastrinoma é efetuado através do doseamento dos níveis de gastrina marcadamente elevados e de um pH gástrico inferior a 2.<sup>(6)</sup>

No que concerne à terapêutica médica, inibidores da bomba de prótons são úteis e são o tratamento aconselhado na maioria dos doentes.<sup>(1, 8)</sup> O tratamento cirúrgico (excisão local com linfadenectomia) é controverso, pois apesar de poder ser curativo, associa-se a maior morbilidade. No caso dos tumores não ressecáveis, poder-se-á optar por tratamento com análogos da somatostatina e quimioterapia.<sup>(8)</sup> Exposição a *Helicobacter Pylori* está associada a maior gravidade de hipergastrinemia, pelo que é aconselhado o seu rastreio em todos os doentes e, em caso positivo, a sua erradicação.<sup>(1)</sup>

## 2.3. Glucagonomas

Os glucagonomas são tumores pancreáticos secretores de glucagon e ocorrem em menos de 3% dos doentes com NEM1, mais frequentemente na cauda do pâncreas. Podem ser assintomáticos e detetados acidentalmente por imagem ou por alterações analíticas sugestivas (hiperglucagonemia e disglucemia). Por outro lado, podem manifestar-se com eritema migratório necrótico, perda de peso e anemia.<sup>(8)</sup> O seu diagnóstico passa pela demonstração de níveis elevados de glucagon plasmático, apoiada pela evidência clínica dessa hipersecreção.<sup>(6)</sup>

O tratamento de eleição é a cirurgia<sup>(8)</sup>, independentemente do tamanho<sup>(6)</sup>. Contudo, tal pode ser dificultado pela elevada taxa de metastização aquando do diagnóstico. Nestes casos, o tratamento médico do tumor primário com análogos da somatostatina está indicado. Já no que toca às metástases pode-se recorrer a embolização arterial.<sup>(8)</sup>

## 2.4. Vipomas

As suas manifestações clínicas são conhecidas como síndrome de *Werner-Morrison*<sup>(8)</sup> e resultam da secreção excessiva de VIP, levando a diarreia aquosa, hipocalémia e acloridria.<sup>(6, 8)</sup> O diagnóstico passa primeiramente pela exclusão de abuso de laxantes e, posteriormente, pela documentação de uma aumentada concentração de VIP sérico. Tipicamente, e tal como os glucagonomas, ocorrem na cauda do pâncreas, estando a cirurgia indicada. Contudo, nos casos de doença irresssecável, poder-se-á recorrer a análogos da somatostatina, corticoides, entre outros.<sup>(8)</sup>

## OUTROS TUMORES

### TUMORES NEUROENDÓCRINOS TÍMICOS

TNEs tímicos ocorrem numa pequena percentagem de doentes mas, ainda assim, representam a causa mais comum de massas do mediastino anterior na NEM1.<sup>(2)</sup> Estão associados a uma forte componente hereditária e a um pior prognóstico, com uma elevada taxa de recorrência e de mortalidade. Ocorrem maioritariamente no sexo masculino, contrariamente aos brônquicos.<sup>(2, 8)</sup> O tabagismo é fator de risco para o desenvolvimento destes tumores, com vários estudos a demonstrar uma correlação significativa.<sup>(2, 8, 26)</sup>

Estes tumores são comumente não funcionantes, sendo a imagiologia a modalidade preferida para o seu diagnóstico (TAC ou RM torácicas).<sup>(2, 8)</sup> O tratamento é essencialmente cirúrgico e compreende a resseção completa da peça tumoral<sup>(2, 27)</sup>. Contudo, poderão existir casos em que a radioterapia adjuvante é fulcral, nomeadamente quando a resseção for incompleta ou as margens cirúrgicas positivas.<sup>(2)</sup>

Tal como supramencionado, aquando da paratiroidectomia nos casos de HPT primário, deve realizar-se também timectomia. Todavia, é importante ressaltar que este procedimento não elimina totalmente o risco de desenvolver o tumor, uma vez que pode subsistir tecido tímico residual.<sup>(2)</sup>

Apesar da agressividade dos TNEs tímicos, o seu prognóstico pode ser mais favorável se diagnosticados precocemente em fase pré-sintomática, estando aconselhado o seu rastreio com exame de imagem (preferencialmente RM), principalmente nos doentes com história familiar,<sup>(26)</sup> anualmente ou bianualmente.<sup>(8, 27, 28)</sup>

## TUMORES NEUROENDÓCRINOS BRÔNQUICOS

Os TNEs brônquicos são mais frequentes no sexo feminino<sup>(2, 8)</sup>, numa proporção de 4:1.<sup>(8)</sup> Grande parte dos doentes são assintomáticos com diagnóstico acidental<sup>(2, 28)</sup>, embora alguns possam desenvolver um quadro clínico de tosse e dispneia.<sup>(2)</sup>

Embora, na generalidade, não diminuam a sobrevivência dos doentes afetados,<sup>(2, 8, 28)</sup> tumores pouco diferenciados e agressivos podem ser fatais. De ressaltar que, quando comparados com os tumores esporádicos, estes doentes apresentam um pior prognóstico.<sup>(29)</sup>

De forma semelhante aos TNEs tímicos, para o seu diagnóstico recorre-se a exames de imagem como a TAC ou a RM torácicas.<sup>(2)</sup> No que toca ao tratamento, a ressecção cirúrgica apresenta tipicamente cariz curativo nos tumores localizados, não sendo necessária terapêutica adjuvante.<sup>(29)</sup>

## TUMORES ADRENOCORTICAIS

A presença de tumores adrenocorticais é relativamente comum e pode manifestar-se sob a forma de adenomas, hiperplasia, quistos ou carcinomas, sendo a grande maioria não funcionantes. Estima-se que apenas 10% originem secreção hormonal, verificando-se mais comumente hiperaldosteronismo primário e síndrome de Cushing ACTH independente.<sup>(2, 8)</sup> A ocorrência de feocromocitoma é muito rara, embora possa acontecer.<sup>(8)</sup>

Deste modo, dever-se-á realizar investigação bioquímica (renina e aldosterona plasmáticas, teste de supressão com baixa dose de dexametasona e metanefrinas fracionadas plasmáticas ou em urina de 24 horas). A incidência estimada de carcinoma é de cerca de 1% e, tipicamente, apresentam-se como tumores de maiores dimensões.<sup>(8)</sup>

Os tumores adrenocorticais com dimensão superior a 4 cm<sup>(8)</sup>, tumores com 1 a 4 cm com características radiológicas atípicas<sup>(2)</sup> ou que apresentem crescimento significativo devem ser considerados para remoção cirúrgica.<sup>(8)</sup>

## TUMORES CUTÂNEOS

A NEM1 pode também apresentar manifestações não endócrinas. Os tumores cutâneos mais comuns são os angiofibromas, seguindo-se os colagenomas e lipomas. Tipicamente apresentam carácter benigno e, portanto, quando são intervencionados deve-se essencialmente a motivos estéticos. Outras lesões não tumorais como as manchas *café au lait* ou as pápulas gengivais

podem estar presentes e, apesar de não serem patognomônicas de NEM1, o seu reconhecimento pode favorecer um diagnóstico precoce. <sup>(9, 16)</sup>

### **1. Angiofibromas**

Estima-se que a prevalência dos angiofibromas oscile entre 22 a 88%.<sup>(8)</sup> São tumores vasculares cutâneos benignos, que se manifestam como pápulas rosadas/avermelhadas, mais frequentemente na face e lábio superior. Normalmente não requerem qualquer tratamento. A sua presença em familiares de um doente com NEM1 pode permitir o diagnóstico da doença na sua fase pré-sintomática. <sup>(2, 9)</sup>

### **2. Colagenomas**

Os colagenomas são hamartomas do tecido conjuntivo cuja localização mais comum é no tronco e pescoço, encontrando-se frequentemente distribuídos de forma simétrica.<sup>(9)</sup>

### **3. Lipomas**

Os lipomas são tumores benignos e capsulados que podem ser únicos ou múltiplos. Tal como os angiofibromas, podem ser a primeira expressão da doença, aparecendo vários anos antes da primeira manifestação endócrina.<sup>(9)</sup>

### **4. Hibernomas**

São tumores raros, benignos e oriundos do tecido adiposo compostos por células acastanhadas. Na NEM1 aparecem principalmente na região pélvica e região proximal dos membros inferiores.<sup>(30)</sup>

## **DIAGNÓSTICO**

Um diagnóstico precoce reveste-se de extrema importância pois irá permitir atuar mais eficazmente na gestão da doença e assim permitir uma redução significativa na morbimortalidade. O diagnóstico deve basear-se em critérios clínicos, familiares ou genéticos.<sup>(1)</sup>

O diagnóstico clínico exige a presença de pelo menos dois dos três principais tumores (secretores ou não) relacionados com a doença (tumores das paratiroides, da hipófise anterior e enteropancreáticos).<sup>(1, 6)</sup>

O diagnóstico familiar requer a existência de um familiar em 1º grau com a doença e um dos três principais tumores supramencionados.<sup>(1, 6)</sup>

O diagnóstico genético é feito com base na detecção de uma mutação germinativa no gene MEN1.<sup>(1)</sup> O teste genético está indicado nos seguintes casos:

- Caso *índice* com NEM1 clínica (2 ou mais tumores endócrinos associados à NEM1);<sup>(1, 2, 8)</sup>
- Familiares em primeiro grau assintomáticos de indivíduo portador da mutação MEN1 (idealmente antes dos 5 anos);<sup>(1, 2, 8)</sup>
- Familiares em primeiro grau sintomáticos de indivíduos com MEN 1<sup>(1, 2, 8)</sup>, isto é, com sintomas, sinais, evidência bioquímica e/ou radiológica de um ou mais tumores associados à NEM1;<sup>(2)</sup>
- Adenomas das paratiroides antes dos 30 anos;<sup>(1, 2)</sup>
- HPT multiglandular;<sup>(1-3)</sup>
- Gastrinoma ou tumores pancreáticos múltiplos, independentemente da idade;<sup>(1-3)</sup>
- HPT familiar isolado;<sup>(3)</sup>
- Tumores neuroendócrinos enteropancreáticos antes dos 40 anos de idade;<sup>(3)</sup>
- Tumor neuroendócrino brônquico ou tímico.<sup>(3)</sup>

Caso seja documentada a mutação, está indicado o seguimento regular destes doentes, com vista a vigiar o desenvolvimento de tumores associados à NEM1.<sup>(8)</sup> De realçar que a todos os indivíduos testados deve ser oferecido aconselhamento genético antes do teste.<sup>(8)</sup>

No que toca à gestão da doença, doentes com esta síndrome e portadores assintomáticos devem ser vigiados a partir dos 5 anos<sup>(1, 2, 31)</sup>, de modo a diminuir a morbimortalidade. Contudo, na maioria dos casos, o diagnóstico não é feito tão precocemente quanto seria desejável.<sup>(2)</sup>

## **RASTREIO DE MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E TUMORES NA NEM1**

Aproximadamente 12 a 17% dos doentes afetados foram diagnosticados nas duas primeiras décadas de vida e há inclusive vários relatos de casos cuja primeira manifestação surgiu aos 5 anos<sup>(1)</sup>, daí a vigilância começar nessa idade.<sup>(1, 2, 31)</sup>

O seguimento de doentes com NEM1 inclui a detecção de tumores em fase precoce, análise cuidadosa de sinais e sintomas e gestão dos tumores após o diagnóstico. O rastreio deve ser capaz de detetar a doença em fase pré-sintomática de modo a melhorar os *outcomes* (por exemplo, reduzindo a mortalidade) e ser custo-efetivo e aceitável para o doente.<sup>(31)</sup>

Na tabela I está demonstrado o protocolo de rastreio das manifestações clínicas associadas à NEM1, de acordo com a literatura mais atual disponível.<sup>(18, 31)</sup> Este deve ser realizado nas seguintes situações: ao caso índice confirmado, a portadores da mutação na família e a membros da família sem mutação genética, mas cujo risco ainda não foi totalmente eliminado.<sup>(18)</sup>

## **IMPACTO NA FERTILIDADE E GRAVIDEZ**

É ainda escassa a informação sobre o impacto da doença no âmbito da fertilidade, sendo que, frequentemente, se inferem dados a partir dos tumores esporádicos.<sup>(1, 32)</sup>

Um estudo retrospectivo australiano concluiu que a NEM1 não tem impacto negativo significativo na fertilidade; conclusão essa que poderá dever-se ao facto de o estudo ter ocorrido no contexto de doença hipofisária ou paratiroideia bem controlada.<sup>(32)</sup>

Embora previamente se associasse o HPT primário a *outcomes* maternos e neonatais desfavoráveis, estudos recentes têm demonstrado que a maioria das doentes afetadas por HPT primário na NEM1 têm uma gravidez sem qualquer tipo de complicação.<sup>(32)</sup> Além disso, demonstraram também que *outcomes* adversos parecem estar mais relacionados com o grau de hipercalcemia existente e não tanto com a presença ou ausência de HPT.<sup>(1, 32)</sup> Complicações na gravidez relacionadas com a hipercalcemia podem englobar litíase renal, crises hipertensivas, restrição do crescimento fetal, pré-eclâmpsia e abortamento, estando por isso aconselhada a monitorização periódica dos níveis séricos de cálcio.<sup>(1)</sup>

No que concerne aos prolactinomas, está bem estabelecido que podem reduzir a fertilidade.<sup>(1, 2, 32)</sup> Contudo, o mesmo estudo comprovou que, quando a patologia hipofisária está bem controlada, por si só, não tem impacto considerável no sucesso reprodutivo.<sup>(32)</sup>

Concluindo, a NEM1 não parece ter, no geral e por si só, impacto na fertilidade e gravidez. Ainda assim, patologias relacionadas com este síndrome têm potencial para despoletar desfechos menos favoráveis, pelo que a vigilância das grávidas afetadas se reveste de especial importância.<sup>(32)</sup>

## PROGNÓSTICO E QUALIDADE DE VIDA

A síndrome de NEM1 está claramente associada a uma maior taxa de mortalidade, quando comparada com a população em geral, sendo os tumores neuroendócrinos enteropancreáticos e tímicos os principais responsáveis. Estima-se que no sexo feminino a taxa de mortalidade seja menor, provavelmente devido à menor prevalência de TNEs tímicos.<sup>(1)</sup>

A multiplicidade de tumores, a agressividade de alguns deles e a falta de informação robusta e de evidência de alta qualidade aumentam a incerteza e diminuem a qualidade de vida dos doentes.<sup>(1)</sup>

## EXPOSIÇÃO DO CASO CLÍNICO

Descreve-se o caso de uma doente do sexo feminino, de 51 anos de idade, caucasiana, autónoma nas atividades de vida diária e cognitivamente íntegra, em seguimento em consulta de Endocrinologia no Centro Hospitalar Universitário de Santo António desde 1992, por NEM1.

À data do encaminhamento para a consulta teria 20 anos de idade e apresentava-se com um quadro clínico caracterizado por oligomenorreia crónica (presente desde os 15 anos) e, mais recentemente, com amenorreia e galactorreia. A menarca tinha ocorrido aos 12 anos de idade. À data, a doente não apresentava outros antecedentes pessoais de relevo e era normoponderal com um índice de massa corporal (IMC) de 22,2 kilogramas (kg)/metro<sup>2</sup>. Não fazia qualquer medicação cronicamente. Por apresentar elevação da prolactina e microadenoma hipofisário com ligeiro desvio esquerdo da haste hipofisária visível em TAC da sela turca, concordantes com o diagnóstico de microprolactinoma, iniciou, pela primeira vez, terapêutica com agonista dopaminérgico bromocriptina em 1992, com remissão dos sintomas. Manteve-se sob bromocriptina, interrompendo apenas transitoriamente nas gravidezes (espontâneas) em 1997 e 2004. A primeira gravidez foi complicada por pré-eclâmpsia e síndrome *haemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count* que terá motivado uma crise focal com hemiparesia direita e alteração temporo-espacial, tendo resultado num parto prematuro às 29 semanas de gestação por cesariana. A segunda gravidez foi uma gestação gemelar, que decorreu sem intercorrências.

A doente manteve seguimento periódico na consulta de Endocrinologia. Em 2008, aos 36 anos de idade, foi estabelecido o diagnóstico concomitante de HPT primário, mediante queixas gástricas dispépticas de novo. O diagnóstico clínico de NEM1 foi estabelecido nesta data. Na altura

apresentava hipercalcemia, hipofosfatemia e elevação da PTH, confirmadas em doseamentos repetidos. A doente foi submetida a uma primeira intervenção cirúrgica cervical de paratiroidectomia superior direita, após verificação da normalidade das metanefrinas urinárias e mediante prévia documentação de hipercaptação da referida paratiróide superior direita em cintigrafia das paratiróides com Tecnécio-99m sestamibi. O exame anatomo-patológico da paratiróide removida foi compatível com “adenoma da paratiróide”.

O estudo genético dirigido solicitado posteriormente confirmou a existência de “uma deleção de 4 bases, c.249\_252delGGTCT que leva à substituição de uma isoleucina por uma serina na posição 85 da proteína e que resulta num codão de terminação prematuro a 33 aminoácidos da alteração”, alteração compatível com o diagnóstico de síndrome de NEM1.

A doente manteve estudo do metabolismo fosfo-cálcico normal até 2014, altura em que apresentou hipercalcemia recidivada assintomática com hipofosfatemia, elevação da PTH e défice de vitamina D. Nesta altura foi decidida re-intervenção cirúrgica com remoção da paratiróide superior esquerda. A histologia foi compatível com “hiperplasia nodular”.

Mais recentemente, aos 47 anos de idade (mais de 25 anos desde o diagnóstico do prolactinoma), nos exames imagiológicos e funcionais de seguimento regular realizados, dirigidos à síndrome de atingimento multissistémico, foi documentada a presença de uma massa pancreática, confirmando tratar-se de um tumor neuroendócrino do pâncreas não funcionante com metastização hepática (lesão ocupante de espaço hepática única). A doente foi submetida a pancreatectomia parcial (corpóreo-caudal) com esplenectomia total, exérese de gânglios linfáticos regionais, colecistectomia laparoscópica e metastesectomia hepática. A avaliação histológica revelou tratar-se de um tumor neuroendócrino bem diferenciado, grau 2 (Ki-67 3 a 20%; índice mitótico 2 a 20 mitoses/2 milímetros (mm)<sup>2</sup>), multifocal com 3 focos macroscopicamente individualizáveis (o maior foco com 15x14x10mm e metástase hepática com 17mm), estadio pT1 N0 M1a R0 (estadio IV AJCC/UICC 8ª edição, 2017). Dois meses após a cirurgia a doente iniciou terapêutica médica adjuvante com análogo da somatostatina – lanreotido 120 miligramas (mg) subcutâneo a cada 28 dias – com boa tolerância e que mantém até hoje.

Durante o seguimento a doente desenvolveu excesso de peso e posteriormente obesidade, hipertensão arterial (HTA) (documentada pela primeira vez em 2012, aos 40 anos de idade), pré-diabetes/anomalia da glicose em jejum (2018) com progressão para DM após a cirurgia pancreática, com necessidade de instituição de insulino-terapia cerca de 1 ano após a cirurgia por agravamento do controlo metabólico.

De realçar ainda o diagnóstico de hiperplasia das glândulas suprarrenais com áreas nodulariformes com conteúdo adiposo com mais expressão na suprarrenal esquerda com estudo hormonal dirigido normal; lipoma localizado à região abdominal com 4cm de maiores dimensões removido cirurgicamente (2019) e outros lipomas de dimensões mais reduzidas na região dorsal direita em vigilância; angiofibromas cutâneos dispersos por todo o tegumento e manchas *café au lait*.

Relativamente aos antecedentes familiares de destacar: mãe falecida aos 42 anos com história de vários episódios de nefrolitíase renal que terão motivado três cirurgias e história de DM; pai falecido aos 70 anos com história de neoplasia da cavidade oral e DM; 3 filhos (com 24 e dois com 19 anos - gémeos dizigóticos - um deles com diagnóstico genético confirmado de NEM1).

Presentemente a doente apresenta interlúnios regulares, sem galactorreia ou sintomas de efeito de massa com valor de prolactina ligeiramente elevado sob cabergolina 0,5 mg/semana. A última RM selar realizada documentou a presença de adenoma de 9 mm à esquerda, estável, sem extensão supra ou parasselar, que se encontra em vigilância.

Exibe também hipercalcemia dependente da PTH persistente e de agravamento paulatino, com as seguintes manifestações clínicas: osteoporose da coluna lombar (diagnosticada pela primeira vez em 2017 e medicada com bifosfonato até 2020, com *T-score* inicial na coluna lombar/colo do fémur de -2,7/-1,3 e atual de -2,0/-1,6, respetivamente) e litíase renal (documentada em 2021) sem episódios de cólica renal, sem hidronefrose e sem disfunção renal associadas. Tendo em conta a idade da doente, o agravamento da hipercalcemia e as manifestações ósseas e renais, equaciona-se nova intervenção cirúrgica cervical.

A doença pancreática encontra-se estável em estudo imagiológico e PET-DOTA-Ga demonstra persistência de doença local e metástase ganglionar peri-pancreática de dimensões estabilizadas.

A doente apresenta ainda HTA controlada com azilsartan 80 mg/dia, DM sob insulina glargina U300 10 unidades à noite, metformina/dapagliflozina 1000/5mg 2 vezes ao dia e semaglutido 1mg por semana, com hemoglobina glicada mais recente de 6,3% e obesidade classe II (com IMC atual de 35,3 kg/metro<sup>2</sup>) com seguimento paralelo em Nutrição.

Tendo em conta o impacto emocional da doença do ponto de vista pessoal e familiar, a doente mantém seguimento regular em consulta de Psicologia e de Psiquiatria por sentimentos de culpa pela transmissão da doença à filha e *stress* relacionado com o seguimento da doença.

## DISCUSSÃO

O caso clínico ilustrado demonstra a importância de um diagnóstico precoce da síndrome de NEM1. Reforça, igualmente, a complexidade das diversas manifestações clínicas desta síndrome e os inúmeros desafios no seu diagnóstico e no seguimento destes doentes. O diagnóstico de NEM1 num indivíduo tem profundas implicações, quer para o doente, quer para a toda a sua família.

Apesar dos avanços realizados no que concerne ao diagnóstico e seguimento na NEM1, doentes continuam a apresentar diminuição da esperança média de vida quando comparados com a população geral.<sup>(2)</sup> Por este motivo, é recomendada vigilância intensiva em portadores assintomáticos a partir dos 5 anos, uma vez que a deteção tumoral em fase pré-sintomática poderá aumentar a sobrevivência destes doentes.<sup>(8)</sup>

Sendo o hiperparatiroidismo primário a primeira manifestação clínica da NEM1 num grande número de casos, será de prever um atraso no seu diagnóstico, uma vez que esta entidade é classicamente assintomática, assumindo a doença um comportamento “silencioso” durante um período variável.<sup>(2)</sup> Realça-se, assim, a importância de sensibilizar os clínicos para a necessidade de equacionar este diagnóstico em doentes jovens com esta manifestação clínica, associado ou não a tumores hipofisários produtores de prolactina ou outros.

No caso clínico apresentado, não foi possível estabelecer o diagnóstico genético tão precocemente quanto teria sido desejável, revelando um atraso de cerca de 6 anos. Este facto ditou uma primeira e segunda intervenções cirúrgicas cervicais desadequadas, com remoção de apenas uma paratiróide em cada momento cirúrgico (contrariamente à cirurgia de remoção de 3,5 glândulas paratiroideias ou total), e sem remoção concomitante do timo. Ainda assim, a realização posterior do diagnóstico definitivo através do teste genético ditou, pelo menos, duas consequências clínicas fulcrais nesta doente. A primeira, a possibilidade de iniciar, sem demoras, o rastreio periódico (analítico e imagiológico) de tumores neuroendócrinos enteropancreáticos que, como referido, determinam a maior morbi-mortalidade na NEM1, o que possibilitou o diagnóstico desta doente e o seu tratamento dirigido. Infelizmente, à data do diagnóstico, a doente já apresentava doença avançada com metastização à distância (localizada apenas no fígado), reforçando a natureza agressiva destes tumores. Atendendo à metástase hepática ser única, foi possível oferecer um tratamento cirúrgico dirigido, com bons resultados clínicos até ao momento.

A segunda consequência clínica assenta na possibilidade de realizar aconselhamento genético aos familiares. Como já foi referido anteriormente, um teste genético positivo deve desencadear o diagnóstico dos familiares em primeiro grau. No caso apresentado, dos três

familiares estudados, foi identificado um indivíduo (filha) com síndrome de NEM1, o que permitiu iniciar vigilância clínica precoce (19 anos) e periódica, com rastreio bioquímico e imagiológico.

Apesar do diagnóstico, a doente teve duas gravidezes espontâneas por bom controlo da hiperprolactinemia com agonista dopaminérgico com restabelecimento da função gonadal. Contudo, pode-se especular se a pré-eclâmpsia ocorrida na primeira gravidez em 1997 não terá tido relação com um *status* de hipercalcemia assintomática que a doente poderia apresentar cerca de 10 anos antes do diagnóstico de HPT ter sido estabelecido.

Os TNEs pancreáticos são frequentemente múltiplos na NEM1, tal como se verificou neste caso clínico. Apesar dos tumores com menos de 2cm não serem geralmente tratados cirurgicamente<sup>(24)</sup>, neste caso específico, a idade da doente, a localização mais distal dos tumores pancreáticos e a presença de metástase única hepática, ditaram uma solução cirúrgica. Em TNEs pancreáticos não funcionantes grau 1 ou 2 apenas com metastização hepática, como este caso, e também nos funcionantes, a resseção das metástases hepáticas pode ser considerada, e oferecer uma vantagem em termos de controlo de doença a longo prazo.<sup>(6)</sup>

O lanreotido (análogo da somatostatina) mostrou-se eficaz como terapêutica anti-proliferativa em TNEs pancreáticos com dimensões inferiores a 2cm. Apesar de mais comum com tumores maiores (>2cm), o desenvolvimento de metástases não é exclusivo destes, como se verificou no caso desta doente. O tratamento sistémico com lanreotido demonstrou benefício, não só a evitar ou atrasar a necessidade de uma cirurgia, como também a reduzir a progressão da doença com novas lesões tumorais. Esta doente apresenta doença estável, estando atualmente a completar 3 anos de terapêutica adjuvante com lanreotido, o que vem reforçar o potencial benefício deste grupo farmacológico.<sup>(17)</sup> Estudos recentes demonstraram a possibilidade de redução do volume tumoral em doentes sob lanreotido com TNEs pancreáticos grau 1 ou 2 que apresentem elevada expressão de recetores de somatostatina, mostrando benefícios consideráveis quando comparado com o grupo que permaneceu em vigilância ativa.<sup>(17)</sup> Tal reforça a necessidade de testar geneticamente familiares de primeiro grau de indivíduos com NEM1, de modo a obter um diagnóstico precoce de TNEs pancreáticos e, desse modo, evitar cirurgias agressivas, sob a premissa de ser possível frear a proliferação das células neuroendócrinas e assim estabilizar o tamanho do tumor com os análogos da somatostatina.<sup>(23)</sup>

Relativamente aos tumores das glândulas paratiroides na NEM1, estes apresentam elevadas taxas de recorrência, o que também se verificou neste caso clínico. Urge, portanto, a necessidade de criação de novas terapêuticas que possam prevenir o reaparecimento destes tumores, atuando em alvos moleculares específicos. A perda de função da menina parece ser o

*trigger* inicial no desenvolvimento tumoral. Contudo, a ausência de uma relação entre o genótipo e o fenótipo, sugere a existência de outros fatores relevantes no processo de tumorigénese paratiroideia, podendo explicar o facto de irmãos gémeos, portadores da mesma mutação, apresentarem manifestações clínicas distintas.<sup>(21)</sup>

Tem sido amplamente investigada a relação entre a mutação MEN1 e o desenvolvimento de cancro da mama na mulher, indicando que a perda de função da proteína menina estará implicada no processo de carcinogénese mamária<sup>(33)</sup>, aumentando consideravelmente o risco destas mulheres desenvolverem cancro da mama<sup>(1, 2, 7, 34)</sup>, principalmente do tipo luminal<sup>(1)</sup>. Sugere-se então que estas mulheres iniciem o rastreio de cancro da mama aos 40 anos<sup>(1, 4, 34)</sup> através de mamografia e posteriormente de 2 em 2 anos.<sup>(34)</sup>

Relativamente ao impacto global da doença, é notório que ao longo da sua vida, os doentes são sujeitos a inúmeros exames, pelo que é essencial não negligenciar os seus efeitos deletérios. No âmbito físico, a radiação ionizante cumulativa e as potenciais repercussões diretas de procedimentos invasivos (como, por exemplo, a ecoendoscopia com risco de hemorragia e perfuração) não são, de todo, desprezáveis.<sup>(31)</sup>

Na esfera psicológica, o receio e ansiedade inerentes à espera dos resultados dos vários exames, podem causar perturbação emocional. Doentes com NEM1 têm elevado receio da trajetória da doença<sup>(35)</sup>, receio esse que é exacerbado no que respeita aos seus familiares próximos. Por este motivo, sempre que necessário, deve-lhes ser oferecido acompanhamento psicológico e/ou psiquiátrico.<sup>(35)</sup>

Por fim, realçar que é necessário aceitar a presença de um certo grau de incerteza no que toca à NEM1. A vigilância intensiva já descrita não resolve esta incerteza e, pelo contrário, pode alimentá-la. Assim, torna-se imperativo o envolvimento de uma equipa multidisciplinar e do próprio doente em todos os passos do diagnóstico, seguimento e tratamento.<sup>(31)</sup>

## **CONCLUSÃO E PERSPETIVAS FUTURAS**

Com este trabalho, a autora gostaria de sensibilizar a comunidade médica para a NEM1: uma síndrome genética com uma complexidade clínica particular, potencialmente fatal, que exige um elevado nível de suspeição clínica para o seu diagnóstico atempado. Por outro lado, pretende-se também sublinhar a complexidade inerente ao seu tratamento que, com uma elevada probabilidade, aglomerará várias estratégias terapêuticas simultâneas ou sequenciais, cirúrgicas

e/ou médicas. Outro dos aspetos que este caso exemplifica de forma evidente é a importância do estudo genético. Ao afirmar um diagnóstico definitivo, desencadeia o rastreio de várias complicações potencialmente fatais no indivíduo e a instituição de um tratamento adequado, além de permitir o rastreio dos familiares, iniciando mais precocemente o seguimento e tratamento nestes indivíduos.

Recentemente têm sido estudados possíveis moduladores da tumorigénese – como o micro RNA 24 (miR-24) - que, ao atuar em sinergia com a mutação no gene MEN1, despoletam o aparecimento de tumores malignos.<sup>(21)</sup> A segunda inativação do modelo de *Knudson* (a nível somático) estará sob controlo de fatores epigenéticos como o mi-R24, que apresenta a capacidade de bloquear a expressão de menina.<sup>(36)</sup> O futuro passará por terapias dirigidas a alvos específicos, na expectativa de conseguir prevenir e/ou reduzir o desenvolvimento de cancro, bem como a sua progressão.<sup>(21)</sup>

Tendo em conta a apresentação heterogénea desta síndrome e a sua complexidade, é necessário garantir uma equipa interdisciplinar para assegurar que os melhores cuidados são prestados ao doente.<sup>(1)</sup>

## TABELAS

Tabela I: Rastreios a realizar na Neoplasia Endócrina Múltipla do tipo 1 e respetivas idades.

<b>Manifestação clínica</b>	<b>Idade de início</b>	<b>Rastreio bioquímico anual</b>	<b>Rastreio imagiológico</b>
Hiperparatiroidismo primário	8	Cálcio plasmático, PTH	-
Gastrinoma	20	Gastrina plasmática em jejum, pH gástrico, débito de ácido gástrico	-
Insulinoma	5	Glicose plasmática em jejum, insulina plasmática	-
Outros tumores neuroendócrinos do pâncreas	10	Glucagon plasmático, cromogranina A, VIP, polipeptídeo pancreático	TAC/RM abdominal/ Ecoendoscopia anual
Tumores neuroendócrinos do pâncreas não funcionantes	10		TAC/RM abdominal/ Ecoendoscopia anual
Adenomas hipofisários	5	Prolactina e IGF-1 plasmáticas	RM hipofisária trienal
Carcinóides gástricos	20	-	EDA com biópsia trienal (± Ecoendoscopia/ cintigrafia dos recetores da somatostatina)
Carcinóides brônquicos / tímicos	15	-	TAC/ RM torácica anual ou bienal
Adenomas adrenocorticais	10	-	TAC /RM abdominal trienal

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brandi ML, Agarwal SK, Perrier ND, Lines KE, Valk GD, Thakker RV. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1: Latest Insights. *Endocr Rev.* 2021;42(2):133-170. doi: 10.1210/edrv/bnaa031.
2. Kamilaris CDC, Stratakis CA. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1): An Update and the Significance of Early Genetic and Clinical Diagnosis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:339. doi: 10.3389/fendo.2019.00339.
3. McDonnell JE, Gild ML, Clifton-Bligh RJ, Robinson BG. Multiple endocrine neoplasia: an update. *Intern Med J.* 2019;49(8):954-961. doi: 10.1111/imj.14394.
4. Marx SJ. Recent Topics Around Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(4):1296-1301. doi: 10.1210/jc.2017-02340.
5. Effraimidis G, Knigge U, Rossing M, Oturai P, Rasmussen Å K, Feldt-Rasmussen U. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN-1) and neuroendocrine neoplasms (NENs). *Semin Cancer Biol.* 2022;79:141-162. doi: 10.1016/j.semcancer.2021.04.011.
6. Niederle B, Selberherr A, Bartsch DK, *et al.* Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 and the Pancreas: Diagnosis and Treatment of Functioning and Non-Functioning Pancreatic and Duodenal Neuroendocrine Neoplasia within the MEN1 Syndrome - An International Consensus Statement. *Neuroendocrinology.* 2021;111(7):609-630. doi: 10.1159/000511791.
7. Manoharan J, Bollmann C, Kann PH, Di Fazio P, Bartsch DK, Albers MB. Gender Differences in Multiple Endocrine Neoplasia Type 1: Implications for Screening? *Visc Med.* 2020;36(1):3-9. doi: 10.1159/000505498.
8. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, *et al.* Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(9):2990-3011. doi: 10.1210/jc.2012-1230.
9. Băicoianu-Nițescu LC, Gheorghe AM, Carsote M, Dumitrascu MC, Sandru F. Approach of Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1) Syndrome-Related Skin Tumors. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(11):2768. doi: 10.3390/diagnostics12112768.
10. Feng Z, Ma J, Hua X. Epigenetic regulation by the menin pathway. *Endocr Relat Cancer.* 2017;24(10):147-159. doi: 10.1530/erc-17-0298.
11. Dreijerink KMA, Timmers HTM, Brown M. Twenty years of menin: emerging opportunities for restoration of transcriptional regulation in MEN1. *Endocr Relat Cancer.* 2017;24(10):135-145. doi: 10.1530/erc-17-0281.
12. Kövesdi A, Tóth M, Butz H, *et al.* True MEN1 or phenocopy? Evidence for geno-phenotypic correlations in MEN1 syndrome. *Endocrine.* 2019;65(2):451-459. doi: 10.1007/s12020-019-01932-x.
13. Mazarico-Altisent I, Capel I, Baena N, *et al.* Novel germline variants of CDKN1B and CDKN2C identified during screening for familial primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest.* 2022;46(4):829-840. doi: 10.1007/s40618-022-01948-7.
14. Marini F, Giusti F, Brandi ML. Multiple endocrine neoplasia type 1: extensive analysis of a large database of Florentine patients. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13(1):205. doi: 10.1186/s13023-018-0938-8.
15. Khan AA, Hanley DA, Rizzoli R, *et al.* Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. A Canadian and international consensus. *Osteoporos Int.* 2017;28(1):1-19. doi: 10.1007/s00198-016-3716-2.
16. Hu X, Guan J, Wang Y, *et al.* A narrative review of multiple endocrine neoplasia syndromes: genetics, clinical features, imaging findings, and diagnosis. *Ann Transl Med.* 2021;9(11):944. doi: 10.21037/atm-21-1165.
17. Faggiano A, Modica R, Lo Calzo F, *et al.* Lanreotide Therapy vs Active Surveillance in MEN1-Related Pancreatic Neuroendocrine Tumors < 2 Centimeters. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(1). doi: 10.1210/clinem/dgz007.

18. Serviço de Endocrinologia CHUdSA. Procedimento Técnico Multidisciplinar - Abordagem de seguimento dos doentes e familiares com síndrome de Neoplasia Endócrina Múltipla Tipo 1. 2018.
19. Pulvirenti A, Rao D, McIntyre CA, *et al.* Limited role of Chromogranin A as clinical biomarker for pancreatic neuroendocrine tumors. *HPB (Oxford)*. 2019;21(5):612-618. doi: 10.1016/j.hpb.2018.09.016.
20. Ma ZY, Gong YF, Zhuang HK, *et al.* Pancreatic neuroendocrine tumors: A review of serum biomarkers, staging, and management. *World J Gastroenterol*. 2020;26(19):2305-2322. doi: 10.3748/wjg.v26.i19.2305.
21. Marini F, Brandi ML. Role of miR-24 in Multiple Endocrine Neoplasia Type 1: A Potential Target for Molecular Therapy. *Int J Mol Sci*. 2021;22(14):7352. doi: 10.3390/ijms22147352.
22. Ito T, Masui T, Komoto I, *et al.* JNETS clinical practice guidelines for gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: diagnosis, treatment, and follow-up: a synopsis. *J Gastroenterol*. 2021;56(11):1033-1044. doi: 10.1007/s00535-021-01827-7.
23. Ramundo V, Del Prete M, Marotta V, *et al.* Impact of long-acting octreotide in patients with early-stage MEN1-related duodeno-pancreatic neuroendocrine tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;80(6):850-855. doi: 10.1111/cen.12411.
24. Sulciner ML, Clancy TE. Surgical Management of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Cancers (Basel)*. 2023;15(7):2006. doi: 10.3390/cancers15072006.
25. Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, *et al.* ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Patients with Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Non-Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):153-171. doi: 10.1159/000443171.
26. Yliaska I, Tokola H, Ebeling T, *et al.* Thymic neuroendocrine tumors in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Endocrine*. 2022;77(3):527-537. doi: 10.1007/s12020-022-03099-4.
27. Asemota IR, Ajiboye O, Nwaichi C, Mbachi C, Mba B. Cushing's Syndrome Due to a Functional Thymic Neuroendocrine Tumor in Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 Syndrome. *Cureus*. 2021;13(10):e18590. doi: 10.7759/cureus.18590.
28. Araujo-Castro M. Indications for genetic study in gastro-entero-pancreatic and thoracic neuroendocrine tumors. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2022. doi: 10.1016/j.endien.2022.11.014.
29. Araujo-Castro M, Pascual-Corrales E, Molina-Cerrillo J, Moreno Mata N, Alonso-Gordoa T. Bronchial Carcinoids: From Molecular Background to Treatment Approach. *Cancers (Basel)*. 2022;14(3):520. doi: 10.3390/cancers14030520.
30. Waguespack SG. Beyond the "3 Ps": A critical appraisal of the non-endocrine manifestations of multiple endocrine neoplasia type 1. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:1029041. doi: 10.3389/fendo.2022.1029041.
31. Newey PJ, Newell-Price J. MEN1 Surveillance Guidelines: Time to (Re)Think? *Journal of the Endocrine Society*. 2022;6(2). doi: 10.1210/jendso/bvac001.
32. Thompson M, Burgess J. No evidence of adverse fertility and pregnancy outcomes in patients with unrecognized and untreated multiple endocrine neoplasia type 1. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019;90(2):312-319. doi: 10.1111/cen.13890.
33. Dreijerink KM, Goudet P, Burgess JR, Valk GD. Breast-cancer predisposition in multiple endocrine neoplasia type 1. *N Engl J Med*. 2014;371(6):583-584. doi: 10.1056/NEJMc1406028.
34. van Leeuwen RS, Dreijerink KM, Ausems MG, *et al.* MEN1-Dependent Breast Cancer: Indication for Early Screening? Results From the Dutch MEN1 Study Group. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(6):2083-2090. doi: 10.1210/jc.2016-3690.
35. van Leeuwen RS, Pieterman CRC, Bleiker EMA, *et al.* High Fear of Disease Occurrence Is Associated With Low Quality of Life in Patients With Multiple Endocrine Neoplasia Type 1: Results From the Dutch MEN1 Study Group. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(6):2354-2361. doi: 10.1210/jc.2018-00259.

36. Donati S, Ciuffi S, Marini F, *et al.* Multiple Endocrine Neoplasia Type 1: The Potential Role of microRNAs in the Management of the Syndrome. *Int J Mol Sci.* 2020;21(20):7592. doi: 10.3390/ijms21207592.

**INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR**

