

Neoplasia Endócrina Múltipla Tipo 1: Um relato de caso

Multiple Endocrine Neoplasia Type 1: A case report

Neoplasia Endócrina Múltipla Tipo 1: Informe de un caso

Recebido: 08/04/2021 | Revisado: 15/04/2021 | Aceito: 16/05/2021 | Publicado: 02/06/2021

Yasmine Maria Leódido Fortes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9642-0330>
Universidade Estadual do Maranhão, Brasil
E-mail: yasmineleodido@gmail.com

Gustavo Eduardo Pires Fontenelle

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6350-5397>
Universidade Federal do Piauí, Brasil
E-mail: dr.gustavoendocrino@gmail.com

Eduardo Erudilho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1138-7760>
Universidade Gama Filho, Brasil
E-mail: eduardoerudilho@gmail.com

Reno Leite Zamignam

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7080-9433>
Universidade CEUMA, Brasil
E-mail: renoleite@gmail.com

Bárbara Raveena Diniz Bergamini

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1722-3385>
Faculdade Piauiense, Brasil
E-mail: barbarabergamini@spmip.org.br

Rebeca Matos de Almeida

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7298-6014>
Universidade Federal do Piauí, Brasil
E-mail: rebecamatosalmeida89@gmail.com

Resumo

Objetivo: Discorrer a cerca de um caso de rara ocorrência de neoplasia endócrina múltipla tipo 1 e discutir aspectos relacionados à importância do diagnóstico precoce. **Métodos:** Informações obtidas por vias de revisão do prontuário, entrevista com o paciente, registro fotográfico dos exames aos quais o paciente foi submetido. **Relato de caso:** Mulher, 60 anos, história pregressa de amenorreia secundária desde os 18 anos. À época, procurou ginecologista, no qual foi verificado hiperprolactinemia e prescrito bromocriptina. Ficou sem acompanhamento endocrinológico por aproximadamente quarenta anos, quando foi encaminhada para consulta especializada. Em consulta, observado hiperprolactinemia, hipercalcemia e PTH elevado. Além de exames de imagem com microadenoma hipofisário, nódulos na tireoide, pancreáticos e adrenais. 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. **Considerações finais:** Foi possível concluir que o NEM-1 se não diagnosticado no início pode causar síndromes hormonais importantes, assim como é importante considerá-la dentre os diagnósticos diferenciais.

Palavras-chave: Neoplasia endócrina múltipla tipo 1; Hiperparatireoidismo; Hiperprolactinemia.

Abstract

Objective: To discuss about a rare case of type 1 multiple endocrine neoplasia and discuss issues related to the importance of early diagnosis. **Methods:** Information provided through medical record review, interview with the patient, photographic record of the exams to which the patient was submitted. **Case report:** Female, 60 years old, previous history of secondary amenorrhea since she was 18 years old. At the time, stylist gynecologist, in which hyperprolactinemia was verified and bromocriptine was prescribed. She remained without endocrinological follow-up for approximately forty years, when she was referred for specialized consultation. In consultation, hyperprolactinemia, hypercalcemia and elevated PTH were observed. In addition to imaging exams with pituitary microadenoma, thyroid, pancreatic and adrenal nodules. With the clinical diagnosis of NEM1, the patient and some family members are currently being called upon to collect genetic material for analysis and detection of the mutation profile. **Conclusion:** It was possible to conclude that Multiple Endocrine Neoplasia Type 1, if not diagnosed at the beginning, can cause important hormonal syndromes, just as it is important to be considered among the differential diagnoses.

Keywords: Multiple endocrine neoplasia type 1; Hyperparathyroidism; Hyperprolactinemia.

Resumen

Objetivo: Discutir sobre un caso raro de neoplasia endocrina múltiple tipo 1 y discutir temas relacionados con la importancia del diagnóstico precoz. **Métodos:** Información aportada mediante revisión de historia clínica, entrevista con el paciente, registro fotográfico de los exámenes a los que se sometió el paciente. **Informe de un caso:** Mujer de 60 años, antecedente de amenorrea secundaria desde los 18 años. En ese momento, ginecólogo estilista, en el que se verificó hiperprolactinemia y se prescribió bromocriptina. Permaneció sin seguimiento endocrinológico durante aproximadamente cuarenta años, cuando fue remitida para consulta especializada. En consulta se observó hiperprolactinemia, hipercalcemia y elevación de PTH. Además de los exámenes por imágenes con microadenoma hipofisario, nódulos tiroideos, pancreáticos y suprarrenales. Con el diagnóstico clínico de NEM1, el paciente y algunos familiares están siendo llamados a recolectar material genético para el análisis y detección del perfil de mutación. **Conclusión:** Se pudo concluir que la Neoplasia Endocrina Múltiple Tipo 1, si no se diagnostica al inicio, puede ocasionar importantes síndromes hormonales, así como es importante ser considerada entre los diagnósticos diferenciales.

Palabras clave: Neoplasia endocrina múltiple tipo 1; Hiperparatiroidismo; Hiperprolactinemia.

1. Introdução

A Neoplasia Endócrina Múltipla (NEM) é um termo geral para um grupo de desordens hereditárias com múltiplos tumores endócrinos. Tal desordem pode ser dividida em NEM-1, NEM-2, NEM-3 e NEM-4 (Wang et al, 2020; McDonnell et al, 2019). Dentre elas, a Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 1 (NEM-1) ou Síndrome Wermer é uma síndrome autossômica dominante rara, cuja prevalência varia de 0,01 a 2,5 por 1.000 (Guo et al, 2021; Marini et al, 2015). Essa baixa frequência é o principal motivo da raridade dos ensaios clínicos controlados (Marx et al, 2018).

A NEM-1 é caracterizada pela co-ocorrência, no mesmo indivíduo ou em indivíduos relacionados da mesma família, de hiperparatiroidismo, tumores neuroendócrinos duodenopancreáticos, adenomas hipofisários, tumores adrenocorticais e tumores neuroendócrinos, no timo, nos brônquios ou no estômago (Losso et al, 2018). As manifestações clínicas da doença estão relacionadas com o órgão afetado e podem incluir efeitos de massa devido ao tamanho do tumor, hipersecreção hormonal e malignidade. A maioria dos tumores relacionados com NEM-1 é benigna, mas alguns tumores enteropancreáticos, como os gastrinomas e tumores carcinoides, podem ser malignos, sendo estas as maiores causas de morte em pacientes com NEM-1 (Hoff et al, 2005).

O diagnóstico requer a presença de duas das três manifestações mais comuns, as quais são a combinação de tumores a nível das paratireoides, 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 (Losso et al, 2018).

Desta forma, o objetivo deste trabalho é discorrer a cerca de um caso de rara ocorrência de neoplasia endócrina múltipla tipo 1 e discutir aspectos relacionados à importância do diagnóstico precoce.

2. Metodologia

Este estudo possui caráter observacional, qualitativo, descritivo, do tipo relato de caso (Pereira et al., 2018), no qual foi investigado um caso clínico de Neoplasia Endócrina Múltipla (NEM) tipo 1.

As informações foram obtidas por vias de revisão do prontuário, entrevista com o paciente e registro fotográfico dos exames aos quais o paciente foi submetido. É válido ressaltar que tal entrevista foi aprovada pela paciente, tendo a mesma assinado um termo de consentimento após esclarecimento deste artigo.

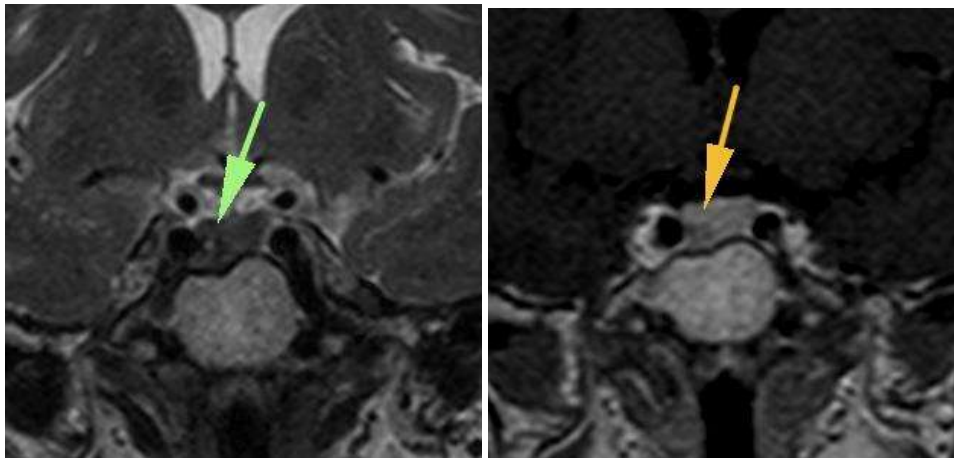
3. Resultados

Mulher, 60 anos, branca, com ascendência italiana, casada. Paciente com história progressiva de amenorrea secundária desde os 18 anos. À época, procurou ginecologista, no qual foi verificado hiperprolactinemia e prescrito bromocriptina. A

mesma fazia uso da medicação até atingir paridade desejada. Ficou sem acompanhamento endocrinológico por aproximadamente quarenta anos, quando foi encaminhada para consulta especializada. Ao momento, já em posse de alguns exames solicitados por consultas prévias. Nos exames laboratoriais apresentava prolactina de 117,5 ng/ml (valor normal-v.n.=<22), cálcio ionizado de 1,6 mmol/L, cálcio sérico de 11,4 mg/dL (v.n.=8,6-10,3), PTH de 135 pg/mL (v.n.=10-65) e gastrina de 332 pg/mL (v.n.= 13-115).

A RNM de crânio e sela túrcica (Figura 1) revelou microadenoma (0,5x0,3cm) localizada no aspecto póstero-lateral direito da hipófise. A USG de tireoide mostrou a presença de algumas formações nodulares, sendo eles TI-RADS 2,3 e 4. A densitometria óssea revelou osteoporose com T score em L2-L4 de -4 e no fêmur total de -2,6.

Figura 1. Sequência coronal T1 e T2 pós contraste demonstrando lesão nodular em aspecto lateral direito da adeno-hipófise.



Fonte: Autores.

A PET/CT (Figura 2) com DOTATOC-68Ga mostrou vários nódulos em todos os segmentos pancreáticos (pelo menos 7), o maior no corpo medindo 1,7 cm; vários nódulos com densidade de partes moles nas adrenais, medindo até 2,2cm à direita e 2,4cm à esquerda (SUVmax 24,1); nódulo de aspecto polipoide parietal na segunda porção do duodeno (SUVmax 28,9); microcálculos renais não-obstrutivos bilaterais e calcificação grosseira no polo superior do rim direito de aspecto residual. Enquanto que a USG de parede abdominal mostrou lipoma periumbilical.

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. Assim como, devido a atual pandemia, a paciente encontra-se sob tratamento clínico e aguarda novos exames para reavaliar a necessidade de uma paratireoidectomia.

Figura 2. PET/CT demonstrando vários nódulos difusos.



Fonte: Autores.

4. Discussão

A associação de tumores das paratireoides, ilhotas pancreáticas e hipófise caracteriza a NEM-1, descrita inicialmente em 1954 por Wermer, e por esta razão também conhecida como síndrome de Wermer (Wermer et al, 1954). Além das manifestações típicas descritas, os portadores de NEM-1 possuem predisposição ao desenvolvimento de outras neoplasias, como tumores adrenais, tumores carcinóides, angiofibromas faciais, collagenomas, lipomas, feocromocitomas e meningiomas (Hoff et al, 2005).

Nesse relato de caso, a paciente apresenta também um hiperparatireoidismo primário, evidente na elevação do cálcio e do PTH, já com complicações (litíase urinária e osteoporose). O hiperparatireoidismo primário está presente em 90-97% dos pacientes com NEM-1. O mais comum é a identificação de hipercalcemia assintomática; entretanto, quando esta não é identificada precocemente, as manifestações do hiperparatireoidismo tardio, como nefrolitíase, osteoporose, fraturas ósseas e sintomas decorrentes de hipercalcemia grave, podem ocorrer (Hoff et al, 2005).

A segunda manifestação mais comum em pacientes com NEM-1 é o desenvolvimento de tumores das ilhotas pancreáticas, visto em 75% a 81% dos pacientes (Hoff et al, 2005). Tal alteração também foi vista na paciente deste relato de caso associado a níveis elevados de gastrina. Assim como, foi verificado níveis elevados de prolactina e microadenoma na hipófise. Corroborando com tal síndrome, já que a terceira manifestação se dá com o desenvolvimento de tumores na hipófise anterior (Losso et al, 2018). Outras manifestações também são possíveis em menor incidência. São elas, tumores de glândulas adrenais (27-36%) e lipomas (Hoff et al, 2005).

O tratamento da NEM-1 é complexo e a cura é difícil. Os pacientes frequentemente necessitam de várias intervenções médicas e cirúrgicas ao longo de suas vidas, já que os tumores têm alto potencial recidivante e causam síndromes hormonais importantes (Marx et al, 1999; Thakker et al, 2012). É válido ressaltar que tais pacientes apresentam níveis de ansiedade, depressão e fadiga maior do que em indivíduos afetados por outras condições crônicas (Peipert et al, 2018; Van Leeuwaarde et al, 2018).

A decisão cirúrgica deve ser individualizada, levando-se em conta as suas possíveis sequelas, que incluem hipoparatiroidismo, hipopituitarismo e insuficiência pancreática exócrina e endócrina (Hoff et al, 2005). 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 (Losso et al, 2018; Al-Salameh et al, 2018).

5. Considerações Finais

Foi possível concluir, a partir do relato de caso referido, que o NEM tipo 1, se não diagnosticado no início pode causar síndromes hormonais importantes, assim como é importante considerá-la dentre os diagnósticos diferenciais.

Deste modo, sugerimos que a comunidade acadêmica proporcione mais publicações ao ponderar tal hipótese, evitando subnotificações e/ou escassa referência bibliográfica.

Referências

- Al-Salameh, A. et al. (2018). Update on multiple endocrine neoplasia Type 1 and 2. *Presse Med*, 47, 722-731. <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0755498218301477?via%3Dihub>>.
- Giusti, F. et al. (2021). Quality of life in Italian patients with Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN 1): results of an extensive survey. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 16, 1-15, <<https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-020-01650-y>>.
- Guo, J. et al. (2021). Delayed diagnosis of multiple endocrine neoplasia type 1 during pregnancy: a case report. *QJM: An International Journal of Medicine*, 1-3. <<https://academic.oup.com/qjmed/advancearticle/doi/10.1093/qjmed/hcab004/6103801>>.
- Hoff, A. et al. (2005). Neoplasia Endócrina Múltipla Tipo 1: Diagnóstico Clínico, Laboratorial e Molecular e Tratamento das Doenças Associadas. *Arq Bras Endocrinol Metab*, 49. <https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302005000500014>.
- Losso, A. et al. (2018). Neoplasia Múltipla Endócrina tipo 1: relato de caso. *Revistas Científicas das Faculdades de Medicina, Enfermagem, Odontologia, Veterinária e Educação Física*, 2. <<https://periodicos.unimesvirtual.com.br/index.php/higeia/article/view/988>>.
- Marini, F. et al. (2015). Genetic test in multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome: An evolving story. *World J Exp Med*, 5, 124–129, <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4436936/>>.
- Marx, J. et al. (1999). Multiple endocrine neoplasia type 1: clinical and genetic features of the hereditary endocrine neoplasias. *Recent Prog Horm Res*, 54, 397-438. <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10548885/>>.
- Marx, S. et al. (2018). Recent Topics Around Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. *J Clin.Endocrinol. Metab*, 103, 1296-1301. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6276662/>>.
- McDonnell, J. et al. (2019). Multiple endocrine neoplasia: na update. *Intern Med J*, 5, 954–961,. <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/imj.14394>>.
- Peipert, B. et al. (2018). Health-related quality of life in MEN1 patients compared with other chronic conditions and the United States general population. *Surgery*, 163, 205–11. <[https://www.surgjournal.com/article/S0039-6060\(17\)30546-9/fulltext](https://www.surgjournal.com/article/S0039-6060(17)30546-9/fulltext)>.
- Pereira A. S. et al. (2018). *Metodologia da pesquisa científica*. UFSM.
- Thakker, R. et al. (2012). Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab*, 7, 2990–3011. <<https://academic.oup.com/jcem/article/97/9/2990/2536740>>.
- Van Leeuwaarde, R. et al. (2018). 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*, 103, 2354–2361, <<https://academic.oup.com/jcem/article/103/6/2354/4956607>>.
- Wang, Y. et al. (2021). Multiple endocrine neoplasia type 1 with refractory hypoglycemia and lung and liver metastases: a case report. *Journal of International Medical Research*, 49, 1-7, <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7809309/>>.
- Wermer, P. et al. (1954). Genetic aspects of adenomatosis of endocrine glands. *Am J Med*, 16, 363-370 <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0002934354903538>>.