



Universidade Federal do Maranhão
Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação
Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto e da Criança
Mestrado Acadêmico



Frequência de neoplasia endócrina múltipla tipo 1 em pacientes portadores de adenomas hipofisários.

Sabrina da Silva Pereira Damianse

**São Luís
2016**

SABRINA DA SILVA PEREIRA DAMIANSE

**FREQUÊNCIA DE NEOPLASIA ENDÓCRINA MÚLTIPLA TIPO 1 EM PACIENTES
PORTADORES DE ADENOMAS HIPOFISÁRIOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto e da Criança da Universidade Federal do Maranhão, para obtenção do Título de Mestre em Saúde do Adulto e da Criança.

Área de concentração: Medicina II

Orientador: Prof. Dr. Manuel dos Santos Faria

Coordenadora do Programa: Profa. Dra. Maria do Desterro Soares Brandão Nascimento

São Luís
2016

SABRINA DA SILVA PEREIRA DAMIANSE

**FREQUÊNCIA DE NEOPLASIA ENDÓCRINA MÚLTIPLA TIPO 1 EM PACIENTES
PORTADORES DE ADENOMAS HIPOFISÁRIOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto e da Criança da Universidade Federal do Maranhão, para obtenção do Título de Mestre em Saúde do Adulto e da Criança.

A Banca Examinadora da Dissertação de mestrado apresentada em sessão pública considerou a candidata aprovada em: ____/____/____.

Prof. Dr. Manuel dos Santos Faria (Orientador)
Universidade Federal do Maranhão

Profa. Dra. Luciane Maria Oliveira Brito (Examinador)
Universidade Federal do Maranhão

Prof. Dra. Flavia Castello Branco Vidal Cabral (Examinador)
Universidade Federal do Maranhão

Dr. João Francisco Ribeiro Furtado Neto (Examinador)
Universidade Federal do Maranhão

São Luís
2016

Ao meu amado esposo, Gustavo Damianse, presente a cada segundo dessa redação. Aos meus pais, que com todo o cuidado e dedicação me permitiram alcançar mais essa etapa. À minha família, pela paciência e compreensão nos momentos de ausência.

AGRADECIMENTOS

A Deus por me dar saúde e força para superar as dificuldades.

Aos pacientes que participaram deste estudo. Não teria como nominar todos, mas vocês sempre serão o motivo principal de toda dedicação para trabalhos dessa natureza.

A todos do Serviço de Endocrinologia, residentes da endocrinologia, enfermeiras da assistência e da pesquisa, técnicos de enfermagem e auxiliares administrativos que por muitas vezes pedi ajuda e fui prontamente acolhida. Em especial, às enfermeiras Marinilde Teles e Adriana Guimarães, pela ajuda e disponibilidade em momentos difíceis.

Aos médicos do Serviço de Endocrinologia e colaboradores, João Furtado, Rossana Azulay, Ana Valéria Carvalho, Joana D'arc Abreu, Adriana Caldas, Maria da Glória Tavares, Carla Sobral, Taliane Jardim, Viviane Rocha, Emílio Carneiro, Allysson Rocha, Debora Lago, Luciana Vaz, Maíra Santos e Conceição Parente, pela amizade e ajuda de sempre.

Agradecimento especial ao também médico do Serviço, mas, sobretudo amigo, Gilvan Côrtes, que de forma especial me ajudou em todas as etapas de execução deste trabalho.

Aos colegas de Mestrado que compartilharam comigo esses momentos de aprendizado, especialmente, às amigas Ana Gisélia Nascimento e Nadja Gaido, pelo companheirismo nesses dois anos de jornada.

Ao Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto e da Criança, representado pela Profa. Dra. Maria do Desterro Soares Brandão Nascimento, pelos momentos partilhados e toda a assistência prestada, e a todos os professores que fizeram parte deste caminhar.

Aos estudantes, Raimundo Júnior e Natasha, que contribuíram de maneira importante para a realização da pesquisa.

Ao biólogo, Marcelo Magalhães, que enriqueceu grandemente este estudo com a difícil etapa do estudo genético.

E para finalizar, minha gratidão eterna ao meu professor, amigo, pai, conselheiro e orientador, Dr. Manuel dos Santos Faria, um homem admirável e com uma dedicação inigualável a um Serviço que é retrato da sua excelência.

“A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu,
mas pensar o que ninguém ainda pensou sobre
aquilo que todo mundo vê.”

Arthur Schopenhauer

RESUMO

A neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (NEM1) é uma síndrome genética, com transmissão autossômica dominante, caracterizada por tumores da paratireóide, da hipófise anterior e do pâncreas. O hiperparatireoidismo primário é apresentação clínica mais frequente na NEM1 e a avaliação dos pacientes com diagnóstico de adenomas hipofisários quanto à presença de hiperparatireoidismo poderia identificar pacientes com esta síndrome. O objetivo deste estudo foi identificar a frequência de NEM1 a partir das dosagens séricas de cálcio e paratormônio em pacientes portadores de adenomas hipofisários acompanhados no Serviço de Endocrinologia do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (HUUFMA). Trata-se de um estudo descritivo com dados coletados a partir dos prontuários de atendimento dos pacientes no período de junho de 2015 a maio de 2016. Foram avaliados 300 pacientes com diagnóstico de adenoma hipofisário de diferentes subtipos (128 prolactinomas, 67 acromegálicos, 22 corticotropinomas, 3 gonadotropinomas e 80 adenomas clinicamente não-funcionantes) encontrando-se uma frequência de 1,3% de pacientes NEM1 dentre os portadores de adenomas hipofisários. Os pacientes com NEM1 eram, em sua maioria, do sexo feminino e a média de idade ao diagnóstico da lesão hipofisária foi de 42,7 anos, variando entre 24 e 57 anos de idade. Os tumores hipofisários desses pacientes eram mais frequentemente macroadenomas e o subtipo predominante foi somatotropinoma. Ao diagnóstico inicial, dos pacientes eram, aparentemente, portadores de lesões pituitárias esporádicas, no entanto, ou foram confirmados precocemente com NEM1, pois já possuíam sinais e/ou sintomas relacionados ao hiperparatireoidismo, ou foram diagnosticados muito tardiamente devidos sintomas leves da doença paratireoidiana. Portanto, o rastreamento com dosagens de cálcio e PTH séricos em pacientes portadores de adenomas hipofisários é recomendado, principalmente, por serem exames necessários para identificar a doença mais frequente na NEM1, o hiperparatireoidismo primário. O estudo contribuiu para identificação de novos pacientes com NEM 1, naqueles portadores de adenomas hipofisários com o benefício do diagnóstico precoce, abordagem terapêutica adequada e aconselhamento genético nas formas familiares.

Palavras-chave: Neoplasia Endócrina Múltipla Tipo 1. Adenoma Hipofisário. Hiperparatireoidismo Primário. Cálcio. Paratormônio.

ABSTRACT

The multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) is a genetic syndrome with autosomal dominant transmission, characterized by tumors of the parathyroid, anterior pituitary and pancreas. Primary hyperparathyroidism is the most common clinical presentation in MEN1 and evaluation of patients with pituitary adenomas for the presence of hyperparathyroidism could identify patients with this syndrome. The aim of this study was to identify the frequency of MEN1 by serum calcium and parathyroid hormone measurement in patients with pituitary adenomas followed at the Endocrinology Service of the Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (HUUFMA). This is a descriptive study with data collected from the patients' medical charts in June 2015 to May 2016. We evaluated 300 patients with pituitary adenoma subtypes (128 prolactinomas, 67 acromegaly, 22 corticotropinomas, 3 gonadotropinomas and 80 adenomas clinically nonfunctioning) finding a frequency of 1.3% of MEN1 patients among patients with adenomas pituitary. Patients with MEN1 were mostly female and the average age at diagnosis of pituitary adenoma was 42.7 years, ranging between 24 and 57 years old. Pituitary tumors of these patients were more often macroadenoma and the predominant subtype was somatotropinoma. At initial diagnosis, our patients had apparently sporadic pituitary lesions, however, or were confirmed with MEN1 early because they already have signs and/or symptoms of hyperparathyroidism, or have been diagnosed very late caused mild symptoms of parathyroid disease. Therefore, screening measures serum calcium and PTH in patients with pituitary adenomas are recommended, primarily, because these tests are necessary to identify the most common disease in MEN1, primary hyperparathyroidism. The study contributed to the identification of new patients with MEN 1 in those patients with pituitary adenomas with the benefit of early diagnosis, appropriate therapeutic approach and genetic counseling in family forms.

Keywords: Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. Pituitary Adenoma. Primary Hyperparathyroidism. Calcium. Parathyroid Hormone.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1	Penetrância média estimada das manifestações da NEM1.....	14
Quadro 2	Comparação entre hiperpartireodismo associado a NEM1 e o hiperparatireodismo esporádico	17

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características clínico-demográficas dos pacientes com tumores hipofisários atendidos no Serviço de Endocrinologia do HUUFMA, 2015	27
Tabela 2	Perfil dos pacientes portadores de adenomas hipofisários com diagnóstico de NEM1 no Serviço de Endocrinologia do HUUFMA, 2015	28

LISTA DE SIGLAS E ABREVIACES

ACTH	Hormônio adrenocorticotrófico
ALT	Alanina aminotransferase
AST	Aspartato aminotransferase
CaSR	Receptor sensível de cálcio
FSH	Hormônio folículo estimulante
Gama-GT	Gamaglutamiltransferase
GH	Hormônio de crescimento
HPT	Hiperparatireoidismo
HUUFMA	Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão
IGF-1	Fator de crescimento semelhantes  insulina tipo 1 ou somatomedina C
INLAB	Laboratório Investigao Laboratorial Ltda
LH	Hormônio luteinizante
MACRO	Macroadenomas – tumores hipofisários ≥ 1 cm
MICRO	Microadenomas – tumores hipofisários < 1 cm
NEM1	Neoplasia endócrina múltipla tipo 1
PPoma	Tumores secretores do peptídeo pancreático
PTH	Hormônio da paratireoide ou paratormônio
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TSH	Hormônio estimulante da tireoide
VIP	Polipeptídeo intestinal vasoativo

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	14
2.1 Tumores de paratireóide	16
2.2 Tumores enteropancreáticos	18
2.3 Tumores hipofisários	19
3 OBJETIVOS	22
3.1 Objetivo Geral	22
3.2 Objetivos Específicos	22
4 METODOLOGIA	23
4.1 Tipo de estudo	23
4.2 Local e período do estudo	23
4.3 Amostra	23
4.4 Coleta de dados	23
4.5 Critérios de inclusão	25
4.6 Critérios de exclusão	25
4.7 Análises estatísticas	25
4.8 Aspectos Éticos	25
5 RESULTADOS	26
6 DISCUSSÃO	29
7 CONCLUSÃO	35
REFERÊNCIAS	36
APÊNDICE 1 – Ficha Protocolo	39
APÊNDICE 2 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	42
ANEXO 1 – Declaração	46
ANEXO 2 – Parecer consubstanciado do CEP	47

1 INTRODUÇÃO

A neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (NEM1) é uma síndrome rara caracterizada por tumores primários comprometendo dois ou mais tecidos endócrinos em um mesmo paciente, dentre eles, tumores da paratireoide, da hipófise anterior e do pâncreas. A NEM1 pode acometer todas as faixas etárias de 5 a 81 anos, porém, suas manifestações endócrinas e não endócrinas, em geral, se iniciam entre a quarta e a quinta décadas. Afeta igualmente ambos os sexos e mais de 90% dos pacientes desenvolvem manifestações clínicas até a quinta década de vida. (BRANDI *et al*, 2001; HOFF, HAUACHE, 2005).

O hiperparatireoidismo (HPT) primário, expressão clínica dos tumores de paratireoide e considerada o constituinte fundamental da NEM1, é a manifestação endócrina mais comum dessa síndrome. Ocorre em aproximadamente 90% dos pacientes com NEM1 (BRANDI *et al*, 2001) e caracteriza-se por hipersecreção de paratormônio (PTH) e hipercalcemia (níveis elevados de cálcio sérico). Nessa síndrome, a hipercalcemia costuma ser menos acentuada, muitas vezes assintomática, e surge bem mais precocemente do que no hiperparatireoidismo esporádico (PIECHA G *et al*, 2010).

A despeito do hiperparatireoidismo, está presente na quase totalidade dos casos de NEM1, em cerca de 80% das vezes são os tumores hipofisários das ilhotas pancreáticas ou tumores carcinoides que motivarão a consulta médica inicial. Assim, na prática clínica, é importante investigar um possível HPT em pacientes com diagnóstico de tumor hipofisário ou de ilhotas pancreáticas, dosando-se primeiro o cálcio sérico (BRANDI *et al*, 2001; CORBETTA S *et al*, 1997).

A prevalência de tumores hipofisários em pacientes com NEM1 varia de 15 a 50% em diferentes séries (TROUILLAS *et al*, 2008). Os adenomas hipofisários podem ocorrer precocemente na NEM1 e, ocasionalmente, é a primeira manifestação clínica a ser reconhecida. Em 2015, uma coorte holandesa mostrou uma prevalência de 38% sendo que 46,3% dos pacientes foram diagnosticados com lesão pituitária antes do diagnóstico de NEM1 (DE LAAT *et al*, 2015).

Em pacientes com tumores hipofisários, supostamente esporádicos, o rastreamento de hiperparatireoidismo por meio da dosagem de cálcio sérico e PTH podem resultar em novos diagnósticos de NEM1, conforme descrito em uma série de 144 pacientes com diferentes subtipos de tumores hipofisários, na qual 11 (7,7%) pacientes tinham HPT primário associado, e, portanto, foram confirmados com NEM1 e submetidos à avaliação genética (NUNES VS *et al*, 2014).

Nesse estudo, foram avaliados dados de prontuários de 392 pacientes portadores de adenomas hipofisários acompanhados no Serviço de Endocrinologia do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (HUUFMA), quanto à presença de cálcio total sérico elevado e concomitante elevação do PTH para identificar os pacientes com NEM1. Dessa forma, propiciando uma abordagem terapêutica adequada e ulterior aconselhamento genético nas formas familiares de NEM1.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

As neoplasias endócrinas múltiplas são síndromes genéticas caracterizadas pela ocorrência de tumores envolvendo duas ou mais glândulas endócrinas em um único paciente. Essas síndromes incluem as Neoplasias Endócrinas Múltiplas (NEM) tipo 1 e 2, a síndrome de Von Hippel-Lindau, a neurofibromatose tipo 1, o Complexo de Carney e a Síndrome de McCune-Albright. Com exceção da Síndrome de McCune-Albright que resulta de uma mutação somática embrionária precoce levando a tumores em vários tipos de células, as restantes são transmitidas de forma autossômica dominante (MELMED *et al*, 2011).

A neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (NEM1) foi descrita inicialmente em 1954 por Wermer, é também conhecida como síndrome de Wermer, (WERMER, 1954). Trata-se de uma síndrome genética, com transmissão autossômica dominante, de alta penetrância, causada por mutações inativadoras do gene supressor tumoral, que codifica a proteína *menin*, um fator de transcrição de expressão, e caracterizada pela associação de tumores da paratireóide, da hipófise anterior e das ilhotas pancreáticas.

Além dessas manifestações típicas, caracterizadas por tumores da paratireóide, da hipófise anterior e do pâncreas, os portadores de NEM1 possuem predisposição a desenvolverem outras neoplasias, como tumores adrenais, tumores carcinóides, angiofibromas faciais, colagenomas, lipomas, feocromocitomas e meningiomas (MARX *et al*, 1999; DONG *et al*, 1997; ASGHARIAN *et al*, 2004). Conforme exposto no Quadro 1.

Quadro 1 – Penetrância média estimada das manifestações da NEM1.

<p>Tumores de paratireóide (90%)</p> <p>Tumores Enteropancreáticos (30-70%): gastrinoma (40%), insulinoma (10%), PPoma e não funcionante (20-55%), glucagonoma (< 1%), VIPoma (< 1%).</p> <p>Tumores hipofisários (30-40%): prolactinoma (20%), somatotropinoma (10%), corticotropinoma (< 5%), não funcionante (< 5%).</p> <p>Tumores associados: tumor adrenocortical (40%), feocromocitoma (< 1%), tumores carcinóides broncopulmonar (2%), tumores carcinóides de timo (2%), tumores carcinóides gástrico (10%), lipomas (30%), angiofibromas (85%), colagenomas (70%), meningiomas (8%), tumores das células foliculares da tireóide (5%).</p>
--

Fonte: THAKKER *et al*. (2012)

A análise sistemática de tumores derivados de pacientes com NEM1 culminou na identificação do gene responsável pela NEM1. Em 1988, Larsson e cols. mapearam a localização do gene responsável pela NEM1 no braço longo do cromossomo 11 (11q13), levando assim, a identificação do gene que foi denominado *MEN1*. Esse gene codifica uma proteína que contém 610 aminoácidos, denominada "menin" (LARSSON *et al*, 1988).

A patologia molecular de *MEN1* sugere fortemente sua função como um gene supressor de tumor clássico, necessitando de inativação bialélica para direcionar o surgimento de um tumor clinicamente significativo. A perda da função em ambos os alelos *MEN1* não é suficiente para tumorigênese em tecidos suscetíveis e alterações oncogênicas adicionais são, provavelmente, necessárias (MELMED *et al*, 2011).

O mecanismo que leva a proteína *menin* à supressão de tumores ainda está sob investigação. Sabe-se que *menin* é uma proteína nuclear que se liga ao fator de transcrição *junD* inibindo, assim, a ativação da transcrição genética mediada por *junD*. Além disso, estudos mais recentes demonstraram que *menin* também interage com outras proteínas como NFkB, p53, SMAD3, RPA2, FANCD2, NM23 beta, GFAP, vimentina e RUNX2, porém, o papel fisiológico destas interações ainda não foi totalmente esclarecido e ainda não foi possível estabelecer a sinalização intracelular de *menin* em tecidos normais ou tumorais (HOFF; HAUACHE, 2005).

Mais de 600 mutações germinativas já foram identificadas em famílias com NEM1. Todas as mutações, que podem ser identificadas como sendo deleções, inserções, missense ou nonsense, são inativadoras e resultam em uma proteína truncada ou, em última análise, em uma proteína com comprometimento funcional. Como as mutações não envolvem áreas específicas do gene, a avaliação mutacional desses pacientes envolve todo o gene tornando-se complexa.

Foi estimado que 10% das mutações germinativas do *MEN1* são mutações *de novo* e podem ser passadas para gerações futuras. Além disso, 5% a 10% das mutações não são detectadas atualmente. Esses "falso-negativos" podem ocorrer devido ao fato dessas potenciais mutações estarem localizadas em regiões não codificadoras do gene ou por falta de sensibilidade do método de sequenciamento disponível atualmente (HOFF; HAUACHE, 2005).

Estudos de diversas famílias portadoras de NEM1 e de tumores esporádicos permitem afirmar que não existe correlação genótipo-fenótipo em NEM1. Famílias com manifestações clínicas muito semelhantes não possuem a mesma mutação e, da mesma forma, famílias com a mesma mutação não demonstram manifestações clínicas específicas àquela mutação.

As formas esporádicas podem ocorrer em até 8 a 14% dos pacientes com NEM1 (THAKKER *et al*, 2012). A NEM1 é considerada familiar quando um indivíduo portador tem, pelo menos, um parente de primeiro grau que apresenta no mínimo uma das características da NEM1, ou seja, a presença de tumor em pelo um dos três tecidos mais frequentemente afetados (SCHUSSHEIM *et al*, 2001; HOFF *et al*, 2000). No entanto, essa distinção entre formas esporádicas e familiares pode, às vezes, ser difícil, porque em alguns casos esporádicos, uma história familiar pode estar ausente porque o parente com a doença pode ter falecido antes que os sintomas se desenvolvessem.

O diagnóstico de NEM1 pode ser estabelecido em um indivíduo por um destes três critérios: a presença de dois ou mais tumores endócrinos associados a NEM1, isto é, tumores da paratireóide, da hipófise anterior e do pâncreas; a ocorrência de um dos tumores associados a NEM1 em um parente de primeiro grau de um paciente com um diagnóstico clínico de NEM1; a identificação de uma mutação NEM1 na linha germinativa de um indivíduo, que pode ser assintomático e ainda não ter desenvolvido alterações bioquímicas e/ou radiológicas, indicativas de desenvolvimento de tumor (THAKKER *et al*, 2012).

A NEM1 pode acometer todas as faixas etárias, com casos relatados de idade entre 5 e 81 anos. A partir de estudos de necropsia, a incidência de NEM1 foi estimada em 0,25%, sendo 1-18% em pacientes com hiperparatiroidismo primário, 16-38% em pacientes com gastrinomas, e menos de 3% em pacientes com adenoma hipofisários (THAKKER *et al*, 2012).

Estima-se que a prevalência da NEM1 varia de 0,01 a 2,5 por 1.000. As manifestações clínicas da doença estão relacionadas com o órgão afetado e podem incluir efeitos de massa devido ao tamanho do tumor, além de hipersecreção hormonal e malignidade (HOFF; HAUACHE, 2005).

2.1 Tumores de paratireóide

O PTH ou paratormônio é o principal hormônio circulante que responde a qualquer alteração na concentração extracelular de cálcio, o que é detectado pelo receptor de cálcio (CaSR). É, também, o principal regulador do cálcio no túbulo renal distal, como tal, é o responsável pela regulação fina da concentração de cálcio extracelular. Assim, nos casos de hipercalcemia (níveis plasmáticos elevados de cálcio), a dosagem sérica do PTH é de fundamental importância para um esclarecimento diagnóstico.

O hiperparatireoidismo (HPT) primário é uma doença endócrina que resulta da hipersecreção do PTH e é a causa mais comum de hipercalcemia diagnosticada ambulatoriamente. Dos pacientes ambulatoriais referidos aos endocrinologistas para avaliação da hipercalcemia, mais de 90% apresentam HPT primário (LARSEN, 2008). A incidência desse distúrbio endócrino é maior entre 50 e 60 anos de idade e de duas a três vezes mais comuns em mulheres (SILVERBERG *et al*, 2014).

A grande maioria dos casos de HPT primário é esporádica, ou seja, o HPT primário é causado por um adenoma único de paratiróide, que pode estar associado a síndromes genéticas tais como a NEM1. Estima-se que a prevalência da NEM1 é em torno de 2% dos casos assintomáticos de hipercalcemia (MARTIN; KAYATH, 1999).

O hiperparatireoidismo primário é a mais comum e, muitas vezes, a primeira manifestação clínica da NEM1 (Quadro 1), atingindo quase 100% de penetrância aos 50 anos de idade (BRANDI *et al*, 2001). As características do HPT associado ao NEM1, em comparação ao HPT esporádico, diferem em alguns aspectos, incluindo idade mais precoce de início, distribuição igual entre os sexos, maior redução na densidade mineral óssea de osso trabecular, maior frequência de nefrolitíase e maior número de glândulas paratireóides acometidas (LOURENÇO JUNIOR *et al*, 2010), conforme mostramos no Quadro 2.

Quadro 2 – Comparação entre hiperparatireoidismo associado a NEM1 e o hiperparatireoidismo esporádico.

Hiperparatireoidismo	HPT – NEM1	HPT – esporádico
Idade ao diagnóstico	20 a 35 anos	50 a 70 anos
Sexo (homens/mulheres)	1:1	1:3
Perfil bioquímico	Elevação leve a moderada de cálcio e PTH séricos.	Elevação leve a moderada de cálcio e PTH séricos.
Densidade mineral óssea	Perda óssea progressiva no 1/3 distal do rádio e na CL.	Perda óssea progressiva no 1/3 distal do rádio, mas não na CL e CF.
Frequência de nefrolitíase	> 30% a 75%	< 20%
Acometimento das paratireóides	Hiperplasia multiglandular.	Em geral, adenoma único.

Legenda: HPT – NEM1= hiperparatireoidismo associado a NEM1; HPT – esporádico = hiperparatireoidismo esporádico; PTH = paratormônio; CL = coluna lombar; CF = colo do fêmur.

Fonte: LOURENÇO JUNIOR *et al*. (2010).

Em países da América Latina, a maioria dos pacientes ainda apresenta a forma sintomática do HPT primário, mas estudos epidemiológicos mostram uma evolução para a

apresentação clínica mais assintomática da doença. (BILEZIKIAN *et al*, 2014). A hipercalcemia, leve e frequentemente assintomática, pode mascarar inicialmente o diagnóstico de hiperparatireoidismo que se caracteriza por um importante comprometimento multisistêmico, particularmente, manifestações ósseas e renais, tais como osteíte fibrosa cística e nefrolitíase.

O tratamento do hiperparatireoidismo primário da NEM1 é cirúrgico. Porém, o momento da intervenção e o melhor procedimento cirúrgico ainda são controversos. Como o envolvimento de todas as paratiróides é freqüente, o tratamento se faz via paratireoidectomia subtotal (3 glândulas e meia) ou paratireoidectomia total com o enxerto heterotópico de tecido paratireoidiano. Carcinoma de paratireóide é raramente encontrado em pacientes com NEM1.

Paratireoidectomia subtotal resulta em hipercalcemia persistente ou recorrente dentro do prazo de 10 a 12 anos após a cirurgia em 40 a 60% dos pacientes, e a hipocalcemia requer terapia em longo prazo com cálcio e vitamina D ou calcitriol em 10 a 30% dos pacientes com NEM1. Esses dados são marcadamente superiores ao observados após a paratireoidectomia em pacientes que não têm NEM1, nos quais a hipercalcemia recorrente ocorre em 4-16% e hipocalcemia em 1-8% dos pacientes (THAKKER *et al*, 2012). Essa recidiva em vários pacientes ocorre múltiplas vezes ao longo da vida, e, portanto muitos requerem várias intervenções cirúrgicas.

2.2 Tumores enteropancreáticos

A segunda manifestação mais comum em pacientes com NEM1 é o desenvolvimento de tumores multicêntricos e pluripotentes das ilhotas pancreáticas. A incidência desses tumores em pacientes com NEM1 varia de 30 a 80%, em diferentes séries (THAKKER *et al*, 2012).

O acometimento pancreático é tipicamente multifocal e as lesões são chamadas de pluripotentes, pois podem secretar um ou mais tipos de hormônios diferentes. Os hormônios secretados mais frequentemente são gastrina, insulina, glucagon, somatostatina, polipeptídio intestinal vasoativo (VIP) e ACTH sendo associados com síndromes clínicas distintas. Alguns desses tumores podem não ser associados a manifestações clínicas ou não ser secretor.

As manifestações clínicas dependem da quantidade e tipos de hormônios neuroendócrinos produzidos pelos tumores. O gastrinoma é o tumor de ilhotas mais frequente em pacientes com NEM1. O gastrinoma causa a síndrome de Zollinger-Ellisson, caracterizada por úlceras pépticas comumente refratárias ao tratamento médico e a diarreia crônica. Em

pacientes com NEM1, gastrinomas duodenais são mais comuns que os gastrinomas pancreáticos. Caracterizam-se por se apresentarem como tumores muito pequenos, submucosos e multicêntricos (HOFF; HAUACHE, 2005).

O segundo tumor mais frequente é o insulinoma, que causa sintomas decorrentes da hipoglicemia. Outras possíveis manifestações clínicas incluem o diabetes mellitus e dermatose (eritema necrolítico migratório) decorrente de um glucagonoma; além de diarreia, hipercalcemia e acidose metabólica decorrente de um tumor secretor de VIP (síndrome de Werner-Morrison).

A avaliação bioquímica prospectiva de pacientes com NEM1 demonstrou que os tumores de ilhotas pancreáticas tendem a secretar o polipeptídeo pancreático, insulina e pró-insulina em estágios precoces de desenvolvimento, antes mesmo de serem detectados por imagens radiológicas. Por isso, a localização desses tumores é difícil, complicando a sua remoção cirúrgica. Já a gastrina tende a ser secretada em um estágio mais tardio quando as lesões são detectáveis em imagens radiológicas.

O tratamento dos tumores de ilhotas pancreáticas associados à NEM1 é complexo e diferente dos tumores esporádicos. O tratamento deve ser individualizado de acordo com o tipo de tumor. Como na NEM1, os tumores são múltiplos e pequenos, a chance de cura através da cirurgia é pequena.

Ao contrário dos tumores paratiroidianos e hipofisários, os tumores pancreáticos apresentam um enorme potencial para malignização. Cerca de 30% a 60% dos pacientes com lesões pancreáticas desenvolvem metástases hepáticas no decorrer da vida (MELVIN *et al*, 1993), sendo estas as maiores causas de morte em pacientes com NEM1 (HOFF; HAUACHE, 2005).

2.3 Tumores hipofisários

Os tumores hipofisários são aqueles que ocorrem na glândula hipófise, podem ser classificados como microadenomas ou macroadenomas, dependendo de seu tamanho (menores ou maiores que 1 cm), ou como funcionantes ou não funcionantes, se houver ou não manifestação de hipersecreção hormonal causada pelo tumor. Os tumores funcionantes secretam prolactina (prolactinomas), GH (somatotropinomas), ACTH (corticotropinomas) e, mais raramente, hormônios glicoproteicos (TSH, LH e FSH).

A prevalência de tumores hipofisários em pacientes com NEM1 varia de 15 a 50% em diferentes séries (TROUILLAS *et al.*, 2008). Pode ocorrer, precocemente, como na primeira década, ou tardiamente, como na nona década, a média de idade de início tem sido relatado como sendo de $38,0 \pm 15,3$ anos (VERGE`S B *et al.*, 2002). Na NEM 1 os adenomas hipofisários ocorrem com mais frequência em mulheres do que em homens e significativamente a maioria são macroadenomas (VERGE`S *et al.*, 2002).

Em geral, os prolactinomas podem ser a primeira manifestação de NEM1 em aproximadamente 15% dos pacientes e somatotropinomas ocorrem com mais frequência em pacientes com idade superior a 40 anos. Menos do que 3% dos pacientes com tumores hipofisários apresentam NEM1 (THAKKER *et al.*, 2012).

Aproximadamente 60% dos tumores hipofisários associados a NEM1 secretam prolactina, menos de 25% secretam GH, 5% secretam ACTH e o restante parece não ser funcionantes, com alguns secretando subunidades glicoproteicas (TROUILLAS *et al.*, 2008), (BECKERS *et al.*, 2003). No entanto, pacientes com tumores hipofisários derivados da NEM1 podem exibir imunorreatividade para vários hormônios e, em particular, há uma maior ocorrência de tumores secretores de GH e prolactina (TROUILLAS *et al.*, 2008). A rigor, a expressão imunohistoquímica de múltiplos hormônios é mais frequentemente observada em tumores hipofisários associados a NEM1 em comparação a tumores hipofisários que não são NEM1 (TROUILLAS *et al.*, 2008; VERGE`S *et al.*, 2002).

As manifestações clínicas dos tumores em pacientes com NEM1 são semelhantes à daqueles pacientes com tumores hipofisários esporádicos e dependem do hormônio secretado e do tamanho do tumor da hipófise. Assim, os pacientes podem apresentar manifestações clínicas decorrentes de hiperprolactinemia (por exemplo, amenorreia, infertilidade e galactorreia em mulheres, e, impotência e infertilidade, em homens) ou acromegalia ou doença de Cushing. Ademais, macroadenomas hipofisários podem comprimir estruturas adjacentes como o quiasma óptico e o tecido hipofisário normal e podem causar distúrbios visuais e/ou hipopituitarismo.

Na ausência de tratamento, os tumores endócrinos estão associados a uma mortalidade mais precoce, com probabilidade de morte de 50% para a idade de 50 anos (GOUDET *et al.*, 2010). O tratamento para cada tipo de tumor associado a NEM1 é, geralmente, semelhante ao respectivo tumor em pacientes que não são portadores de NEM1. Por outro lado, os resultados do tratamento de tumores em pacientes com NEM1 não são tão bem sucedidos quando comparados aos tumores não associados a NEM1.

O tratamento de tumores hipofisários depende da apresentação clínica e os seus objetivos são diminuição de volume tumoral, normalização da hipersecreção hormonal e preservação da função pituitária normal. Cirurgia, medicamentos (agonistas dopaminérgicos, análogos de somatostatina, antagonistas do receptor do hormônio de crescimento) e a radioterapia são utilizados. Existem dados insuficientes de literatura para propor uma abordagem diferente até o momento (SYRO *et al.*, 2012).

Os tumores hipofisários associados a NEM1 podem ser maiores, mais agressivos e mais resistentes ao tratamento. Aproximadamente 85% dos tumores da hipófise anterior em pacientes com NEM1 são macroadenomas no momento do diagnóstico. Cerca de 30% invadem tecido circundante e mais de 45% apresentam hipersecreção hormonal persistente, mesmo após tratamento clínico, cirúrgico e radioterápico apropriado (FERNANDEZ; KARAVITAKI; WASS, 2010).

Em torno de um terço desses tumores da hipófise exibem achado histológico com características invasivas, como: infiltração de células tumorais no tecido circundante normal da hipófise. Contudo, nenhum parâmetro histológico específico consegue diferenciar tumores hipofisários associados a NEM1 dos esporádicos (TROUILLAS *et al.*, 2008). Apesar do volume tumoral mais acentuado, um comportamento mais agressivo e uma resposta reduzida as terapias usuais, não há aumento da prevalência de carcinoma hipofisário na NEM1 (BECKERS *et al.*, 2003).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Identificar a frequência de neoplasia endócrina múltipla tipo 1 em pacientes portadores de adenomas hipofisários acompanhados no Serviço de Endocrinologia do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão.

3.2 Objetivos Específicos

- Verificar os níveis de cálcio e PTH sérico em pacientes portadores de adenomas hipofisários;
- Identificar a frequência de NEM1 nos diferentes subtipos de adenomas hipofisários;
- Descrever características clínico-demográficas e tratamento dos pacientes com adenomas hipofisários e NEM1.

4 METODOLOGIA

4.1 Tipo de estudo

Trata-se de um estudo descritivo.

4.2 Local e período do estudo

O estudo foi realizado no Serviço de Endocrinologia do Hospital Universitário da UFMA (HUUFMA), unidade Presidente Dutra, localizado na Rua Barão de Itapary, 227, Centro, São Luís, Maranhão no período de junho de 2015 a maio de 2016.

4.3 Amostra

Foram avaliados 392 prontuários de pacientes com diagnóstico de adenoma hipofisário atendidos no ambulatório de Serviço de Endocrinologia do HUUFMA. Considerando os critérios de inclusão e não inclusão do estudo, totalizaram 300 pacientes que participaram do estudo com diagnóstico de adenoma hipofisário com diferentes subtipos: prolactinomas, somatotropinomas, corticotropinomas, e adenomas clinicamente não-funcionante.

O diagnóstico de adenoma hipofisário foi realizado de acordo com a rotina do ambulatório desse Serviço, baseado em dados clínicos dos pacientes e análise de exames laboratoriais e/ou histopatológicos devido à possível presença de hipersecreção hormonal. A presença de todos os adenomas foi confirmada através de exames de imagem obtidos por ressonância magnética nuclear e/ou tomografia computadorizada.

4.4 Coleta de dados

Os dados foram coletados a partir dos prontuários de atendimento dos pacientes em acompanhamento no Serviço de Endocrinologia do HUUFMA. Foram preenchidas fichas protocolares com os seguintes dados para cada paciente: dados pessoais (nome, número do prontuário, endereço, telefone, profissão, estado civil, sexo, idade, cor, data de nascimento), dados clínicos (peso, queixas clínicas, diagnóstico do tipo de adenoma hipofisário e doenças associadas, exames laboratoriais, de imagem e campimetria) e tratamento (APÊNDICE 1).

Foram coletados dos prontuários os seguintes dados laboratoriais: hemograma completo, função renal (ureia, creatinina), função hepática (ALT, AST, gama-GT, fosfatase alcalina), cálcio total, fósforo, sódio, potássio, albumina, glicemia em jejum e perfil lipídico. Para avaliação hormonal dos adenomas foram realizadas as seguintes análises: prolactina, TSH, T4livre, ACTH, cortisol, LH, FSH, estradiol (mulheres) e testosterona (homens), GH basal, curva glicêmica com dosagem de GH, somatostatina C (IGF-1) e PTH.

Todos esses exames são realizados rotineiramente no Serviço de Endocrinologia do HUUFMA no acompanhamento de pacientes com adenomas hipofisários, com exceção do PTH. A dosagem do PTH plasmático dos pacientes que não possuíam este dado no prontuário foi realizada pelo Laboratório Investigação Laboratorial (INLAB). Os custos com a realização do exame foram patrocinados pelo próprio laboratório (ANEXO 1).

A concentração de cálcio total no soro deve ser ajustada para refletir qualquer anormalidade na albumina, a principal proteína ligada ao cálcio. A fórmula a ser utilizada é: $\text{cálcio corrigido} = \text{mensuração do cálcio total no soro em mg/dl} + 0.8 (4,0 - \text{concentração de albumina no soro do paciente em g/dl})$. O cálcio ionizado sérico pode ser dosado, mas a maioria dos centros não dispõe de metodologias confiáveis para mensurar o cálcio livre ionizado. Nessa pesquisa, o intervalo do cálcio sérico total utilizado como valor de referência foi 8,6-10,2 mg/dl de acordo com a metodologia utilizada pelo Hospital Universitário.

Para a avaliação diagnóstica do hiperparatireoidismo primário, os ensaios bioquímicos de segunda e terceira geração para dosagem sérica de PTH têm desempenhos semelhantes e são melhores do que os de primeira geração. É importante ter o intervalo de referência adequado para cada ensaio, para determinar se as concentrações de PTH estão elevadas (BILEZIKIAN JP *et al*, 2014). Em nosso estudo, utilizamos um ensaio de segunda geração, o PTH foi mensurado por eletroquimioluminescência (ROCHE – COBAS 6000 intervalo de referência de 15-65 pg/mL).

Os pacientes com adenomas hipofisários que apresentavam hipercalcemia e PTH elevado foram avaliados para a confirmação do diagnóstico de hiperparatireoidismo primário. Para esse diagnóstico, cálcio sérico total foi dosado e repetido de acordo com a rotina de avaliação estabelecida pelo Serviço, e os valores do PTH foram confirmados em pelo menos duas outras ocasiões ao longo de um período de 3-6 meses.

4.5 Critérios de inclusão

Foram incluídos pacientes portadores de adenomas hipofisários dos subtipos: prolactinomas, somatotropinomas, corticotropinomas, e adenomas clinicamente não-funcionantes, atendidos no ano de 2015. Deu-se início a pesquisa após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) de cada paciente. (APÊNDICE 2)

4.6 Critérios de não inclusão

Neste estudo, não foram incluídos como casos de NEM1, os pacientes portadores de adenomas hipofisários com insuficiência renal e PTH elevado, portanto, com provável diagnóstico de hiperparatireoidismo secundário, aqueles que faziam uso de qualquer medicação que interfira na avaliação do cálcio e do PTH, tais como, diuréticos tiazídicos, vitamina A, lítio, bisfosfonatos, denosumab, aminofilina, tamoxifeno e foscavir® e pacientes com deficiência de vitamina D. Além disso, não foram incluídos nesse estudo aqueles que não formalizaram anuência através da assinatura do TCLE e que não consultaram no período de realização do estudo.

4.7 Análises estatísticas

Para a organização dos dados foi realizada a codificação das variáveis do instrumento de coleta no programa Excel 2007 e posteriormente a análise descritiva foi analisada no programa STATA 10.0®. As variáveis quantitativas foram descritas por média e desvio padrão e as qualitativas por meio de frequências e porcentagens.

4.8 Aspectos Éticos

Em cumprimento aos requisitos exigidos pela Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, o projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa conforme número do parecer 1.140.146 (ANEXO 2). O TCLE foi apresentado aos pacientes ou responsáveis dos pacientes e após a assinatura deu-se início a pesquisa (APÊNDICE 2).

5 RESULTADOS

Foram revisados 392 prontuários de pacientes atendidos no Serviço de Endocrinologia do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão com diagnóstico de adenoma hipofisário. Depois de verificado os critérios de inclusão e não inclusão, 92 desses pacientes não consultaram no período do estudo e, portanto, foram excluídos da nossa amostra, totalizando 300 participantes.

Então, a amostra considerada para nosso estudo, foi de 300 pacientes com diagnóstico de adenoma hipofisário e identificamos 4 pacientes com quadro clínico compatível com neoplasia endócrina múltipla tipo 1, o que resultou em uma frequência de 1,3% de pacientes com NEM1 dentre os portadores de adenomas hipofisários em seguimento ambulatorial.

A média de idade ao diagnóstico dos pacientes com adenoma hipofisário foi $40,89 \pm 15,53$ anos, variando entre 13 a 81 anos e dos pacientes com NEM1 foi de $42,75 \pm 13,74$ anos, variando entre 24 a 57 anos de idade. Quanto ao sexo, 205 (68,3%) dos tumores hipofisários eram do sexo feminino e entre os portadores de NEM1, 3 (75%) eram do sexo feminino.

Em relação aos diferentes subtipos de tumores hipofisários, 128 (42,7%) eram prolactinomas, 80 (26,7%) adenomas não-funcionantes, 67 (22,3%) acromegálicos, 22 (7,3%) corticotropinomas e 3 (1%) gonadotropinomas, sendo que, dos pacientes com NEM1, 3 (75%) eram acromegálicos e 1 (25%) era prolactinoma

Quanto ao tamanho dos tumores hipofisários, 220 (73,3%) apresentavam macroadenomas ao diagnóstico, sendo que 85 (38,6%) correspondiam aos prolactinomas, 68 (30,9%) eram adenomas não-funcionantes, 52 (23,6%) eram acromegálicos, 12 (5,5%) eram corticotropinomas e 3 (1,4%) eram gonadotropinomas. Dos pacientes com diagnóstico de NEM1, 3 (75%) possuíam macroadenomas e apenas 1 (25%) apresentava microadenoma (Tabela 1).

Dos 300 pacientes com adenomas hipofisários, todos foram avaliados quanto ao cálcio sérico e apenas 10 apresentaram, em algum momento do seguimento ambulatorial, o cálcio total sérico acima do valor de referência. Dentre esses pacientes, 4 eram hipercalcêmicos com PTH elevado e após diagnóstico de hiperparatireoidismo primário foram confirmados como portadores de NEM1.

Tabela 1 - Características clínico-demográficas dos pacientes com tumores hipofisários atendidos no Serviço de Endocrinologia do HUUFMA, 2015.

Subtipos de tumores hipofisários	Número de pacientes	Média idade em anos ao diagnóstico ($\bar{X}\pm DP$)	Sexo		Tamanho do tumor ao diagnóstico		Diagnóstico de NEM1
			Fem.	Masc.	Microadenomas*	Macroadenomas**	
Prolactinomas	128	33,61±12,62	101	27	43	85	1
Somatotropinomas	67	45,24±12,39	43	24	15	52	3
Adenomas não-funcionantes	80	48,95±17,71	40	40	12	68	0
Corticotropinomas	22	39,40±12,34	20	2	10	12	0
Gonadotropinomas	3	50,67±10,07	1	2	0	3	0

*microadenomas = tumores < 1 cm; **macroadenomas = tumores \geq 1 cm.

Dos demais pacientes que evoluíram com cálcio sérico acima dos limites de referência, temos: 1 prolactinoma cujo diagnóstico de intoxicação por vitamina D foi confirmado por níveis séricos de 25-OHvitaminaD muito elevados e PTH baixo, em uso de colecalciferol; e 5 acromegálicos, sendo que 3 estavam em uso de medicações que interferem na avaliação do PTH e do cálcio sérico e 2 apresentaram hipercalcemia com PTH dentro dos limites de referência normal.

Dos 4 pacientes portadores de adenomas hipofisários com diagnóstico de NEM1, todos apresentavam hipercalcemia, no entanto, apenas dois tiveram a confirmação do hiperparatireoidismo logo no primeiro ano após o diagnóstico de doença pituitária, os outros dois foram confirmados com HPT mais de 7 anos após o diagnóstico de adenoma hipofisário.

Como mostrado na tabela 2, a maioria dos pacientes com NEM1 são do sexo feminino, 75% foram diagnosticados com tumores hipofisários antes dos 50 anos de idade, apenas 1 deles apresentava microadenoma ao diagnóstico e os subtipos mais frequentes no grupo são somatotropinomas. Do outros tumores associados a NEM1, somente 1 paciente apresentava tumor enteropancreático não-secretor até a conclusão do nosso estudo (Tabela 2).

Quatro casos de NEM1 foram tratados com as mesmas opções terapêuticas para tumores pituitários esporádicos, de acordo com os subtipos de tumores, com medicamentos e cirurgia, sendo que 1 acromegálico evoluiu com boa resposta clínica e redução tumoral apenas

com terapia medicamentosa e os outros 3 foram submetidos a cirurgia e a tratamento medicamentoso com pouco sucesso na reposta hormonal e/ou tumoral.

Tabela 2 – Perfil dos pacientes portadores de adenomas hipofisários com diagnóstico de NEM1 no Serviço de Endocrinologia do HUUFMA, 2015.

Pacientes (n)	Sexo	Adenomas hipofisários			Hiperparatireoidismo primário		Outros tumores associados
		Idade ao diagnóstico (anos)	Subtipo	Tamanho	Cálcio sérico (mg/dl) ^a	PTH (pg/mL) ^b	
1	F	24	Prolactinoma	MACRO**	12,6	123,4	- Tumor enteropancreático - Nódulo adrenal - Lipoma
1	F	57	Acromegalia	MACRO**	11,8	85,06	- - Nódulo adrenal
1	F	44	Acromegalia	MACRO**	11,1	176,1	- Bócio multinodular tóxico - Pólipos cutâneos (skin tags)
1	M	46	Acromegalia	MICRO*	11	131,1	- Hemangiomas hepáticos

*MICRO = microadenomas (tumores < 1 cm) **MACRO = macroadenomas (tumores ≥ 1 cm); a = valor referência do cálcio sérico: 8,6-10,2 mg/dl; b = valor referência do PTH = 15-65 pg/mL.

6 DISCUSSÃO

A neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (NEM1) é uma doença rara, uma prevalência estimada que varia de 0,01 a 2,5 por 1.000 (MARX *et al*, 1999). O objetivo deste estudo foi identificar a frequência de neoplasia endócrina múltipla tipo 1 em pacientes portadores de adenomas hipofisários acompanhados no Serviço de Endocrinologia do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão.

A avaliação dos pacientes com diagnóstico de adenomas hipofisários apontou para a identificação de pacientes com hiperparatiroidismo, uma vez que esta ocorre em aproximadamente 90% dos pacientes com NEM1, portanto, é a apresentação clínica mais comum. (BRANDI *et al*, 2001).

O diagnóstico do hiperparatiroidismo primário requer níveis de PTH inadequadamente alto para os níveis de cálcio sérico. A concentração total de cálcio sérico corrigido para o nível de albumina ou fração de cálcio ionizado tem sido considerado o único teste de triagem para hiperparatiroidismo na NEM1. Recentemente, no entanto, um aumento de risco cardiovascular tem sido observado em pacientes com hiperparatiroidismo leve, mesmo na ausência de hipercalcemia (BILEZIKIAN *et al*, 2014). Tal achado reforça a inclusão da dosagem de PTH sérico como um bom teste de rastreio em pacientes com adenomas hipofisários.

Neste estudo, foram selecionados 300 pacientes com diagnóstico de adenoma hipofisário, todos foram avaliados quanto ao cálcio sérico e apenas 10 pacientes apresentaram em algum momento do seguimento ambulatorial cálcio total sérico acima do valor de referência (8,6-10,2 mg/dl). Dentre esses pacientes, 4 eram hipercalcêmicos com PTH elevado e após confirmação do hiperparatiroidismo foram diagnosticados com NEM1.

Dos demais pacientes que evoluíram, em algum momento do seguimento ambulatorial, com cálcio acima dos limites de referência, temos: 1 prolactinoma cujo diagnóstico de intoxicação por vitamina D foi confirmado por níveis séricos de 25-OHvitaminaD muito elevados e PTH baixo, em uso de colecalciferol; e 5 acromegálicos, sendo que 3 estavam em uso de medicações que interferem na avaliação do PTH e do cálcio sérico e 2 apresentaram hipercalcemia com PTH dentro dos limites de referência normal.

A hipercalcemia, apesar de rara, pode ocorrer na acromegalia. Essa elevação do cálcio não é mediada pelo PTH e sim pela elevação dos níveis de 1,25-OHvitaminaD. Tanto o GH-IGF-1 e a prolactina podem mediar este aumento de síntese da 1,25-OHvitamina D, conduzindo assim, a um aumento da absorção de cálcio através dos túbulos renais distais e duodeno. Esse mecanismo poderia justificar a presença de hipercalcemia nos demais pacientes

acromegálicos que não estavam em uso de medicações que interferiram no perfil de cálcio e apresentaram PTH normal (MANROA *et al*, 2014).

Dos 300 pacientes selecionados, identificamos 4 pacientes com NEM1, o que resultou em uma frequência de 1,3%. Portanto, nossos achados mostram uma frequência de hiperparatireoidismo primário maior que na população geral, porém, menor que os dados de outras pesquisas que também utilizaram como amostra, pacientes com adenomas hipofisários. A estimativa de prevalência de hiperparatireoidismo primário na população geral é de um a sete casos por 1000 adultos (YEH *et al*, 2013). Uma prevalência cerca de 0,78% foi relatada por um estudo brasileiro incluindo pacientes atendidos em serviços de referência para doenças endocrinológicas (EUFRASINO *et al*, 2012).

Em uma série italiana de 166 pacientes com tumores hipofisários, oito pacientes tinham associado hiperparatireoidismo primário, o que mostra uma prevalência de 4,8% de NEM1 dentre os pacientes com tumores pituitários. Esse é um valor muito mais elevado que a prevalência de hiperparatireoidismo primário na população em geral, como relatado anteriormente. Nessa série, no momento do rastreio, apenas um paciente já sabia ser portador do gene compatível com NEM1, enquanto os indivíduos restantes acreditavam possuir um tumor hipofisário esporádico (CORBETTA *et al*, 1997).

Em um estudo brasileiro publicado em 2014, incluindo 144 pacientes com adenomas hipofisários, excluindo dois dos três pacientes que pertenciam ao mesma família, 11 pacientes cumpriram critérios clínicos para NEM1 revelando uma frequência de 7,7%, o que é maior do que os 4,8% citados na série anterior (NUNES *et al*, 2014).

Em 2012, o *Clinical Practice Guidelines for Multiple Endocrine Neoplasia Type 1* publicado pela *Endocrine Society* relata que menos de 3% dos pacientes com tumores hipofisários terão NEM1 (THAKKER *et al*, 2012). No entanto, em um estudo multicêntrico incluindo França e Bélgica, baseado em um grande grupo de 324 pacientes com NEM1, 136 deles com tumores pituitários, demonstrou que a doença hipofisária foi a primeira manifestação da NEM1 em 17% dos pacientes (VERGÈS *et al*, 2002).

A idade ao diagnóstico dos tumores hipofisários nos pacientes com NEM1, em nosso estudo, foi comparável àquela de trabalhos anteriores sobre NEM1, uma média de idade ao diagnóstico do tumor hipofisário de 42,7 anos, variando de 24 a 57 anos. A NEM1 afeta todas as faixas etárias, com casos reportados de idade entre 5 e 81 anos, a média de idade ao diagnóstico de adenomas hipofisários associados a NEM1 tem sido relatada como sendo 38 anos \pm 15,3 (variando de 12 a 83 anos) (THAKKER *et al*, 2012).

O diagnóstico da doença pituitária como manifestação inicial da NEM1 ocorre em uma média de idade significativamente mais jovem ($33,9 \pm 14$ anos) do que a dos pacientes que tiveram como quadro clínico inicial um tumor enteropancreático ($41,6 \pm 14$ anos), conforme foi mostrado por Vergès e colaboradores em 2002. Observou-se ainda que o atraso entre o diagnóstico da primeira manifestação da NEM1 e o tumor subsequente foi maior quando o adenoma hipofisário foi à manifestação inicial em comparação ao tumor enteropancreático ou hiperparatiroidismo como apresentações iniciais desta síndrome (VERGÈS *et al*, 2002). Dos nossos quatro casos de NEM1, dois pacientes tiveram a confirmação do hiperparatiroidismo 7 anos após o diagnóstico da doença pituitária.

Em geral, tumores que produzem sintomas clinicamente graves ou marcantes, como hipoglicemia (insulinoma) e amenorreia ou galactorreia (prolactinoma), são diagnosticados 5-10 anos antes (medianas de idade de 30 anos - 34 anos) do que os tumores funcionantes que causam sintomas mais leves ou menos específicos (medianas de idade de 40-45 anos). Adenomas hipofisários não-funcionantes geralmente são diagnosticados mais tardiamente (idade média de 50 anos), especialmente em coortes mais antigas (MACHENS *et al*, 2007).

Esses dados de literatura são semelhantes aos nossos achados, à média de idade ao diagnóstico dos nossos adenomas hipofisários foi de $33,61 \pm 12,62$ para os prolactinomas e de $48,95 \pm 17,71$ para os adenomas não-funcionantes (Tabela 1) sendo que a paciente com NEM1 cujo o tumor hipofisário era prolactinoma, teve seu diagnóstico inicial aos 24 anos, o que pode ser justificado pelo sintomas marcantes desse subtipo de lesão hipofisária.

Em relação ao sexo, nosso estudo mostrou uma proporção de 1 homem para cada 2 mulheres com diagnóstico de adenoma hipofisário, já nos portadores de NEM1 temos 1 homem para cada 3 mulheres e tal achado, está de acordo com as características clínicas da NEM1. De fato, enquanto a distribuição sexual de pacientes com NEM1 é dividida igualmente entre homens e mulheres, a porcentagem de mulheres com doença hipofisária em NEM1 é relatada por aproximadamente o dobro de homens (CORBETTA *et al*, 1997).

Esse mesmo achado foi confirmado, posteriormente, no estudo multicêntrico, incluindo a França e a Bélgica, no qual adenomas hipofisários foram significativamente mais frequentes nas mulheres do que nos homens (50% versus 31%) em se tratando de um grupo de 324 pacientes com NEM1. (VERGÈS *et al*, 2002).

A proporção do sexo feminino para masculino aumentada em pacientes NEM1 com adenoma pituitário é equivalente ao que foi observado para adenomas hipofisários esporádicos. Esse aumento da prevalência de adenomas hipofisários em mulheres não é explicado, no entanto, o papel do estrógeno poderia ser considerado, porque há evidências experimentais que

estrógenos podem amplificar fatores tumorais promotores de crescimento em linhas de células de pituitárias (LLYOD, 1991).

No estudo em questão, foram encontrados 42,7% de prolactinomas, 26,7% de adenomas não-funcionantes, 22,3% de acromegálicos, 7,3% com Doença de Cushing e 1% com gonadotropinomas. A frequência de NEM1, em doentes com os diferentes subtipos de tumores pituitários, foi de 0,8% dentre os prolactinomas, 4,5 % dentre os acromegálicos e nenhum caso dentre os adenomas não-funcionantes.

Como nos estudos anteriores, adenomas pituitários secretores de prolactina e GH foram responsáveis pela maioria dos nossos tumores relacionados à NEM1, enquanto os outros subtipos de adenomas foram considerados pouco frequentes. A ausência de pacientes com NEM1 dentre os adenomas não-funcionantes pode ser explicado pelo quadro clínico mais assintomático, e, portanto, frequência subestimada deste subtipo de tumor hipofisário.

Corbetta *et al.* (1997) mostraram uma prevalência de NEM1 maior em prolactinomas (14,3%), menor em acromegálicos (2,8%) e 1,5% em adenomas não-funcionantes. Posteriormente, um estudo brasileiro encontrou uma frequência de 2% em prolactinomas, 10% em acromegálicos e 18 % em adenomas não-funcionantes (NUNES *et al.*, 2014).

Na série multicêntrica com 324 pacientes com NEM1, já citada anteriormente, a distribuição por subtipo dos 136 pacientes com adenomas pituitários mostrou que 62% eram prolactinomas, 9% eram adenomas secretores de GH, 4% produziam ACTH, 10% eram co-secretores e 15% eram não-funcionantes. (VERGÈS *et al.*, 2002), confirmando uma frequência maior de prolactinomas nos pacientes com NEM1.

Isso também foi mostrado em uma coorte holandesa publicada recentemente, em que dos 323 pacientes com NEM1, 123(38,1%) pacientes apresentavam adenomas hipofisários dos quais, 71 eram secretores, em sua grande maioria prolactinomas, e 52 adenomas eram não-funcionantes. Esse maior número de pacientes com adenomas não secretores, pode ser explicado pelo fato de 66 casos terem sido diagnosticados por rastreio de pacientes assintomáticos quanto à doença pituitária (DE LAAT *et al.*, 2015). No presente estudo, todos os pacientes que buscaram nosso serviço foram encaminhados de outras especialidades devido as suas queixas clínicas e/ou suspeita de adenoma hipofisário.

Quanto ao tamanho dos tumores hipofisários e ao diagnóstico no grupo estudado, a grande maioria era macroadenomas. Dos pacientes com diagnóstico de NEM1, 3 eram macroadenomas e 1 era microadenoma. Vergès e colaboradores relataram que a alta frequência (85%) de macroadenomas parece ser uma característica importante da doença hipofisária em pacientes com NEM1 (VERGÈS *et al.*, 2002).

A coorte holandesa, citada anteriormente, mostrou que cerca de dois terços dos adenomas pituitários em pacientes com NEM1 são microadenomas e que os dados de acompanhamento mostram que os casos diagnosticados por triagem, raramente, progrediram para macroadenomas. Essa diferença pode ser, em grande parte, explicada pela inclusão dos casos diagnosticados por triagem enquanto que estudos anteriores não utilizavam um protocolo de triagem. Além disso, os autores ressaltam que os tumores hipofisários detectados antes do diagnóstico de NEM1 são mais frequentemente macroadenomas em comparação àqueles com NEM1 rastreados por imagem para detecção de tumores pituitários (DE LAAT *et al*, 2015).

De acordo com esses resultados, a frequência elevada de macroadenomas, tanto em pacientes com NEM1 quanto nos demais parece ser explicada por uma maioria de pacientes sintomáticos, no entanto, a literatura mostra que a despeito do diagnóstico mais precoce da NEM1, a partir do advento da triagem genética familiar, a prevalência de macroadenomas em pacientes com NEM1 é maior quando comparada àqueles com tumores pituitários esporádicos. (VERGÈS *et al*, 2002).

Na nossa série, dois dos quatro pacientes com diagnóstico de NEM1 possuíam, além do adenoma de paratireoide, tumores adrenocorticais e um paciente apresentava tumor enteropancreático associado, achados análogos aos encontrados na literatura. As lesões corticais adrenais são comuns (20-40%) em pacientes com NEM1, a maioria é bilateral, hiperplásica e não-secretoras. Tumores enteropancreáticos estão presentes de 30 a 40% em pacientes com NEM1 (BRANDI *et al*, 2001). Nunes e colaboradores, em pesquisa realizada no Brasil, relataram uma frequência de 38% de tumores enteropancreáticos, com insulínomas sendo o tipo mais frequente (NUNES *et al*, 2014).

O tratamento de tumores hipofisários em pacientes com NEM1 tem consistido na utilização de terapias semelhantes àqueles com tumores esporádicos (medicamentos - bromocriptina, cabergolina e octreotida, cirurgia e radioterapia) (THAKKER *et al*, 2012). Os pacientes do nosso estudo identificados com NEM1 foram submetidos ao tratamento, incluindo cirurgia e medicamentos, de acordo com o subtipo de tumor. O baixo número de pacientes com NEM1 neste estudo, não permitiu uma avaliação precisa da eficácia terapêutica em comparação com a de pacientes com tumores hipofisários esporádicos.

A maior parte dos estudos relata que os tumores de pituitária em pacientes com NEM1 são mais agressivos e menos responsivos aos tratamentos médicos e/ou cirúrgicos (THAKKER *et al*, 2012). Mas a coorte holandesa publicada em 2015 mostrou que os tumores hipofisários em pacientes com NEM1 parecem ser muito menos agressivos do que o sugerido

anteriormente, e o tratamento e acompanhamento desses adenomas não devem ser diferentes do que ocorre para adenomas esporádicos (DE LAAT *et al*, 2015).

O estudo mostrou que a triagem de pacientes com apenas um dos tumores relacionados à NEM1 pode beneficiar muitas pessoas com um diagnóstico precoce de outras doenças. As dosagens séricas de PTH e cálcio total e/ou iônico em pacientes com adenomas hipofisários é uma forma preliminar de identificar pacientes com NEM1. Tal investigação deveria ser rotineira em pacientes com tumores hipofisários, na tentativa de afastar NEM1.

Desde que a maioria dos casos de hiperparatireoidismo primário é assintomática e esta é a manifestação clínica mais frequente nos pacientes com NEM1, recomendamos que todos doentes com adenomas pituitários tenham o seu perfil de cálcio sérico avaliado juntamente com a dosagem sérica de PTH.

Posto que a NEM1 é uma doença de herança dominante, membros da família devem, também, ser investigados antes de qualquer sintoma, evitando atrasos no diagnóstico e, por conseguinte, no tratamento adequado. Nossa perspectiva é que este estudo possibilite iniciar a análise genética dos indivíduos diagnosticados com NEM1 e buscar novos casos dessa rara síndrome através do rastreio familiar. 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.

7 CONCLUSÃO

No estudo em questão, realizado com 300 pacientes, mostrou uma frequência de 1,3% de neoplasia endócrina múltipla tipo 1 em pacientes portadores de adenomas hipofisários acompanhados pelo Serviço de Endocrinologia do HUUFMA. Todos os pacientes com diagnóstico de NEM1 apresentaram hipercalcemia durante o acompanhamento e foram confirmados com hiperparatireoidismo primário após avaliação do PTH sérico.

A idade dos pacientes com NEM1 ao diagnóstico da lesão hipofisária variou entre 24 e 57 anos de idade, uma média de 42,7 anos. Em relação ao sexo, a maioria dos pacientes com NEM1 é do sexo feminino.

Em relação aos tumores hipofisários dos pacientes com diagnóstico de NEM1, a grande maioria é macroadenoma e os subtipos mais frequentes foram prolactinomas e acromegalia. Em nossos casos, os adenomas pituíários foram menos responsivos as terapias cirúrgicas e/ou medicamentosas estabelecidas.

Embora, os nossos pacientes com NEM1 fossem supostamente portadores de tumores pituíários esporádicos na avaliação clínica inicial, o hiperparatireoidismo foi confirmado posteriormente. O tempo entre o diagnóstico da doença pituíária e a doença de paratireoide mostrou ser demorado em dois dos nossos pacientes.

Esses dados indicam que o diagnóstico de NEM1 pode passar despercebido nos pacientes com adenomas hipofisários, portanto, o rastreio para essa síndrome deve incluir rotineiramente as dosagens séricas de cálcio e PTH, pois se trata de exames importantes para identificar o hiperparatireoidismo, a doença mais frequente na NEM1.

Dessa forma, os dados encontrados visa contribuir para um diagnóstico mais precoce dos tumores relacionados à NEM1 e a uma abordagem terapêutica mais ampla dos pacientes, assim como possibilitando a avaliação de familiares desses pacientes que serão beneficiados com um diagnóstico mais precoce e tratamento adequado.

REFERÊNCIAS

- ASGHARIAN, B.; CHEN, Y-J.; PATRONAS, N.J.; PEGJINI, P.L.; REYNOLDS, J.C.; VORTMEYER, A. et al. Meningiomas may be a component tumor of multiple endocrine neoplasia type 1. **Clin Cancer Res.** n.10, p:869-80. 2004.
- BECKERS, A.; BETEA, D.; VALDES. Socin H.; STEVENAERT, A. The treatment of sporadic versus MEN1-related pituitary adenomas. **J Intern Med.**, n.253, p: 599–605. 2003.
- BILEZIKIAN JP, BRANDI ML, EASTELpL R, SILVERBERG SJ, UDELSMAN R, MARCOCCI C, POTTS JT JR. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. **J Clin Endocrinol Metab.** 99(10): 3561-9. 2014.
- BRANDI *et al.* Consensus Statements on MEN1 and MEN2. **J Clin Endocrinol Metab.** 86(12):5658–5671. 2001.
- CORBETTA, S.; PIZZOCARO, A.; PERACCHI, M.; BECK-PECCOZ, P.; FAGLIA, G.; SPADA, A. Multiple endocrine neoplasia type 1 in patients with recognized pituitary tumours of different types. **Clin Endocrinol (Oxf)**, n. 47, p:507–512, 1997.
- DE LAAT, J.M.; DEKKERS, O.M.; PIETERMAN, C.R. *et al.* Long-term natural course of pituitary tumors in patients with MEN1: results from the DutchMEN1 study group (DMSG). **J Clin Endocrinol Metabol.**, n.100, p: 3288–3296. 2015.
- DONG, Q.; DEBELENKO, L.V.; CHANDRASEKHARAPPA, S.C.; LOTTREMAN, C.; SKARULIS, M.; EMMERT-BUCK, M.R., et al. Loss of heterozygosity at 11q13: Analysis of pituitary tumours, lung carcinoids, lipomas, and other uncommon tumours insubjects with familial multiple endocrine neoplasia type 1. **J Clin Endocrinol Metab.**, n.82, p:1416-20. 1997.
- EUFRASINO, C.S.; HOLANDA, N.C.; PRAZERES, P.A.; BANDEIRA, F. Epidemiology of primary hyperparathyroidism and its nonclassical manisfestations in the city of Recife, Brazil. **Endocr Rev.**, n.33:SUN-336. 2012.
- FERNANDEZ, A.; KARAVITAKI, N.; WASS, J.A. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). **Clin Endocrinol (Oxf)**, n.72, p:377–382. 2010.
- GOUDET, P.; MURAT, A.; BINQUET, C.; CARDOT-BAUTERS, C.; COSTA, A.; RUSZNIEWSKI, P.; NICCOLI, P.; ME'NE'GAUX, F.; CHABRIER, G.; BORSON-CHAZOT, F.; TABARIN, A.; BOUCHARD, P.; DELEMER, B.; BECKERS, A.; BONITHON-KOPP, C. Risk factors and causes of death in MEN1 disease. A GTE (Groupe d'Etude des Tumeurs Endocrines) cohort study among 758 patients. **World J Surg.**, n. 34, p:249–255. 2010.
- HOFF, A.O.; COTE, G.J.; GAGEL, R.F. Multiple endocrine neoplasias. **Ann Rev Physiol.** n.62, p:377-411. 2000.

HOFF, A.O.; HAUACHE, O.M. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN 1): clinical, biochemical and molecular diagnosis and treatment of the associated disturbances. **Arq Bras Endocrinol Metabol.**, v.49, n.5, p:735–746. 2005.

LARSSON, C.; SKOGSEID, B.; OBERG, K.; NAKAMURA, Y.; NORDENSKJOLD, M. Multiple endocrine neoplasia type 1 gene maps to chromosome 11 and is lost in insulinoma. **Nature.**, n.332,p:85-7, 1988.

LLYOD, R.V.; JIN, L.; FIELDS, K.; KULIG E. Effects of estrogens on pituitary cell and pituitary tumor growth. **Pathol Res Pract.**, n.187, p:584–586. 1991.

LOURENÇO JUNIOR, D.M.; COUTINHO, F.L.; TOLEDO, R.A.; MONTENEGRO, F.L.; CORREIA-DEUR, J.E.; TOLEDO, S.P. Early-onset, progressive, frequent, extensive, and severe bone mineral and renal complications in multiple endocrine neoplasia type 1-associated primary hyperparathyroidism. **J Bone Miner Res.**, n.25, p: 2382-91. 2010.

MACHENS, A.; SCHAAF, L.; KARGES, W.; FRANK-RAUE, K.; BARTSCH, D.K.; ROTHMUND, M.; SCHNEYER, U.; GORETZKI, P.; RAUE, F.; DRALLE, H. Age-related penetrance of endocrine tumours in multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): a multicentre study of 258 gene carriers. **Clin Endocrinol (Oxf)**, n.67, p:613–622, 2007.

MANROA, P.; KANNAN, S.; HATIPOGLU, B.; LICATA, A. Hypercalcemia and acromegaly - clarifying the connections. A case report and review of the literature. **Endocr Pract.** v.20, n.2, p:e86-e90, 2014.

MARTIN, L.N.C.; KAYATH, M.J. Abordagem Clínico-Laboratorial no Diagnóstico Diferencial de Hipercalcemia. **Arq Bras Endocrinol Metab.** v.43, n.6, p: 472-479. 1999.

MARX, S.J.; AGARWAL, S.K.; KESTER, M.B.; HEPPNER, C.; KIM, Y.S.; SKARULIS, M.C., et al. Multiple endocrine neoplasia type 1: clinical and genetic features of the hereditary endocrine neoplasias. **Recent Prog Horm Res.**, n.54, p:397-438, 1999.

MELMED, S. et al. **Williams' Textbook of Endocrinology.** 12a edição. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011.

MELVIN, W.S.; JOHNSON, J.A.; SPARKS, J.; INNES, J.T.; ELLISON, E.C. Long-term prognosis of Zollinger-Ellison syndrome in multiple endocrine neoplasia. **Surgery.** n.114, p:1183-8.1993.

NUNES, V.S.; SOUZA, G.L.; PERONE, D. *et al.* Frequency of multiple endocrine neoplasia type 1 in a group of patients with pituitary adenoma: genetic study and familial screening. **Pituitary**, n.17, p: 30–7.2014.

PIECHA, G.; CHUDEK, J.; WIĘCEK, A. Primary hyperparathyroidism in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. **International Journal of Endocrinology.** v.. 2010, p:1–6, 2010.

SCHUSSHEIM, D.H.; SKARULIS, M.C.; AGARWAL, S.K.; SIMONDS, W.F.; BURNS, A.L.; SPIEGEL, A.M. *et al.* Multiple endocrine neoplasia type 1: new clinical and basic findings. **Trends Endocrinol Metab.**, n.12, p:173-8, 2001.

SILVERBERG, S.J.; CLARKE, B.L.; PEACOCK, M.; BANDEIRA, F.; BOUTROY, S.; CUSANO, N.E.; DEMPSTER, D.; LEWIECKI, E.M.; LIU, J.M.; MINISOLA, S.; REJNMARK, L.; SILVA, B.C.; WALKER, M.D.; BILEZIKIAN, J.P. Current issues in the presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. **J Clin Endocrinol Metab.**, v.99, n. 10, p: 3580-94, 2014.

SYRO, L.V.; SCHEITHAUER, B.W.; KOVACS, K. *et al.* Pituitary tumors in patients with MEN1 syndrome. **Clinics**. n.67(Suppl 1), P:43-48. 2012.

THAKKER *et al.* MEN1 Clinical Practice Guidelines. **J Clin Endocrinol Metab.** v.97, n.9, p:2990–3011. 2012.

TROUILLAS, J.; LABAT-MOLEUR, F.; STURM, N.; KUJAS, M.; HEYMANN, M.F.; FIGARELLA-BRANGER, D.; PATEY, M.; MAZUCCA, M.; DECULLIER, E.; VERGÈS, B.; CHABRE, O.; CALENDER, A. Pituitary tumors and hyperplasia in multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome (MEN1): a casecontrol study in a series of 77 patients versus 2509 non-MEN1 patients. **Am J Surg Pathol.** , n.32, p:534–543, 2008.

VERGÈS, B.; BOUREILLE, F.; GOUDET, P.; MURAT, A.; BECKERS, A.; SASSOLAS, G.; COUGARD, P.; CHAMBE, B.; MONTVERNAY, C.; CALENDER, A. Pituitary disease in MEN type 1 (MEN1): data from the France-Belgium MEN1 multicenter study. **J Clin Endocrinol Metab.**, n.87, p:457–465, 2002.

WERMER, P. Genetic aspects of adenomatosis of endocrine glands. **Am J Med.**, n.16, p:363-71, 1954.

YEH, M.W.; ITUARTE, P.H.; ZHOU, H.C, *et al.* Incidence and prevalence of primary hyperparathyroidism in a racially mixed population. **J Clin Endocrinol Metab.** v.98, n.3, p:1122–1129, 2013.

APÊNDICE 1 – Ficha Protocolo**FICHA PROTOCOLO**

Frequência de neoplasia endócrina múltipla tipo 1 em pacientes portadores de adenomas hipofisários

Nº PRONT.: _____**DATA DE NASCIMENTO:** / /**NOME:** _____**SEXO:** ____ **IDADE:** ____ **COR:** ____ **ESTADO CIVIL:** _____**PROFISSÃO:** _____**ENDEREÇO:** _____**TEL:** _____**PESO:** _____**ANAMNESE:**

- | |
|---|
| <input type="checkbox"/> galactorrêia
<input type="checkbox"/> cefaleia
<input type="checkbox"/> oligomenorreia/amenorreia
<input type="checkbox"/> hirsutismo
<input type="checkbox"/> acne
<input type="checkbox"/> diminuição da libido
<input type="checkbox"/> alteração visual
<input type="checkbox"/> fadiga
<input type="checkbox"/> ressecamento da mucosa vaginal
<input type="checkbox"/> dispaurenia
<input type="checkbox"/> ginecomastia |
|---|

- | |
|--|
| <input type="checkbox"/> impotência
<input type="checkbox"/> poliúria
<input type="checkbox"/> apatia/depressão
<input type="checkbox"/> constipação
<input type="checkbox"/> fratura
<input type="checkbox"/> litíase renal
<input type="checkbox"/> uso de drogas, qual? _____
<input type="checkbox"/> gestações, quantas? _____ |
|--|

DIAGNÓSTICOS:

1. Adenoma hipofisário: ()microadenoma ()macroadenoma

- ()adenoma hipofisárialactotrófico(prolactinoma)
- ()adenoma hipofisáriosomatotrófico
- ()adenoma hipofisáriocorticotrófico
- ()adenoma hipofisáriogonadotrófico
- ()adenomahipofisáriotireotrófico
- ()adenomahipofisário não-funcionante

2. Doenças associadas

- () diabetes
 () hipertensão
 () AVC prévio
 () IAM prévio
 () outras:

EXAMES LABORATORIAIS:

DATA								
EXAMES								
Cálcio total								
Cálcio iônico								
Albumina								
Fósforo								
PTH								
25- OH D								
Prolactina								
Macroprolactina								
Progesterona								
Estradiol								
Testosterona								
FSH								
LH								
TSH								
T4 livre								
GH								
IGF-1								
Cortisol 8h								
ACTH								
β-HCG								
Uréia								
Creatinina								
Hemoglobina								
Hematócrito								
Plaquetas								
Leucócitos								
Sódio								
Potássio								
Magnésio								
Glicemia jejum								

EXAMES DE IMAGEM:**Tomografia computadorizada:**

Ressonância magnética:

Ultra-sonografia pélvica:

Campimetria:

TRATAMENTO:

- Medicamentoso
- Cirúrgico
- Radioterápico

APÊNDICE 2 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Universidade Federal do Maranhão
Pró-reitora de Pesquisa e Pós-Graduação
Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto e da Criança

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O Sr(a) _____ está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa que tem como nome: **Frequência de neoplasia endócrina múltipla tipo 1 em pacientes portadores de adenomas hipofisários**, a ser realizada pelos pesquisadores Manuel do Santos Faria e Sabrina da Silva Pereira.

Esta pesquisa tem como objetivo identificar quantos pacientes portadores de tumores na hipófise e que são acompanhados no ambulatório de Neuroendocrinologia do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão apresentam tumores em outras glândulas produtoras de hormônio. Esta é uma doença rara e a glândula mais comumente acometida é a paratireoide que aumenta o cálcio e o hormônio PTH (paratohormônio) no sangue. O cálcio e o PTH serão dosados em todos pacientes que já são portadores de tumores na hipófise e nos casos com PTH e cálcio alto, outros exames serão realizados para confirmação da doença. Dessa forma, teremos uma maior chance de descobrir pacientes com mais de um tumor produtor de hormônio (neoplasia endócrina múltipla) e os pacientes serão beneficiados pelo diagnóstico mais cedo e tratamento mais eficiente, além de contribuírem para que outros pacientes sejam beneficiados com os resultados dessa pesquisa.

Se concordar em participar da pesquisa, você terá que se submeter a uma coleta de sangue. Será coletado 5-10 mL de sangue (de 1 a 3 colheres de chá de sangue). Essa amostra de sangue será analisada com a finalidade de observar possíveis alterações no hormônio PTH e no cálcio e, portanto, identificar pacientes com tumores em outras glândulas. O exame ao qual será submetido é um procedimento sem riscos e com possíveis desconfortos: sangramento, manchas roxas, tontura, desmaio, infecção no local do furo da agulha. . Os exames serão coletados por profissionais de saúde treinados para evitar esses desconfortos e os pacientes terão assistência médica oferecida pela instituição e pelos responsáveis pela pesquisa em caso de danos a saúde em qualquer fase da pesquisa. O resultado dos exames será enviado aos pesquisadores do estudo. Se você quiser, peça uma cópia do resultado aos

responsáveis pela pesquisa. Depois do resultado do exame ficar pronto, se tiver sobrado alguma quantidade de sangue, estas amostras serão destruídas. O laboratório não irá guardar suas amostras biológicas. O médico do estudo fornecerá a você informações relevantes à sua saúde e o aconselhará nas próximas etapas, nesse caso pode ser que seja necessário coletar amostras extras de sangue. Seus dados serão sempre mantidos em sigilo.

A pesquisa terá duração de 01 ano, com o término previsto para maio de 2016. Os seus dados serão coletados de forma anônima e confidencial, isto é, em nenhum momento será divulgado o seu nome em qualquer fase do estudo. Os seus dados serão coletados através da consulta do seu prontuário, dos seus exames já realizados no decorrer do seu acompanhamento neste serviço e dos exames coletados durante a pesquisa. Os dados coletados serão utilizados apenas nesta pesquisa.

Você terá acesso aos dados e resultados da pesquisa a qualquer momento. Não haverá nenhum gasto com a sua participação no estudo e as consultas serão totalmente gratuitas, não recebendo nenhuma cobrança com o que será realizado. Você também não receberá nenhum pagamento com a sua participação, entretanto contribuirá para a melhoria do seu tratamento e de outros pacientes.

Durante e após a pesquisa você terá contato direto e permanente com os pesquisadores. Qualquer dúvida você pode procurar a Dra Sabrina da Silva Pereira, pelo telefone (98) 98112-0979 ou no Hospital Universitário, e Dr Manuel dos Santos Faria, pelo telefone (98) 2109-1095 ou no Hospital Universitário, que prestarão assistência médica imediata e integral a todos os participantes da pesquisa. Se você vier a sofrer qualquer tipo de dano resultante de sua participação na pesquisa, previsto ou não no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, têm direito à indenização, por parte dos pesquisadores e da instituição envolvidos nas diferentes fases da pesquisa.

Quando o voluntário ou o seu representante legal forem analfabetos, o Termo de Consentimento será lido na frente de uma testemunha imparcial, sem envolvimento direto com o projeto de pesquisa. Esta pessoa assinará o documento certificando que todas as informações foram dadas ao voluntário ou ao seu representante legal, e que as perguntas suscitadas pelos mesmos foram amplamente esclarecidas pelo pesquisador. Não se aplica a participantes inconscientes, pois os mesmos não entrarão na pesquisa.

Sua participação é voluntária, isto é, a qualquer momento você pode recusar-se ou desistir de participar e retirar seu consentimento. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com a instituição que forneceu os seus dados, como também no tratamento médico que o Sr (a) já realiza neste serviço. Havendo uma confirmação livre e

espontânea em aceitar a participar como voluntário (a), você deverá assinar ao final deste documento, em duas vias. Uma das vias ficará com você e a outra via permanecerá com o pesquisador responsável.

Em caso de dúvida em relação a esse documento, você poderá procurar o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (HUUFMA). O Comitê de Ética em Pesquisa é composto por um grupo de diferentes profissionais e membros da sociedade que avaliam um estudo para julgar se ele é ético e atende às exigências da Resolução N° 466 de 12 de dezembro de 2012 para garantir a proteção dos participantes. O endereço do CEP do HUUFMA é Rua Barão de Itapary, 227, 4° andar, Centro, São Luís-MA, CEP: 65020-070, tel: (98) 2109-1250 E-mail: cep@huufma.br

Desde já agradecemos!

Pesquisador: Sabrina da Silva Pereira
Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão
Rua Barão de Itapary, 227, Centro
Cel: (98) 98112 0979
E-mail: sabsilva@uol.com.br

Responsável pela pesquisa: Manuel dos Santos Faria
Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão
Rua Barão de Itapary, 227, Centro
Tel: (98) 2109-1095

Comitê de Ética e Pesquisa

Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão
Rua Barão de Itapary, 227, 4° andar, Centro - São Luís-MA
CEP: 65020-070
Tel: (98) 2109-1250
E-mail: cep@huufma.br

Eu, _____, RG n° _____
declaro estar ciente do inteiro teor deste TERMO DE CONSENTIMENTO e estou de acordo em participar como voluntário do estudo proposto, sabendo que dele poderei desistir a qualquer momento, sem sofrer qualquer punição ou constrangimento.

Ou

Eu, _____, RG n° _____,
responsável legal por _____, RG n° _____

_____ declaro estar ciente do inteiro teor deste TERMO DE CONSENTIMENTO e estou de acordo em participar como voluntário do estudo proposto, sabendo que dele poderei desistir a qualquer momento, sem sofrer qualquer punição ou constrangimento.

(assinatura)

__/__/__

ANEXO 1 – Declaração**DECLARAÇÃO**

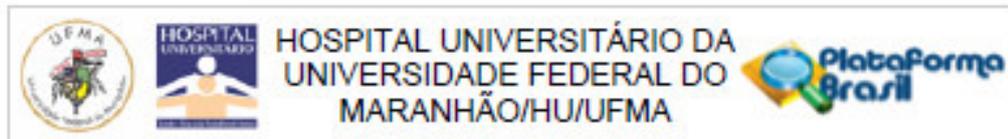
Declaro para os devidos fins que as dosagens de PTH relativos ao projeto de mestrado cujo tema é **Prevalência de neoplasia endócrina múltipla tipo 1 em pacientes portadores de adenomas hipofisários**, será de responsabilidade do laboratório INLAB (Investigação Laboratorial Ltda) sem nenhum custo adicional ao Hospital Universitário da Universidade Federal Maranhão (HUUFMA) onde a pesquisa será realizada.

São Luis, 25 de novembro de 2014

Manuel do Santos Faria

Coordenador científico do INLAB

ANEXO 2 – Parecer consubstanciado do CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Prevalência de neoplasia endócrina múltipla tipo 1 em pacientes portadores de adenomas hipofisários.

Pesquisador: Manuel dos Santos Faria

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 44222515.1.0000.5086

Instituição Proponente: Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão/HUUFMA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

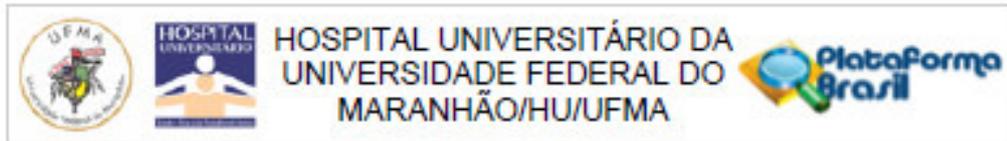
Número do Parecer: 1.140.146

Data da Relatoria: 26/06/2015

Apresentação do Projeto:

A neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (NEM1) caracteriza-se por tumores da paratireóide, da hipófise e do pâncreas, sendo o tumor de paratireóide o mais frequente. O adenoma de hipófise é a primeira manifestação clínica de NEM1 em até 25% dos casos esporádicos, no entanto, corresponde a menos que 10% dos casos familiares diagnosticados prospectivamente. É o hiperparatireoidismo a forma clínica mais frequente de apresentação e pode passar despercebido caso não seja sistematicamente avaliado através da dosagem da calcemia. Trata-se de um estudo transversal que irá avaliar os pacientes portadores de adenomas hipofisários de diferentes subtipos acompanhados no ambulatório de neuroendocrinologia do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (HUUFMA) quanto à presença de cálcio sérico elevado e concomitante elevação do PTH sérico; no intuito de diagnosticar pacientes com hiperparatireoidismo primário e, portanto, identificar a prevalência de NEM1 em pacientes com adenomas hipofisários neste serviço. Os dados serão coletados dos prontuários e de exames realizados pelo paciente através do preenchimento de fichas protocolos e analisados em programas estatísticos. O estudo contribuirá para o aumento da identificação de pacientes com NEM 1 naqueles portadores de adenomas hipofisários que serão beneficiados pelo diagnóstico precoce, abordagem terapêutica

Endereço: Rua Barão de Itapery nº 227
 Bairro: CENTRO CEP: 65.020-070
 UF: MA Município: SAO LUIS
 Telefone: (98)2109-1250 Fax: (98)2109-1223 E-mail: cep@huufma.br



Continuação do Parecer: 1.140.146

adequada e aconselhamento genético nas formas familiares.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Identificar a prevalência de neoplasia endócrina múltipla tipo 1 em pacientes portadores de adenomas hipofisários acompanhados no ambulatório de Neuroendocrinologia do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão.

Objetivo Secundário:

- Avaliar os níveis de cálcio e PTH em pacientes portadores de adenomas hipofisários acompanhados no HUUFMA.
- Identificar a prevalência de hipercalcemia nos diferentes subtipos de adenomas hipofisários.
- Identificar a prevalência de NEM1 nos diferentes subtipos de adenomas hipofisários

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

O pesquisador refere que: "Será coletado 5-10 mL de sangue que é um procedimento sem riscos e como possíveis desconfortos: sangramentos, hematomas, tontura, desmaio, Infecções no local do furo da agulha. Os exames serão coletados por profissionais de saúde treinados para evitar esses desconfortos e os pacientes terão assistência médica oferecida pela instituição e pelos responsáveis pela pesquisa em caso de danos a saúde em qualquer fase da pesquisa."

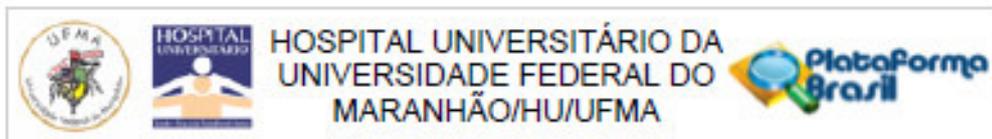
Benefícios:

O pesquisador afirma que "O estudo contribuirá para o aumento da identificação de pacientes com NEM 1 naqueles portadores de adenomas hipofisários que serão beneficiados pelo diagnóstico precoce, abordagem terapêutica adequada e aconselhamento genético nas formas familiares."

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo relevante para o campo da endocrinologia, pois tem como objetivo diagnosticar pacientes com hiperparatireoidismo primário o que poderá, segundo o pesquisador, "contribuir para o aumento da identificação de pacientes com NEM 1 naqueles portadores de adenomas hipofisários que serão beneficiados pelo diagnóstico precoce, abordagem terapêutica

Endereço: Rua Barão de Itapery nº 227
 Bairro: CENTRO CEP: 65.020-070
 UF: MA Município: SAO LUIS
 Telefone: (98)2109-1250 Fax: (98)2109-1223 E-mail: cep@huufma.br



Continuação do Parecer: 1.140.146

adequada e aconselhamento genético nas formas familiares”.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O protocolo cumpre com as exigências em relação aos “Termos de Apresentação Obrigatória”: Folha de rosto, Declaração de compromisso em anexar os resultados na plataforma Brasil garantindo o sigilo, Orçamento financeiro detalhado, Cronograma com etapas detalhada, TCLE, Autorização do Gestor para a realização da coleta de dados e Projeto de Pesquisa Original na Inteira. Atende, portanto às exigências da Norma Operacional nº 001/2013(Item 3/ 3.3).

Recomendações:

Ao término da pesquisa sugere-se que o pesquisador apresente os resultados ao centro onde o estudo foi realizado de forma anonimizada.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há. O pesquisador atendeu a todas as pendências relatadas no parecer anterior (nº 1.064.580).

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

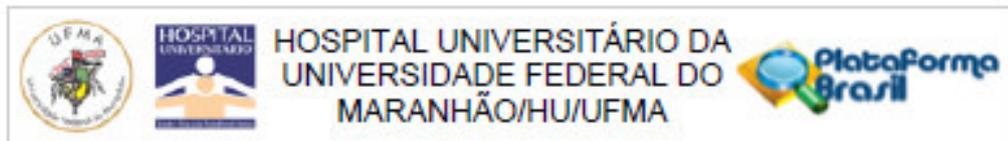
Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Parecer elaborado de acordo com a Resolução CNS/MS nº 466/12 e suas complementares.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser inseridas na plataforma encaminhada ao CEP-HU-UFMA de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Relatórios parciais e finais devem ser apresentados ao CEP, inicialmente após a coleta de dados e ao término do estudo.

Endereço: Rua Barão de Itapery nº 227
 Bairro: CENTRO CEP: 65.020-070
 UF: MA Município: SAO LUIS
 Telefone: (98)2109-1250 Fax: (98)2109-1223 E-mail: cep@huufma.br



Continuação do Processo: 1.140.146

SAO LUIS, 06 de Julho de 2015

Assinado por:
Dorlene Maria Cardoso de Aquino
(Coordenador)

Endereço: Rua Barão de Itapery nº 227
Bairro: CENTRO CEP: 65.020-070
UF: MA Município: SAO LUIS
Telefone: (98)2109-1250 Fax: (98)2109-1223 E-mail: cep@huufma.br