



Neoplasia Múltipla Endócrina tipo 1: relato de caso

Andressa Losso¹
Bárbara Bastelli²
Camila Tiê Gunji³
Fábio de Paula Ragazzi⁴
Fernanda Novais Miarelli⁵
Isabella de Barros Ferrari⁶
Julieny Mari Pereira⁷
Lara Fenley Granzotto⁸
Ludmilla Cardoso Curto⁹
Marília Paliato¹⁰
Marina Pires de Sousa e Silva¹¹
Maurício Rodrigues Rebola¹²
Rafaela Simões Luz Maia¹³
Talie Zanchetta Hanada¹⁴
Thainá Louise Rodrigues¹⁵
Ulisses Kiskissian Martins¹⁶
Paulo Maccagnan¹⁷

Resumo

Objetivo: Esse trabalho tem como objetivo descrever um caso de rara ocorrência de neoplasia endócrina múltipla tipo 1 e discutir alguns aspectos relacionados principalmente ao seu diagnóstico. **Método:** Informações obtidas por vias de revisão do prontuário, entrevista com o paciente, registro fotográfico dos métodos diagnósticos aos quais o paciente foi submetido. **Considerações finais:** O caso relatado trás informações a respeito do NEM tipo 1, verificado em 1/30.000 pessoas, sendo que este tem ocorrência em tumores benignos e malignos, envolvendo duas

¹ Acadêmico de Medicina da Universidade Metropolitana de Santos

² Acadêmico de Medicina da Universidade Metropolitana de Santos

³ Acadêmico de Medicina da Universidade Metropolitana de Santos

⁴ Acadêmico de Medicina da Universidade Metropolitana de Santos

⁵ Acadêmico de Medicina da Universidade Metropolitana de Santos

⁶ Acadêmico de Medicina da Universidade Metropolitana de Santos

⁷ Acadêmico de Medicina da Universidade Metropolitana de Santos

⁸ Acadêmico de Medicina da Universidade Metropolitana de Santos

⁹ Acadêmico de Medicina da Universidade Metropolitana de Santos

¹⁰ Acadêmico de Medicina da Universidade Metropolitana de Santos

¹¹ Acadêmico de Medicina da Universidade Metropolitana de Santos

¹² Acadêmico de Medicina da Universidade Metropolitana de Santos

¹³ Acadêmico de Medicina da Universidade Metropolitana de Santos

¹⁴ Acadêmico de Medicina da Universidade Metropolitana de Santos

¹⁵ Acadêmico de Medicina da Universidade Metropolitana de Santos

¹⁶ Acadêmico de Medicina da Universidade Metropolitana de Santos

¹⁷ Professor titular de Endocrinologia da Universidade Metropolitana de Santos



ou mais glândulas endócrinas. Foi possível concluir, a partir do relato de caso referido, que o NEM tipo 1 pode abranger diversas complicações clínicas.

Abstract

Objective: This study aims to describe a case of rare occurrence of multiple endocrine neoplasia type 1 and discuss some aspects related mainly to its diagnosis. *Method:* Information obtained by way of review of the medical record, interview with the patient, photographic record of the diagnostic methods to which the patient was submitted. *Final considerations:* The reported case reports information on the NMS type 1, verified in 1 / 30,000 people, and this has occurred in benign and malignant tumors, involving two or more endocrine glands. It was possible to conclude, from the referred case report, that the NEM type 1 can cover several clinical complications.

Introdução

As Neoplasias Endócrinas Múltiplas (NEM) caracterizam-se pela ocorrência de tumores benignos ou malignos, envolvendo duas ou mais glândulas endócrinas, existindo dois grandes tipos: NEM1 e NEM2.³ A neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (NEM1) ou Síndrome Wermer é uma síndrome autossômica dominante rara, cujo gene está localizado no cromossoma 11 (11q13), é caracterizada pela co-ocorrência, no mesmo indivíduo ou em indivíduos relacionados da mesma família, de hiperparatireoidismo, tumores neuroendócrinos duodenopancreáticos, adenomas hipofisários, tumores adrenocorticais e tumores neuroendócrinos, no timo, nos brônquios ou no estômago. Em pacientes com NEM1, atenção especial deve ser dada para avaliar a progressão dos tumores neuroendócrinos duodenopancreáticos, devido ao seu potencial maligno.¹

Objetivo

Esse trabalho tem como objetivo descrever um caso de rara ocorrência de neoplasia endócrina múltipla tipo 1 e discutir alguns aspectos relacionados principalmente ao seu diagnóstico.

Relato de caso

MFSS, 39 anos, mulher, branca, casada, nuligesta. Paciente procurou serviço médico com quadro de amenorreia há 15 anos após realizar uma cirurgia transesfenoidal para ressecção de tumor hipofisário. Apresentava galactorreia bilateral e déficit de campo visual temporal em olho esquerdo. Fazia uso de ranitidina devido quadro de gastrite e apresentava constipação e poliúria. Irmão com histórico de litíase renal e operado de tumor hipofisário. Nos exames laboratoriais apresentava glicemia de jejum de 80 mg/dl, creatinina de 1,2mg/dL, cortisol de 11,8 mcg/dL (valor normal, v.n.=5,0-25,0), TSH de 2,9 mU/L (v.n.=0,54,5), T4 livre de 0,8 ng/ml (0,7 - 1,7), prolactina de 1.508,0 ng/ml (v.n.<22), cálcio ionizado de 1,75 mmol/L (v.n.=1,16 - 1,32) e PTH de 788 pg/mL (v.n.=7 - 53). A ultrassonografia de abdome revelou nefrolitíase bilateral e pâncreas normal, e de tireóide/paratireóide evidenciou um nódulo de 0,9 cm em lobo tireoidiano direito e nódulo adjacente no polo inferior do lobo tireoidiano direito de 1,9 cm, e um nódulo adjacente no polo



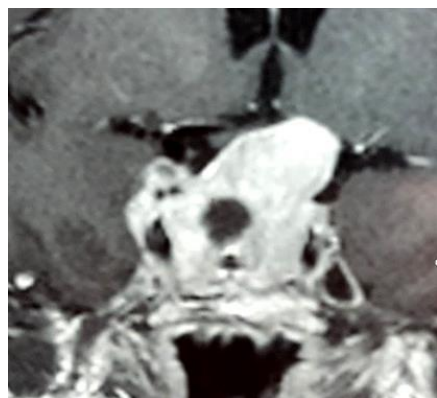
inferior do lobo tireoidiano esquerdo com 1,7 cm. Tomografia computadorizada de abdome mostrou litíase renal bilateral e pâncreas normal, ressonância magnética mostrou massa selar de 3 cm sugerindo um macroadenoma hipofisário.

A densitometria óssea revelou osteoporose com T score em L1-L4 de -2,8 e no fêmur total de -1,1. Endoscopia digestiva alta indicou pangastrite leve e um pólipó esofágico de 1,1cm (biópsia:benigno).

Com o diagnóstico de macroadenoma secretor de prolactina foi iniciado tratamento via orla com cabergolina 0,5 mg, 2 vezes por semana. Apresentou boa resposta com diminuição progressiva dos níveis séricos de prolactina até sua normalização.

Paralelamente apresentou redução do volume tumoral hipofisário (Figura 1).

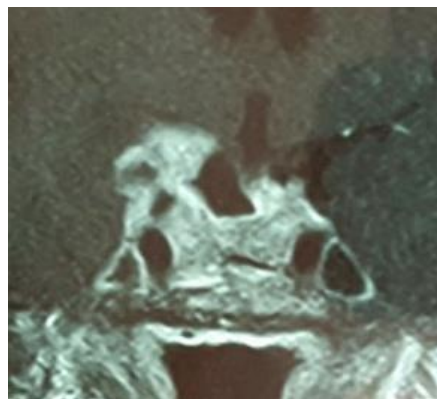
Figura 1. Cortes coronais de Ressonância Magnética de região hipofisária após infusão de gadolínio. A: pré-tratamento. B, C e D: pós-tratamento com cabergolina.



A



B



C



D

Com o achado de hipercalcemia por HPP foi submetida a paratireoidectomia sendo ressecado suposto adenoma de paratireoide. Apresentou diminuição até a normalização da calcemia e dos níveis de PTH, porém depois de pouco mais de 1 ano após a cirurgia voltou a apresentar elevação da calcemia concomitante a níveis inapropriadamente normais de PTH, sugerindo então provável quadro de hiperplasia de paratireoide com persistência do HPP. Também voltou a apresentar quadro de litíase renal, agora com cólicas lombares e infecção de trato urinário. Atualmente se



planeja nova abordagem cirúrgica cervical para resolução do quadro de hipercalcemia.

A paciente mantém quadro de epigastralgias recorrentes com melhora com o uso via oral e diário de omeprazol. Foi dosado nível sérico de gastrina que se mostrou elevado e repetida TC de abdome que se revelou normal.

Já com o diagnóstico clínico de NEM1, atualmente a paciente e alguns familiares estão sendo convocados para coleta de material genético para análise e provável detecção de perfil de mutação.

Discussão: A Síndrome de Wermer ou NEM1 possui frequência na população de 1 em 30.000 pessoas.² Entre os casos conhecidos, há uma incidência de 1-18% de hiperparatireoidismo primário, 16-38% nos gastrinomas, e inferior a 3% nos casos de tumores hipofisários. Atinge todas as faixas etárias, particularmente dos 5 aos 81 anos, e as manifestações clínicas se desenvolvem, em 80% dos casos, aos 50 anos.³ Nesse relato de caso, a paciente também apresenta um hiperparatireoidismo primário, evidente na elevação do cálcio e do PTH, com presença de nódulos. Além disso há um aumento muito elevado do nível sérico de prolactina concomitante ao achado de imagem de massa selar, caracterizando um prolactinoma.

Tumores secretores e não-secretores de hormônios podem ocorrer em cerca de 30 tecidos em NEM1, porém as causas desta seletividade tecidual de tumores são desconhecidas. Apesar disso, nos adultos, há uma alta penetrância por tumor nos principais tecidos: paratireóides, (90%), neuroendócrino (50%), e hipófise (40%). Estas mesmas características podem tornar os tumores de NEM1 mais difíceis de gerir do que os tumores esporádicos do mesmo tecido.²

O diagnóstico requer a presença de duas das três manifestações mais comuns, as quais são a combinação de tumores a nível das paratireóides, pâncreas endócrino e pituitária, sendo assim conhecidos pelos tumores nos 3P's. Dessa forma, o diagnóstico e a intervenção terapêutica precoces, a nível do doente e família, permitem a redução da morbidade e mortalidade subjacentes.³

O rastreamento em NEM1, tanto genético quanto bioquímico, é importante pelo fato de que o reconhecimento precoce de uma alteração genética pode auxiliar na prevenção e/ou tratamento de algumas morbidades.⁵

O hiperparatireoidismo primário é a manifestação mais frequente e mais precoce, constituindo a primeira manifestação de NEM1, assim como no nosso caso. O diagnóstico de hiperparatireoidismo baseia-se na detecção de hipercalcemia com PTH inapropriadamente elevado. A imagenologia não invasiva pré-operatória tem sido utilizada cada vez com maior frequência, e o tratamento definitivo é cirúrgico. Tumores entero-pancreáticos são a segunda manifestação mais comum. Os hormônios mais frequentemente produzidos são: a gastrina, somatostatina, insulina, glucagon, péptido vasoativo intestinal (VIP) e corticotrofina (ACTH). O tratamento deve ser individualizado de acordo com o tipo tumoral. No nosso caso aqui relatado, apesar do nível sérico elevado de gastrina e o quadro clínico persistente de gastrite ainda não foi detectada nenhuma alteração em exames de imagem de região pancreática.

A terceira manifestação se dá com o desenvolvimento de tumores na hipófise anterior, mais comumente na forma de prolactinomas. A ressonância magnética (RM) da região hipofisária é o principal exame de imagem para diagnóstico da lesão, juntamente com a dosagem sérica da prolactina em níveis superiores a 200 ng/mL.



Nessa perspectiva, outras anormalidades associadas à NEM1 são encontradas na literatura, entre elas são os lipomas, angiofibromas, colagenoses, adenomas tireoidianos, adenomas ou adenocarcinomas de adrenais, tumores carcinóides e meningiomas.

Assim, relatamos um caso com diagnóstico clínico de NEM tipo 1 já em tratamento das patologias diagnosticadas e sob vigilância quanto aos diversos tumores que ainda podem surgir, além da orientação e aconselhamento aos seus familiares.

Referências:

1. Al-Salameh A, Baudry C, Cohen R. Update on multiple endocrine neoplasia Type 1 and 2. *Presse Med.* 2018 Jun 13. pii: S0755-4982(18)30147-7. doi: 10.1016/j.lpm.2018.03.005. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 29909163.

Disponível em: <<https://elbiruniblogspotcom.blogspot.com/2018/06/update-on-multipleendocrine-neoplasia.html>>. Acesso em: 20 agosto. 2018.

2. Marx SJ. Recent Topics Around Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. *J Clin. Endocrinol. Metab.* 2018 Apr 1;103(4):1296-1301. doi: 10.1210/jc.2017-02340.

PubMed PMID: 29897580. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29897580>>. Acesso em: 17 agosto. 2018.

3. Guimaraes, J. Neoplasias endócrinas múltiplas. *Acta Med Port* 2007; 20: 65-7.

4. Mesquita, J; Ana Varela, A; Medina, JL. Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 1 Multiple Endocrine Neoplasia type 1. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo* | 2009 | 02.

5 - Hoff. O.A; Hauache. M.O; Neoplasia Endócrina Múltipla Tipo 1: Diagnóstico Clínico, Laboratorial e Molecular e Tratamento das Doenças Associadas. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 49 n° 5 Outubro 2005. 49/5:735-746.