Tatiana Denck Gonçalves

Rastreamento clínico de tumores endócrinos em jovens portadores de mutação *MEN1* germinativa: avaliação do impacto clínico em relação aos critérios do consenso internacional de neoplasia endócrina múltipla tipo 1

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção de
título de Doutor em Ciências

Programa de Endocrinologia

Orientador: Dr. Delmar Muniz Lourenço Junior

São Paulo

2013

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Gonçalves, Tatiana Denck

Rastreamento clínico de tumores endócrinos em jovens portadores de mutação *MEN1* germinativa: avaliação do impacto clínico em relação aos critérios do consenso internacional de neoplasia endócrina múltipla tipo 1 / Tatiana Denck Gonçalves. -- São Paulo, 2013.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Endocrinologia.

Orientador: Delmar Muniz Lorenço Junior.

Descritores: 1.Neoplasia endócrina múltipla tipo 1 2.Neoplasias pancreáticas
3.Gene *MEN1* 4.Adolescente

USP/FM/DBD-175/12

“A ciência humana de maneira nenhuma nega a existência de Deus. Quando considero quantas e quão maravilhosas coisas o homem compreende, pesquisa e consegue realizar, então reconheço claramente que o espírito humano é obra de Deus, e a mais notável.”

Galileu Galilei

Dedicatória

Aos meus pais, Edivaldo e Vitória, que me deram a vida e me ensinaram a viver com dignidade. Vocês que iluminaram os caminhos escuros com afeto e dedicação para que eu conseguisse atravessá-los sem medo e com segurança. Vocês que se doaram inteiros e renunciaram aos seus sonhos para que eu realizasse os meus. Sem vocês eu não conseguiria ter completado mais essa etapa da minha vida. Amo vocês!

Dedico, também, aos meus queridos familiares sempre muito presentes em minha trajetória. Meus irmãos, Eduardo e Viviane, meus avós Adalberto (*in memoriam*) e Adenyr, Edith (*in memoriam*) e Evaldo, meu sobrinho João Lucas bem como minhas tias Aurora e Eunice. Por toda compreensão e incentivo para que eu persistisse em busca dos meus ideais.

Agradecimentos

Ao meu orientador Delmar Muniz Lourenço Junior minha sincera gratidão, não apenas pelos ensinamentos e pela oportunidade de poder desenvolver esse trabalho, mas também pela confiança, paciência, incentivo e, principalmente, compreensão nos momentos difíceis. Muito obrigada!

Ao Dr. Sérgio Pereira de Almeida Toledo agradeço pelo imenso carinho que sempre me tratou, pelo acolhimento e convite para trabalhar em conjunto e por todos os conselhos profissionais e pessoais.

Ao Rodrigo Almeida Toledo pela amizade e extrema contribuição ao desenvolvimento do meu projeto. Pela garra e dedicação em lutar pelos trabalhos do grupo e realmente conseguir atingir os objetivos propostos. Por toda atenção e ajuda mesmo em outro continente: meu sincero, muito obrigada!

A todas amigas queridas da Unidade de Endocrinologia Genética: Eliete, Elis, Geni, Graça, Jóia, Michelle, Roxane, Tomoko e Viviane que me receberam com imenso carinho. Muito obrigada pela ajuda e amizade.

SUMÁRIO

Lista de Figuras

Lista de Tabelas

Resumo

Abstract

1	Introdução	1
1.1	Hiperparatireoidismo	4
1.2	Tumores neuroendócrinos enteropancreáticos	5
1.3	Tumores hipofisários	6
1.4	Gene <i>MEN1</i>	7
1.5	Rastreamento gênico e clínico	8
2	Objetivos	16
3	Casuística	18
4	Metodologia	21
4.1	Organograma do estudo clínico	22
4.1.1	Hiperparatireoidismo	22
4.1.2	Tumores hipofisários	23
4.1.3	Tumores neuroendócrinos enteropancreáticos	23
4.1.4	Outros tumores relacionados à NEM1	24
5	Resultados	26
5.1	Grupos 1 e 2	27
5.1.1	Características gerais	27
5.1.2	Penetrância, prevalência e fenótipo dos grupos 1 e 2	29
5.2	Portadores de mutação germinativa <i>MEN1</i> e ausência completa de penetrância de tumores associados a NEM1	35
5.3	Características clínicas de 12 pacientes com idade atual ≤ 20 anos	38
5.4	Prevalência, penetrância e fenótipo NEM1 na segunda década de vida ...	39
5.4.1	Hiperparatireoidismo	40
5.4.2	Tumores hipofisários	43
5.4.3	Tumores neuroendócrinos enteropancreáticos (PETs)	49

5.4.4	Sintomas na 2ª década	53
5.4.5	Análise integrada da penetrância dos tumores principais NEM1: casos HC/FMUSP e da Universidade de Oxford.....	58
5.4.6	Impacto clínico na 2ª década	59
5.4.7	Primeira década	60
5.4.8	Avaliação psicológica preliminar	61
6	Discussão	63
6.1	Tumores hipofisários	73
6.2	Tumores neuroendócrinos enteropancreáticos	75
6.3	Hiperparatireoidismo	76
7	Conclusões	79
8	Anexos	82
9	Referências.....	87

Lista de Figuras

Figura 1: Penetrância dos tumores principais nos grupos 1 e 2.....	30
Figura 2: Prevalência de tumores principais nos grupos 1 e 2.....	30
Figura 3: Prevalência dos tumores hipofisários (grupos 1 e 2).....	31
Figura 4: Prevalência dos tumores pancreáticos nos grupos 1 e 2.....	32
Figura 5: Prevalência e fenótipo do HPT diagnosticados na segunda década.....	41
Figura 6: Dois casos jovens com HPT recorrente durante a 2ª década por paratireoides ectópicas.	42
Figura 7: Prevalência e fenótipo dos adenomas hipofisários na segunda década...	44
Figura 8: A1 e A2, RM de hipófise sem e com contraste; B1 e B2, campimetria; C1 e C2, RM 15 anos após diagnóstico e tratamento irregular (2011); D1 e D2, campimetria: normal.....	47
Figura 9: A. Caso 17/1: Anátomo-patológico de adenoma hipofisário secretor de prolactina; A1, aumento de 100X; A2, aumento de 200X; B. Caso 13/1: RM com evidência de adenoma hipofisário duplo.	48
Figura 10: Prevalência e fenótipo dos PETs diagnosticados na segunda década	50
Figura 11: (Caso13/1) A1. RM abdome com massa nodular em transição corpo-caudal do pâncreas; A2. Ecoendoscopia ilustrando outra imagem nodular menor em colo do pâncreas; B1. Microscopia de tumor neuroendócrino bem diferenciado da cauda do pâncreas (coloração HE); B2. Imunohistoquímica positiva para cromogranina e B3. Tumor neuroendócrino de baixo índice de proliferação celular (KI67, 2%)	52
Figura 12: Manifestações clínicas predominantes na segunda década de vida	54
Figura 13: Distribuição percentual de cada um dos tumores NEM1 diagnosticados ou apresentando início dos sinais e sintomas na 2ª década, considerando a casuística geral (113 pacientes).....	57
Figura 14: Penetrância dos tumores NEM1 principais em 39 casos jovens nas duas primeiras décadas resultante da análise integrada dos 27 casos deste estudo com o de 12 casos da Universidade de Oxford*	59

Lista de Tabelas

Tabela 1:	Penetrância dos tumores relacionados à NEM1 na idade de 40 anos	7
Tabela 2:	Idades de início de rastreamento laboratorial e radiológico de cada um dos tumores principais em portadores de mutação germinativa <i>MEN1</i> , segundo o consenso internacional de NEM1 (2001).....	9
Tabela 3:	Mutações germinativas <i>MEN1</i> identificadas nos 33 casos-índices com NEM1	20
Tabela 4:	Características gerais dos grupos 1 e 2	28
Tabela 5:	Idades médias ao diagnóstico dos tumores NEM1 principais e a prevalência de HPT sintomático e assintomático nos grupos 1 e 2	33
Tabela 6:	Características gerais de seis casos portadores de mutação <i>MEN1</i> e sem penetrância de tumores NEM1	36
Tabela 7:	Características gerais de 12 casos NEM1 com idade atual ≤ 20 anos ..	38
Tabela 8:	Penetrância e prevalência na 2ª década de vida dos tumores principais relacionados à NEM1 em 27 casos com mutação germinativa <i>MEN1</i> avaliados entre 1987 e 2011	39
Tabela 9:	Fenótipo de adenomas hipofisários (PIT) em adolescentes com NEM1	45
Tabela 10:	Fenótipo de tumores neuroendócrinos pancreáticos (PETs) em adolescentes com NEM1	53
Tabela 11:	Idades ao diagnóstico e associações de tumores NEM1 de 21 casos do grupo 1, enfatizando as idades nas quais os diagnósticos ocorreram na segunda década	56
Tabela 12:	Protocolo de rastreamento clínico de adolescentes e crianças portadoras de mutação germinativa <i>MEN1</i>	78

Resumo

Gonçalves TD. *Rastreamento clínico de tumores endócrinos em jovens portadores de mutação MEN1 germinativa: avaliação do impacto clínico em relação aos critérios do consenso internacional de neoplasia endócrina múltipla tipo 1* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2012. 96p.

Contexto: A neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (NEM1) é uma doença familiar com padrão de herança autossômica dominante, caracterizada por uma susceptibilidade genética aumentada ao desenvolvimento de tumores nas paratireóides (HPT), hipófise (PIT) e células endócrinas do pâncreas e do duodeno (PET). A descoberta do gene *MEN1* propiciou a identificação de mutação nos casos-índices e nos familiares sob-risco. O Consenso Internacional de NEM1 (2001) sugeriu a realização periódica de exames hormonais e radiológicos em portadores de mutação germinativa *MEN1*, visando o diagnóstico precoce de tumores. As idades de início do rastreamento se basearam na descrição do caso mais jovem para cada tipo tumoral. O novo Consenso internacional de NEM1 (2012), mantendo este critério, sugeriu antecipar o início do rastreamento de tumores endócrinos pancreáticos não funcionantes (NF-PET) dos 20 para os 10 anos de idade, baseando-se no relato de dois casos jovens. A penetrância, a prevalência e o fenótipo dos tumores NEM1 em jovens com idade <21 anos ainda não foram satisfatoriamente determinados

Objetivo: Avaliar a penetrância, a prevalência e o impacto clínico de tumores diagnosticados na 2ª década de vida em portadores de mutação germinativa *MEN1*

Casuística: É constituída por 113 portadores de mutação *MEN1*. Dois subgrupos foram selecionados para avaliar a penetrância e a prevalência na 2ª década: 27, avaliados durante a 2ª década e; 24, com início de sintomas relacionados à NEM1 nesta faixa etária (< 21anos) e diagnóstico após esta idade. **Resultados:** Considerando os 113 casos com NEM1, a distribuição percentual de casos diagnosticados ou com sintomas relacionados que se iniciaram na 2ª década de vida com HPT, PET, insulinoma, gastrinoma, NF-PET, PIT, prolactinoma e NF-PIT foi respectivamente: 29,5; 10,5; 25; 0; 10; 33,9; 48,5, e; 15,8%. Na segunda década, a penetrância de HPT, PET e PIT foi 66,7%, 42,1 % e 54,5% enquanto que a prevalência destes tumores foi de 76,2% %, 50% e 60%. A metade dos casos deste grupo jovem, com presença de tumores na 2ª década, era sintomática (52.4%; 11/21) sendo que os sintomas relacionados ao prolactinoma eram os mais prevalentes na admissão (81,8%) seguidos dos relacionados ao insulinoma (18,2%) e HPT (9%). Prolactinoma foi o tumor hipofisário mais prevalente (75%) e clinicamente relevante, sendo que 55,6% deles eram macroadenomas (≥ 10 mm). PITs não funcionantes (NF-PIT) foram menos frequentes (3/12; 25%) e se apresentaram como microadenomas incipientes. NF-PETs foram frequentes na segunda década (8/16; 50%) e clinicamente relevantes uma vez que 62,5% dos casos tinha indicação

cirúrgica. Insulinomas basicamente representaram os PETs funcionantes nesta faixa etária. Apesar da maioria dos casos com HPT serem assintomáticos ao diagnóstico (15/16; 93.8%), um quarto deles (25%) apresentaram nefrolitíase antes dos 20 anos.

Conclusões: HPT, prolactinomas, insulinomas e NF-PETs representam os tumores relacionados à NEM1 de maior relevância clínica durante a 2ª década de vida. Nossos dados indicam que um rastreamento clínico/hormonal e radiológico ostensivo deve ser conduzido direcionado ao diagnóstico destes tumores em jovens portadores de mutação germinativa *MEN1*.

Descritores: 1.Neoplasia endócrina múltipla tipo 1 2.Neoplasias pancreáticas 3.Gene *MEN1* 4.Adolescente

Abstract

Gonçalves TD. *Clinical screening of endocrine tumors in children and adolescents harboring germline MEN1 mutation: analysis of clinical impact applying criteria adopted for International Consensus on multiple endocrine neoplasia type 1* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo”; 2012. 96p.

Context: Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) is an autosomal dominant inherited disorder with high susceptibility to developing endocrine tumors in pituitary (PIT) and parathyroids glands (HPT) and endocrine cells from duodenum and pancreatic islets (PET). Genetic status of index cases and at-risk familial members was possible after *MEN1* gene discovery. Genetic screening of MEN1 families has substantially improved the clinical management of MEN1. In order to reach an early diagnosis, the Consensus on MEN1 (2001) established periodic hormonal/radiological exams in *MEN1* carriers with beginning to each tumor type based on younger case age reported so far. Recently, non-functioning PETs (NF-PET) were described in two cases in younger ages (2nd decade) than that defined by Consensus (20 y-old or more). Recently, the 2012 clinical practice guideline on MEN1 suggested the anticipation of the screening for NF-PETs from 20 to 10 years of age. However, data on the penetrance of MEN1-related tumors in young MEN1 patients (<21y-old) are scarce. **Objective:** Estimate the penetrance, prevalence and clinical impact resultant of the early diagnosis of MEN1-related tumors in young *MEN1* carriers. **Design:** Data obtained from a MEN1 screening program (1996-2012). **Setting:** Tertiary academic reference center. **Patients:** 27 young MEN1 cases prospectively followed during the first two decades of life, belonging to an overall casuistic of 113 MEN1 cases harboring *MEN1* germline mutations; **Methods:** Appropriate biochemical and imaging studies. **Results:** In the present setting, the percentage values of the each one of the MEN1-related tumors recognized during 2nd decade in our 113 MEN1 cases were: HPT (29.5%); PET (10.5%); insulinoma (25%); gastrinoma (0%), non-functioning PET (10%); PIT (33.9%), prolactinoma (48.5%); and NF-PIT (15.8%). In 27 *MEN1*-mutation positive patients younger than 21y-old, the penetrance and prevalence of HPT, PET and PIT were, respectively, 66.7%, 42.1%, 54.5% and 76.2%, 50%, 60%. Half of young cases were asymptomatic. Symptoms were mostly related with prolactinoma (81.8%), insulinoma (18.2%) and HPT (9%). Prolactinoma was highly prevalent (75%) and most (55.5%) were macroadenoma. NF-PITs (25%) had no clinical relevance. Asymptomatic NF-PETs were frequent (50%) and relevant clinically (62.5%). Considering the functioning PETs, only insulinoma was present in young MEN1 subset. One quarter of all HPT patients exhibited MEN1-related urolithiasis in the second decade. **Conclusions:** Our MEN1 series documented a high prevalence of clinically relevant HPT, prolactinoma, insulinoma and NF-PETs and its

comorbidities during the second decade of life. These data suggest the need for strict surveillance of these tumors in *MEN1* mutation carriers during late childhood and adolescence.

Descriptors: 1. Multiple endocrine neoplasia type 1 2. Pancreatic Neoplasms
3. *MEN1* gene 4. Adolescent

1 Introdução

Em 1903, Erdheim relatou o caso de autópsia de um paciente com adenoma hipofisário e aumento das glândulas paratireoides. Este relato é considerado a primeira descrição clínica de um caso com Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 1 (NEM1) ⁽¹⁾. Em 1953, Underdahl e cols. introduziram o termo “multiple endocrine adenomas” para a combinação da incidência de adenomas em paratireoides, hipófise e ilhotas pancreáticas bem como a descrição da primeira ocorrência familiar dessa síndrome ⁽²⁾. Em 1954, Wermer postulou que esta síndrome, caracterizada pela presença de tumores no pâncreas endócrino, nas glândulas paratireoides e na hipófise anterior, apresentava um padrão de herança autossômica dominante ⁽³⁾.

A NEM1 é uma síndrome caracterizada pelo desenvolvimento de múltiplos tumores benignos e/ou malignos, envolvendo, principalmente, as glândulas paratireoides e a hipófise, além das células endócrinas do pâncreas e do duodeno em um mesmo paciente. Alguns pacientes também podem desenvolver tumores adrenocorticais, carcinóides tímicos, brônquicos e gástricos além de tumores dérmicos como angiofibromas, collagenomas e lipomas. Os tumores nas paratireoides são os primeiros a se manifestarem clinicamente na NEM1 em mais de 85% dos pacientes. Insulinomas e prolactinomas também podem se apresentar como a primeira manifestação clínica de NEM1. Os tumores das ilhotas pancreáticas ocorrem em cerca de 40% dos pacientes com NEM1. Tumores hipofisários, por sua vez, ocorrem em cerca de 30% dos pacientes ^(4,5). As manifestações clínicas de NEM1 geralmente se relacionam com a hipersecreção hormonal dos tumores e,

menos frequentemente, são associadas com a extensão regional do tumor primário in situ ou com a presença de metástases ⁽⁶⁾.

O diagnóstico clínico de NEM1 no caso-índice requer o reconhecimento de tumores em pelo menos duas das três glândulas endócrinas principais (paratireóides, pâncreas ou duodeno endócrino e hipófise). Para o diagnóstico de NEM1 familiar é necessário o reconhecimento de um caso com NEM1 e de pelo menos um parente de primeiro grau com tumor em pelo menos uma das três glândulas acima citadas ⁽⁷⁻¹⁰⁾.

A NEM1 é uma doença rara com prevalência estimada de 1-10/100.000 ^(11,12). É preponderantemente familiar, sendo transmitida por padrão de herança autossômica dominante com elevada penetrância e com similar distribuição entre homens e mulheres - além de considerável variabilidade fenotípica (diferente expressão e agressividade tumorais) ^(7-10,13,14). A forma não familiar (esporádica) apresenta-se em cerca de 8 a 14% dos pacientes com NEM1. Estudos genéticos confirmam a ocorrência de mutações “de novo” no gene *MEN1* em, aproximadamente, 10% dos pacientes com NEM1 ⁽⁶⁾. Em estudos de autópsia, a incidência de NEM1 tem sido estimada em 0,25% ^(6,15). Entre os pacientes com hiperparatireoidismo primário (HPT), com gastrinomas e com tumores hipofisários estima-se que a proporção de pacientes com NEM1 seja respectivamente 1-18%, 16-38% e menos que 3% ^(6,16-18).

A doença afeta todas as faixas etárias (variação de idade de 5 - 81 anos) com manifestações clínicas e bioquímicas da doença acometendo 80% e mais de 98% dos pacientes, respectivamente, na terceira e na quinta décadas de vida ^(4,5). Pacientes com NEM1 evoluem com mortalidade precoce na ausência de tratamento com 50% de

probabilidade de óbito aos 50 anos; e 50-70% dos pacientes com NEM1 evoluirão para óbito em decorrência da malignidade tumoral ou sequelas da doença ^(6,19,20). Estudos que avaliam a mortalidade em NEM1 demonstram que 28-46% das mortes são diretamente relacionadas à NEM1 - mais comumente como resultado da malignidade de tumores das ilhotas pancreáticas, gastrinomas e carcinóides tímicos ^(19,21,22). Além disso, o óbito desses pacientes acontece em idades significativamente mais jovens quando comparados a de indivíduos não afetados ^(19,20).

1.1 Hiperparatireoidismo

O HPT é a manifestação clínica mais frequente na NEM1 (73-100%), com penetrância superior a 73% aos 50 anos, em todas as grandes séries descritas ⁽⁷⁻¹⁰⁾. O HPT associado à NEM1 apresenta várias características clínicas diferentes daquelas encontradas no HPT esporádico como: idade mais jovem (diagnóstico da doença antes dos 40 anos), distribuição igual entre homens e mulheres, acometimento de múltiplas glândulas, acometimento ósseo mais severo, maior prevalência de nefrolitíase e níveis séricos menos elevados de PTH e cálcio ^(7-10, 23). HPT é visto com maior severidade na presença da Síndrome de Zollinger-Ellison (SZE) a qual apresenta piores parâmetros bioquímicos na presença de hipercalcemia. O tratamento do HPT resulta na melhora dos níveis de gastrina ⁽²⁴⁾. A maioria das cirurgias realizadas em pacientes com NEM1, assim sendo, decorre do HPT ^(19,23).

1.2 Tumores neuroendócrinos enteropancreáticos

Os tumores neuroendócrinos enteropancreáticos (PET) constituem a segunda lesão mais frequente na NEM1, com prevalência em rastreamentos clínicos, variando bastante entre 9 e 84% ^(4,7-9,25-27). Podem ser não funcionantes (NF) como os tumores neuroendócrinos pancreáticos (NF-PETs) e os carcinoides gástricos ou funcionantes como os gastrinomas, insulinomas e, mais raramente, vipomas, somatostatinomas e glucagonomas. Gastrinomas na NEM1 localizam-se, em especial, no duodeno. Os demais PETs funcionantes acometem quase exclusivamente o pâncreas. A penetrância estimada dos NF-PETs na NEM1 é de 3% aos 20 anos de idade aumentando para 53% aos 80 anos ⁽²³⁾.

Comparado com NF-PETs esporádicos, os NF-PETs na NEM1 ocorrem em idade mais jovem, são múltiplos na maioria dos casos e são diagnosticados em um estágio mais precoce devido ao rastreamento periódico. Podem ainda, serem encontrados associados a tumores pancreáticos funcionantes ^(16,17,23). Vários estudos identificaram os PETs como sendo a principal causa de mortalidade na NEM1 ^(16,17). Em um importante estudo Francês, dez anos de sobrevida foram determinados para 91% dos pacientes com NEM1 e insulinomas, 82% com gastrinomas, 62% com NF-PETs e 54% com glucagonomas, vipomas e somatostatinomas. ⁽²⁸⁾.

Métodos de localização, como a ultrassonografia endoscópica (USG endoscópico), a cintilografia com octreotídeo (Octreoscan) ou testes funcionais como o de refeição-padrão e o de secretina podem detectar estes tumores com até dez anos de antecedência do início dos sintomas ⁽¹⁵⁾. O rastreamento com USG endoscópico é o método mais sensível para detecção de tumores pancreáticos pequenos e múltiplos

na NEM1. Tomografia e ressonância possuem menor sensibilidade; entretanto, são importantes para o diagnóstico de metástases no fígado e direcionamento pré-cirúrgico ⁽²³⁾. Apesar de poderem ter evolução maligna, os PETs apresentam comportamento/agressividade muito variáveis ⁽¹⁴⁾.

1.3 Tumores hipofisários

Os tumores hipofisários relacionados à NEM1 (PIT/NEM1) e os esporádicos são usualmente detectados em faixas etárias similares (17-65 anos versus 13-75 anos), com predomínio na quarta década. A prevalência é muito variável (16-65%) e pode representar a primeira manifestação clínica da NEM-1, entre 10 e 25% dos casos ^(25,26). Entre os tumores hipofisários, destaca-se a prevalência do prolactinoma (48-71%), seguido pelos adenomas não-funcionantes (NF-PITs) (15-38%), somatropinomas (9-23%) e doença de Cushing (4%). Macro-adenomas (tumores hipofisário > 1cm) são mais comumente encontrados entre os pacientes com NEM1 quando comparados aos pacientes com adenomas hipofisários esporádicos. Em estudos de patologia, os tumores hipofisários na NEM1 são maiores, mais invasivos, múltiplos (embora numa pequena proporção de 4%) e plurihormonais na imunohistoquímica. Tumores hipofisários malignos são extremamente raros. Apenas um caso de carcinoma metastático associado à NEM1 foi descrito na literatura ⁽²³⁾.

A penetrância aos 40 anos dos principais tumores endócrinos acima discutidos, e também dos tumores não endócrinos relacionados à NEM1, foi delineada na tabela 1 ^(4,18).

Tabela 1: Penetrância dos tumores relacionados à NEM1 na idade de 40 anos

Tumores endócrinos	Tumores não-endócrinos
Hiperplasia de paratireoide (90%)	Lipoma (30%)
Tumores enteropancreáticos	
Gastrinoma (40%) *	Angiofibroma (85%)
Não funcionante (NF) (50%) *	Colagenoma (70%)
Outros: glucagonoma*, vipoma*, somatostatinoma* etc (2%)	
Carcinoide:	
Tímico (2%) *	Ependimoma (1%)
Brônquico (2%) *	Meningioma (5%)
Tumor gástrico (10%)	
Tumores da hipófise anterior:	
Prolactinoma (20-40%)	
GH + PRL, GH, NF (5% cada)	Leiomioma (10%?)
ACTH (2%)	
TSH (raro)	
Córtex adrenal NF (25-40%)	
Feocromocitoma (< 1%)	

* potencialmente maligno superior a 25%

1.4 Gene *MEN1*

O gene responsável pela síndrome, denominado *MEN1*, foi clonado e sequenciado em 1997 por dois grupos independentes ^(11,29). O gene *MEN1* está localizado no braço longo do cromossomo 11 (11q13), tem 9 Kb, contém 10 éxons e codifica uma proteína com função supressora tumoral, denominada MENIN (610 aa). Esta proteína tem localização intranuclear e apresenta expressão em vários tecidos, interagindo com múltiplos fatores de transcrição, de processamento do DNA e de

estabilidade genômica, além de genes promotores. Sua interação mais conhecida é a inibição do fator de transcrição JunD, o qual se mostra importante no controle do ciclo celular ^(13,30).

Mais de 1.300 mutações germinativas e somáticas no gene *MEN1* já foram identificadas ⁽³¹⁾. A maioria das mutações é do tipo non-sense ou frameshift, gerando uma proteína truncada com perda de sua função supressora tumoral ⁽³⁰⁻³²⁾. Não foram identificadas áreas de “hot spot” ou mesmo correlações entre o genótipo e o fenótipo ⁽³¹⁾. É importante enfatizar, assim sendo, que mais de 10% das mutações germinativas ocorrem “de novo”, e que 10% dos pacientes com NEM1 não apresentam mutações na região codificadora ou nos sítios de “splicing” do gene *MEN1* ^(6,33).

Mais de 90% dos tumores na NEM1 apresentam perda da heterozigose, evidenciando que o gene *MEN1* atua como supressor tumoral consistente com a teoria de Knudson “two-hits hypothesis” ^(31,33-35).

1.5 Rastreamento gênico e clínico

Conforme Consenso Internacional de NEM1 ⁽⁴⁾, publicado em 2001, as indicações para o rastreamento gênico são: a) diagnóstico clínico de NEM1; b) casos jovens (< 30 anos) com tumores múltiplos de paratireoide; c) HPT recorrente; d) casos (em qualquer idade) com PET múltiplos; e) casos com HPT familiar isolado (FIHPT); f) NEM1 atípica: como associação de dois tumores relacionados à NEM1 não usuais (ex: HPT e tumor carcinoide tímico; HPT e tumor adrenal etc); g) parentes de primeiro grau sob risco ⁽⁴⁾.

Familiares, incluindo indivíduos assintomáticos, que forem identificados como portadores de mutação no gene *MEN1* devem ser submetidos ao rastreamento laboratorial e radiológico periódicos com o objetivo de detectar as manifestações tumorais em estágio precoce (Tabela 2). Até o presente momento, sugere-se que esses indivíduos sejam submetidos ao rastreamento bioquímico e hormonal anual, bem como aos exames de imagem do abdome, tórax e hipófise (TC ou RNM) periodicamente. Sugere-se que o rastreamento se inicie na infância precoce devido a relatos na literatura da incidência de doença em crianças com cinco anos de idade ^(4,31).

Tabela 2: Idades de início de rastreamento laboratorial e radiológico de cada um dos tumores principais em portadores de mutação germinativa *MEN1*, segundo o consenso internacional de NEM1 (2001).

Tumor	Idade de início do rastreamento (anos)	Testes bioquímicos anuais	Testes complementares a cada 3 anos
HPT	8	Cálcio total e iônico PTH	-
Gastrinoma	20	Gastrina; secreção ácida gástrica basal; teste de secretina	-
Insulinoma	5	Glicose, insulina	-
Outros tumores pancreáticos	20	Cromogranina-A; glucagon; pró-insulina	Octreoscan; TC ou RNM
Tumores hipofisários	5	Prolactina; IGF-1	RNM
T. Carcinoides tímicos e brônquicos	20	-	TC

Há frequente discussão sobre os benefícios desse rastreamento nos indivíduos afetados do ponto de vista psicológico individual bem como financeiro institucional. O diagnóstico precoce e subsequente rastreamento periódico está associado à menor morbidade e mortalidade durante o seguimento dos pacientes com NEM1 ^(23,26). Ressalta-se, contudo, que não há tratamento curativo a ser oferecido aos portadores da mutação no gene *MEN1*. Deve-se, também, enfatizar o aconselhamento genético a estes pacientes submetidos ao rastreamento gênico. Permanece em debate, entretanto, se o rastreamento extensivo é realmente necessário. Waldmann et al. (2009) avaliaram prospectivamente um protocolo de rastreamento extensivo em 35 portadores de mutação no gene *MEN1* que consistia na realização anual de tomografia computadorizada (TC) de abdome e tórax, ressonância magnética (RM) de hipófise, USG endoscópico e extensivo rastreamento bioquímico. O custo desse protocolo foi de €2.100 ao ano por paciente. Baseado no diagnóstico precoce das lesões e no crescimento das mesmas, os autores sugerem um rastreamento menos extensivo após uma primeira detalhada avaliação clínica associada a exames laboratoriais e de imagem. Esse protocolo seria composto por USG endoscópico e rastreamento bioquímico (cálcio sérico, gastrina, polipeptídeo pancreático e prolactina) a cada três anos, reduzindo o custo para €700 ao ano por paciente. Foi sugerido um rastreamento mais rigoroso em pacientes já submetidos à ressecção pancreática, com tumores carcinóides neuroendócrinos típicos ou atípicos e em pacientes com lesão tumoral recém-diagnosticada ⁽³⁶⁾. Este estudo, entretanto, apresenta limitações relacionadas à idade, uma vez que os pacientes iniciaram rastreamento com 45 anos (média 15-70 anos), tornando inapropriada tal recomendação para pacientes que iniciam rastreamento em idade mais jovem.

Percebe-se, assim, a fundamental importância de se associar o rastreamento clínico com a idade de penetrância tumoral na NEM1. Cerca de 50% dos indivíduos abaixo dos 20 anos, desta maneira, apresentam alguma manifestação relacionada à NEM1 enquanto > 99% dos pacientes com mais de 45 anos de idade apresentam manifestações dos tumores característicos da NEM1 ^(6,33). Há descrição que a faixa etária de conversão dos pacientes portadores de mutação no gene *MEN1* não afetados clinicamente para afetados clínica/laboratorialmente é ao redor dos 20 anos ^(6,34). A apresentação mais jovem de tumor endócrino na NEM1 foi reportada em um menino de cinco anos de idade com um macroadenoma cosecretor de prolactina e GH ⁽³⁷⁾; entretanto, não houve novos casos relatados da incidência de tumores hipofisários em idade tão jovem (< 10 anos). O diagnóstico de insulinoma e de HPT já foi descrito em crianças de 5 e 8 anos, respectivamente ^(37, 38). Outros poucos relatos na literatura, posteriormente, descreveram a ocorrência de PETs funcionantes em faixa etária precoce ^(39,40).

Outro estudo, realizado na Inglaterra, demonstrou o aparecimento de tumores em adolescentes assintomáticos portadores da mutação no gene *MEN1* entre 12 e 16 anos de idade ⁽⁴¹⁾. Foram diagnosticados nove tumores relacionados à NEM1 em cinco adolescentes assintomáticos, sendo quatro tumores em paratireoides, três microadenomas hipofisários e dois NF-PETs. Os achados de HPT e PIT foram consistentes com relatos prévios ^(37,38), entretanto o diagnóstico de NF-PETs em crianças ainda não havia sido descrito. A importância da identificação de NF-PET em faixa etária mais jovem é de grande significância pelas razões que se seguem. Primeiramente, NF-PETs malignos são relatados como importante causa de mortalidade entre os pacientes com NEM1 ^(6,41). Além disso, NF-PETs apresentam aumento na

prevalência entre os tumores na NEM1, com estudos evidenciando que estes são os tumores enteropancreáticos mais comuns entre os pacientes portadores de mutação no gene *MEN1* e, ainda, estão associados a um pior prognóstico quando comparados com outros tumores funcionantes tais como insulinoma e gastrinoma ^(6,41,42). Finalmente, a ausência de sintomatologia clínica e laboratorial pode resultar no atraso do diagnóstico dos NF-PETs, na ausência do rastreamento radiológico. Assim, esse trabalho sugere a idade de dez anos para início do rastreamento radiológico para NF-PETs ao invés dos 20 anos preconizados pelo Consenso 2001 ^(4,41) (Tabela 1).

O método de rastreamento ideal bem como o melhor intervalo de realização do mesmo, contudo, ainda precisa ser claramente estabelecido. Comparando-se as diferentes modalidades para detecção de PETs, evidencia-se que o USG endoscópico é o método mais sensível para detecção de tumores menores que 1 cm e que o Octreoscan é o método mais apropriado para detecção de metástases ^(33,6,42,43). Tais exames, entretanto, possuem custo elevado e, até o presente momento, não estão amplamente disponíveis nos centros médicos. Além disso, a real significância clínica atribuída aos pequenos tumores pancreáticos (< 1cm) em indivíduos assintomáticos ainda precisa ser elucidada e, por isso, a maioria dos centros preconiza tratamento cirúrgico destes tumores quando > 2cm ^(33,44). Outros estudos, entretanto, não encontram a associação entre o tamanho do tumor enteropancreático e a presença de metástases ^(45,46). Ao optar por operar os pacientes com NEM1 e tumores pancreáticos, deve-se atentar para o risco da ressecção pancreática que inclui uma taxa de mortalidade cirúrgica de 4,8%, e para uma possível evolução de diabetes no pós-operatório ^(47,48).

Ressalta-se que a mortalidade é significativamente reduzida em pacientes com NEM1 submetidos ao rastreamento para detecção de tumores em estágio precoce e que, por isso, é extremamente relevante a inovação de “guidelines” que atendam a essa questão. Alguns trabalhos sugerem que o rastreamento genético para NEM1 seja iniciado na segunda década de vida, em torno de 10 – 11 anos. O rastreamento bioquímico para HPT poderia ser iniciado entre 10 e 15 anos ⁽⁴⁹⁾ e para tumores enteropancreáticos e hipofisários acima dos 10 anos ⁽⁵⁰⁾. Sugere-se a dosagem sérica anual de cálcio, polipeptídeo pancreático, gastrina, GH e prolactina bem como a realização do USG endoscópico. No intervalo de 3-5 anos, os pacientes seriam submetidos à realização de RM de abdome e hipófise ⁽⁵⁰⁾.

Outra questão de extrema relevância relacionada à periodicidade dos exames no rastreamento clínico incide no acúmulo de radiação ionizante proveniente da tomografia computadorizada (TC). Observa-se um importante aumento da realização destes exames nos últimos 30 anos; paralelamente, têm sido intensificados estudos sobre o risco potencial do acúmulo desta radiação ionizante na indução de câncer em adultos e, principalmente em crianças ⁽⁵¹⁾. A exposição de material biológico à radiação é capaz de gerar radicais hidroxilas provenientes da ligação das moléculas de água com o raio X. Estes radicais causam rupturas nas fitas do DNA. Parte do dano induzido pela radiação é reparada pelos mecanismos celulares; entretanto, as lesões nas cadeias de dupla-hélice do DNA são menos reparadas podendo predispor a mutações locais, translocações cromossômicas e fusão de genes, todos relacionados à predisposição ao câncer. ⁽⁵²⁾. A dose efetiva de radiação ionizante absorvida pelo organismo humano é expressa em sieverts (Sv). Em geral, a dose efetiva despendida numa TC abdome e pelve é de 8 – 10 mSv ⁽⁵³⁾. Uma criança submetida à TC de

abdome, entretanto, pode receber até 25 mSv ⁽⁵¹⁾. Estudos epidemiológicos evidenciam que doses acumuladas de 50 a 100 mSv ou a exposição aguda de 10 a 50 mSv resultam no aumento do risco de câncer ⁽⁵⁴⁾. Tal evidência é razoavelmente convincente para adultos e fortemente impactante para crianças visto que estas são mais radiosensíveis e que permanecem vários anos com a radiação ionizante acumulada predispondo a evolução para carcinogênese ^(51,53,54).

As primeiras reações de sequenciamento do gene *MEN1* foram realizadas na Unidade de Endocrinologia Genética (LIM-25) em 2001, intensificadas a partir de 2004 e incorporadas na rotina do laboratório em 2007 ^(7, 8, 9, 10). Os dados resultantes da análise do gene *MEN1* nos casos-índices e nos seus familiares sob risco foram previamente publicados ⁽³²⁾. Nesta primeira abordagem, houve um achado de mutação germinativa *MEN1* em 100% dos casos-índices analisados (14 famílias) ⁽³²⁾. Em um segundo trabalho, o grupo relatou o forte impacto clínico do rastreamento gênico dos familiares sob risco de NEM1 no nosso meio ⁽²⁶⁾. Este rastreamento revelou um importante atraso no diagnóstico dos tumores relacionados à NEM1 nos familiares. Relatou, também, a maior aderência dos familiares sob risco ao rastreamento clínico-hormonal e radiológico periódico quando se dispunha do resultado de portador de mutação germinativa. Os casos mais jovens com rastreamento gênico positivo apresentavam menor número de tumores, eram predominantemente assintomáticos ou oligo-sintomáticos e não apresentavam tumores malignos quando comparados ao grupo cujo rastreamento clínico precedeu à análise gênica ⁽²⁶⁾.

Uma análise detalhada da prevalência de tumores NEM1 foi conduzida em uma família brasileira grande com efeito fundador. Foi observada maior prevalência

de adenomas hipofisários. Além disto, a análise de densidade mineral óssea (DMO) de 20 membros afetados com HPT desta família revelou uma desmineralização acentuada e preferencial do osso cortical ⁽²⁷⁾. Em outro trabalho, observou-se um ganho significativo de massa óssea em um período médio de seguimento de 15 meses tanto da coluna vertebral quanto do fêmur em 16 casos com HPT associado à NEM1 submetidos à paratireoidectomia total com implante de paratireoide em antebraço ⁽⁵⁵⁾. Além disto, análise de 36 casos com HPT associado à NEM1 seguidos no HCFMUSP revelou que a doença óssea e renal, nestes pacientes, é de início precoce, progressiva, extensa e severa. A doença óssea é acentuada tanto no osso cortical como no trabecular. A doença renal é caracterizada pela prevalência elevada de nefrolitíase na 3ª década de vida e por uma função renal reduzida em casos com doença de longa evolução ⁽⁵⁶⁾. Mais recentemente, uma metanálise sobre o perfil bioquímico, a doença óssea e renal foi conduzida ⁽⁵⁷⁾.

2 Objetivos

- 1) Descrever e incorporar novos dados relacionados ao fenótipo de jovens (≤ 20 anos) portadores de mutação germinativa *MEN1* submetidos ao rastreamento hormonal e radiológico periódicos.
- 2) Estabelecer a prevalência e estimar a penetrância dos tumores principais relacionados à NEM1 durante a 2ª década de vida.
- 3) Avaliar o impacto clínico resultante do diagnóstico de tumores em jovens portadores de mutação germinativa *MEN1* submetidos ao rastreamento hormonal e radiológico periódicos.

3 Casuística

A casuística é representada por 33 casos-índices, aparentemente não relacionados, que preencheram os critérios de indicação para análise de mutação germinativa no gene *MEN1* estabelecidos previamente no Consenso sobre NEMs ⁽⁴⁾ (Tabela 3). Todos os pacientes leram e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido previamente aprovado pela Comissão de Ética e Pesquisa da Universidade de São Paulo (CAPESQ) (Anexo 1).

Familiares afetados foram submetidos à análise gênica para confirmar o estado de portador de mutação germinativa *MEN1* e excluir fenocópias, enquanto que familiares sob risco assintomáticos com ausência de mutação foram excluídos e aqueles com mutação foram incorporados ao rastreamento clínico periódico.

Mutações germinativas foram identificadas em todos os 33 casos-índices e também em 80 familiares, incluindo casos com doença clinicamente manifesta, casos com doença assintomática bem como casos portadores de mutação sem evidência de penetrância de quaisquer dos tumores associados à NEM1 (Tabela 3).

Deste grupo inicial foram selecionados 51 pacientes que foram subdivididos em dois grupos:

Grupo 1 - constituído por 27 pacientes que apresentavam idade ≤ 20 anos ao diagnóstico de NEM1 (clínico e/ou gênico).

Grupo 2 - constituído por 24 pacientes que apresentaram os primeiros sintomas relacionados à NEM1 em idade ≤ 20 anos, porém, o diagnóstico clínico e gênico de NEM1 foi realizado após esta idade.

Tabela 3: Mutações germinativas *MEN1* identificadas nos 33 casos-índices com NEM1

Família / Caso	Sexo / idade**	Fenótipo	Mutação***
1/1*	F/52	HPT/G/NF-PET	201delC
2/1	F/37	HPT/INS/NF-PET/NF-PIT	264_286del23
3/1*	F/61	HPT/G/NF-PET/PRLoma	I147F /439A>C
4/1	F/33	HPT/NF-PET/PRLoma	654+1G>T
5/1*	F/55	HPT/G/NF-PET/	650delA
6/1	F/63	HPT/INS/NF-PET/PRLoma	252_255delTATC
7/1*	M/49	HPT/NF-PIT/CB	249_252delGTCT
8/1*	M/46	HPT/G/NF-PET/NF-PIT	654+1G>T
9/1	F/46	HPT/INS/NF-PET/PRLoma	1238T>G
10/1	F/39	HPT/INS/NF-PET/PRLoma	1059delC
11/1	M/38	HPT/INS/NF-PET/PRLoma	c.784-2A>C
12/1	F/43	HPT/NF-PET/PRLoma	249_252delGTCT
13/1	M/23	HPT/NF-PET/PRLoma	628_631delACAG
14/1*	F/30	HPT/G/NF-PET/NF-PIT	654+1G>T
15/1*	M/55	HPT/G/NF-PET	1238T>G
16/1*	F/41	HPT/NF-PET/PRLoma	122T>C
17/1	F/31	HPT/NF-PET/PRLoma	1579C>T
18/1	M/19	HPT/INS/NF-PET/NF-PIT	654+1G>T
19/1*	M/58	HPT/NF-PET/PRLoma/TCT	893+1G>A
20/1	F/44	HPT/NF-PET/PRLoma	6747_6748InsG
21/1	F/37	HPT/PRLoma	249_252delGTCT
22/1	F/38	HPT/NF-PET/PRLoma	654+1G>T
23/1	F/62	HPT/NF-PET/NF-PIT	249_252delGTCT
24/1*	M/43	HPT/G/NF-PET	c.1554_1578del25
25/1	F/53	HPT/NF-PET	c.549G>A
26/1	F/40	HPT/CUS/NF-PET	c.1547_1548insC
27/1	M/55	HPT/NF-PET/NF-PIT	252_255delTATC
28/1*	F/74	HPT/G/NF-PET	1579C>T
29/1	M/42	HPT/PRLoma	1241T>C
30/1	M/67	HPT/NF-PET	c.343C>G
31/1	M/58	HPT/G/	c.1243C>T
32/1*	F/61	HPT/PRLoma/G/I/NF-PET	c.1133delA
33/1*	F/50	HPT/PRLoma/G/I/NF-PET/CB	c.654+1G>T

*, malignidade relacionada à NEM1; **, idade atual; HPT, hiperparatireoidismo; PET, tumor enteropancreático; NF-PET, PET não funcionante; G, gastrinoma; INS, insulinoima; PIT, adenoma hipofisário; NF-PIT, PIT não funcionante; PRLoma, prolactinoma; CB, tumor carcinóide brônquico; CT, tumor carcinóide tímico Toledo RA et al, 2013 (in press); ***, sequência referência: NM 130799.

4 Metodologia

4.1 Organograma do estudo clínico

Para avaliar os diferentes componentes do fenótipo da NEM1, as seguintes etapas foram seguidas:

Investigação clínica dos tumores clássicos relacionados à NEM1

Foi realizado o seguinte protocolo nos casos apresentando mutação no gene *MEN1*:

4.1.1 Hiperparatireoidismo

Para estabelecer o diagnóstico de HPT, foram obtidas três dosagens séricas consecutivas de cálcio sérico (total e iônico), fósforo e PTH. Considerando oscilações esperadas nas dosagens, principalmente relacionadas ao cálcio, um valor médio resultante destas dosagens foi obtido. O diagnóstico de HPT foi estabelecido quando o paciente se apresentava com hipercalcemia associada a valores séricos inadequadamente elevados de PTH ou quando hipercalcemia era presente associada a valores séricos de PTH dentro do tercil superior de normalidade ou quando tanto valores séricos de cálcio e de PTH estavam inadequadamente no tercil superior de normalidade.

Extensão dos exames nos casos com diagnóstico laboratorial de HPT foi conduzida, quando adequada, para a grande maioria dos pacientes como segue:

cálcio urinário; uréia, creatinina; osteocalcina, CTX, P1NP e fosfatase alcalina; densitometria óssea dos três sítios (coluna lombar, fêmur e antebraço); radiografia do crânio e das mãos; cintilografia das paratireóides com SESTAMIBI e ultrasonografia de vias urinárias.

4.1.2 Tumores hipofisários

Foram realizadas dosagens séricas basais de prolactina, GH, IGF1, cortisol sérico, ACTH, subunidade α de hormônios glicoproteicos hipofisários, TSH, T4 livre, LH, FSH, estradiol ou testosterona e RM de hipófise. Dosagens de pesquisa para macroprolactina, cortisol salivar à meia-noite ou cortisol em urina de 24hs, cortisol pós 1 mg de dexametasona e testes dinâmicos hipofisários foram realizados nos casos em que a história clínica, os exames hormonais basais ou radiológicos sugeriram a necessidade do procedimento.

4.1.3 Tumores neuroendócrinos enteropancreáticos

Dosagens séricas de gastrina e cromogranina A foram conduzidas para a investigação de gastrinoma. Foram, também, realizadas dosagens de glicemia, insulina e peptídeo C na investigação de insulinomas. Nos casos em que a dosagem sérica basal de gastrina não foi suficiente para se estabelecer o diagnóstico de gastrinoma, foi realizada biópsia de eventual lesão duodenal encontrada. O diagnóstico de gastrinoma foi estabelecido quando havia valores séricos basais de gastrina acima de 1000 pg/mL associado à presença de quadro clínico compatível

com gastrinoma como história de doença ulcerosa péptica de repetição, diarreia crônica, esofagite e/ou dependência de uso contínuo de drogas inibidoras da secreção ácida gástrica para alívio dos sintomas. Pacientes com valores de gastrina entre 110 e 1000 pg/mL, a não ser que tivessem biópsia duodenal com imunohistoquímica positiva para gastrina, não foram considerados como tendo gastrinoma. Esta conduta foi definida mesmo se a história clínica fosse sugestiva de gastrinoma, uma vez que o Serviço do HCFMUSP não dispõe, no seu laboratório, de dosagem de secreção ácida gástrica bem como do teste de secretina. Estes exames são necessários para se confirmar gastrinoma quando valores de gastrina são intermediários.

A investigação de NF-PETs foi feita através de dosagens de cromogranina A e identificação de lesões pancreáticas por USG endoscópico associado às biópsias. Os casos com diagnóstico de um ou mais destes tumores foram submetidos ao estadiamento clínico com estudos de imagens pertinentes (TC, RM e cintilografia). Um número menor de pacientes tiveram dosagens de cromogranina uma vez que a mesma foi recentemente incluída como exame no laboratório do HCFMUSP para casos selecionados devido ao seu custo elevado. Da mesma forma, apenas um parcela pequena dos pacientes foram submetidos à realização de cintilografia com octreotídeo marcado com índio-111 (Octreoscan) para estadiamento de tumores devido ao seu elevado custo.

4.1.4 Outros tumores relacionados à NEM1

Tumores carcinóides gástricos: foram investigados por endoscopia digestiva alta. Preconizou-se, preferencialmente, a realização deste exame no grupo de

pacientes com gastrinoma, os quais se apresentam sob maior risco para apresentação de tumores carcinóides gástricos ^(59, 60). Lesões suspeitas foram submetidas à biópsia para confirmação histológica.

Tumores carcinóides brônquicos e tímicos: foram investigados por meio da TC de tórax e anátomo-patológico das timectomias profiláticas realizadas em conjunto às paratireoidectomias por HPT primário.

Tumores adrenais: foram investigados através de TC ou RM de abdome. Casos com lesões adrenais identificadas foram submetidos, em sua grande maioria, à análise hormonal principalmente da córtex e, em menor número, da medula adrenal para afastar possibilidade de tumores funcionantes.

Tumores dérmicos: uma grande parte dos casos foi avaliada para a presença ou ausência de tumores dérmicos relacionados à NEM1, como collagenomas e angiofibromas.

5 Resultados

5.1 Grupos 1 e 2

5.1.1 Características gerais

O grupo 1 é constituído por 27 pacientes portadores de mutação germinativa *MEN1* que foram diagnosticados com, pelo menos, um dos tumores endócrinos principais associados à NEM1 (HPT, PIT e PET) quando tinham idade ≤ 20 anos (21 pacientes) ou por pacientes, nesta mesma faixa etária, com diagnóstico de NEM1 exclusivamente gênico (6 pacientes), ou seja, sem qualquer evidência clínica, laboratorial ou radiológica de NEM1 (ausência de penetrância). Dentre os 27 pacientes deste grupo, 12 deles possuem idade atual ≤ 20 anos e os outros 15 tem idade > 20 anos.

O grupo 2 constitui-se por 24 pacientes portadores de mutação germinativa *MEN1* que iniciaram o seguimento e rastreamento clínico periódico no HCFMUSP quando já possuíam idade acima de 20 anos. Nenhum destes pacientes, também, teve diagnóstico prévio documentado de quaisquer dos tumores endócrinos principais associados à NEM1 (HPT, PIT e PET) quando eram mais jovens (≤ 20 anos). Todos eles, entretanto, apresentam história clínica pregressa (sintomas relacionados) sugestiva de início de doença na 2ª décadas de vida.

Baseando-se na própria definição adotada para os grupos 1 e 2, as idades de admissão, idade atual, idade média ao diagnóstico clínico e ao gênico ocorreram em idades mais jovens no grupo 1 do que no grupo 2 (Tabela 4). Também, como esperado, um percentual maior de diagnósticos gênicos precedendo o clínico bem como um tempo de seguimento mais curto foi observado no grupo 1 comparado ao grupo 2. Tanto pacientes do grupo 1 como do grupo 2 tiveram seu início de seguimento neste Serviço entre 1987 e 2011 (Tabela 4).

Tabela 4: Características gerais dos grupos 1 e 2

	Grupo 1 (n, 27): Diagnóstico clínico ou gênico ≤ 20 anos	Grupo 2 (n,24): Diagnóstico clínico > 20 anos e com sintomas ≤ 20 anos	P
Idade de admissão (anos)	15,2 $\pm$ 1 (5-26)	35,5 $\pm$ 1,8 (21-51)	< 0,0001
Idade atual (anos)	22,7 $\pm$ 1,9 (6-45)	42,3 $\pm$ 2 (29-61)	< 0,0001
Idade média ao diagnóstico clínico (anos)	18 $\pm$ 3,8 (12-30)	33 $\pm$ 8 (21-50)	< 0,0001
Idade média ao diagnóstico gênico (anos)	18,5 $\pm$ 1,4 (5-37)	37,7 $\pm$ 2 (21-56)	< 0,0001
Diagnóstico gênico prévio ao clínico (%)	44,4% (12/27)	4,1% (1/24)	0,001
Tempo de seguimento (anos)	5,8 (0-22)	7,6 (0-24)	0,868
Ano de admissão	1987-2011	1987-2011	

5.1.2 Penetrância, prevalência e fenótipo dos grupos 1 e 2

A penetrância geral (presença, em portadores de mutação germinativa *MEN1*, de pelo menos um dos tumores endócrinos principais associados à NEM1 em uma dada idade) dos tumores principais associados a NEM1 encontrada no grupo 1 foi de 77% (21/27) sendo completa no grupo 2 (100%).

A penetrância específica de cada um dos principais tumores associados à NEM1 nos grupos 1 e 2 foram, respectivamente HPT 74% (20/27), PIT 60% (15/25); PET 57,7% (15/26) e; HPT 100% (24/24), PIT 58,3% (14/24); PET 91% (20/22) (Figura 1). A penetrância de HPT ($p = 0,007$) e de PET ($p = 0,004$) era significativamente mais elevada no grupo 2 e similar para PIT nestes grupos ($p = 0,872$).

A prevalência (representação percentual de um determinado tumor considerada somente entre pacientes com doença clínica/laboratorial identificada; assim, portadores de mutação *MEN1* sem doença são excluídos) dos principais tumores associados à NEM1 encontrada no grupo 1 foi HPT 95% (20/21), PIT 75% (15/20) e; PET 75% (15/20). No grupo 2, a prevalência dos tumores principais associados à NEM1 é a mesma acima referida para a penetrância, uma vez que a penetrância de tumores foi completa neste grupo: HPT 100% (24/24), PIT 58,3% (14/24); PET 91% (20/22) (Figura 2).

Figura 1: Penetrância dos tumores principais nos grupos 1 e 2

Figura 2: Prevalência de tumores principais nos grupos 1 e 2

A prevalência de tumores hipofisários, demonstrada na figura 3, evidencia a elevada incidência de prolactinoma em ambos os grupos. As prevalências de prolactinomas (PRLomas), adenomas hipofisários não funcionantes (NF-PITs) e secretores de ACTH (Doença de Cushing) considerando os grupos 1 e 2 foram, respectivamente: 52,3 (11/21), 15 (3/20), 4,8 (1/21) e 33,3 (8/24), 20,8 (5/24), 4,1 (1/24) (Figura 3).

	PRLoma (%)	NF-PIT (%)	Doença de Cushing (%)
Grupo 1	52,3 (11/21)	20 (4/20)	4,8 (1/21)
Grupo 2	33,3 (8/24)	20,8 (5/24)	4,1 (1/24)

Figura 3: Prevalência dos tumores hipofisários (grupos 1 e 2)

Insulinomas apresentaram prevalências similares nos grupos 1 e 2, enquanto que gastrinomas e hipergastrinemia, excepcionais no grupo 1, foram predominantes no grupo 2. Tumores pancreáticos não funcionantes eram já frequentes no grupo 1 e com prevalência ainda mais elevada no grupo 2 (Figura 4). As prevalências de PET,

insulinoma, gastrinomas, hipergastrinemia e PETs não funcionantes, considerando os grupos 1 e 2, foram, respectivamente: 75% (15/20), 14,3 (3/21), 9,5 (2/21), 4,8 (1/21), 75% (15/20) e 91 (20/22), 12,5 (3/24), 20,8 (5/24), 25 (6/24), 86,3 (19/22) (Figuras 2 e 4).

	Insulinoma (%)	Gastrinoma (%)	Hipergastrinemia (%)	NF-PET (%)
Grupo 1	14,3 (3/21)	9,5 (2/21)	4,8 (1/21)	75% (15/20)
Grupo 2	12,5 (3/24)	20,8 (5/24)	25 (6/24)	86,3 (19/22)

Figura 4: Prevalência dos tumores pancreáticos nos grupos 1 e 2

As idades médias ao diagnóstico de HPT, PIT e PET nos grupos 1 e 2 são apresentados na Tabela 5. O HPT foi predominantemente assintomático no grupo 1 (80%; 16/20) e sintomático no grupo 2 (87,5%; 21/24). A grande maioria dos pacientes do grupo 2 tinha história de diagnóstico de nefrolitíase (primeira crise renal) antes dos 20 anos (62,5%; 15/24) seguido por casos com nefrolitíase na 3ª década (21%; 5/24). Uma minoria dos casos deste grupo 2 teve a primeira crise renal após a 3ª década de vida entre 32 e 41 anos (12,5%; 3/24). Considerando que

dois casos com HPT assintomático evoluíram com nefrolítiase após o diagnóstico de HPT, apenas um caso do grupo 2 permaneceu com HPT assintomático, tendo sido submetida à paratireoidectomia total aos 29 anos (4%; 1/24) (Tabela 5).

Apesar de HPT assintomático ter sido altamente prevalente no grupo 1 (80%; 16/20), 31% (5/16) dos pacientes com HPT evoluíram com nefrolítiase. Considerando todos os nove casos com HPT deste grupo que apresentaram calculose renal (45%; 9/20), cinco deles tiveram o primeiro episódio de crise renal antes dos 20 anos enquanto os outros quatro casos tiveram o primeiro episódio após esta idade^(22, 24, 27 e 27). Todos estes casos representam a história natural da doença sem qualquer tratamento prévio, exceto um destes casos que apresentou cálculo renal alguns anos após a cirurgia por recorrência do HPT (Tabela 5) (Caso 1/10). Uma evidência de que nefrolítiase ocorre precocemente em NEM1 é a de que não houve diferença na idade do primeiro episódio de cólica renal entre os grupos 1 e 2 ($21,5 \pm 4,97$ vs. $21,5 \pm 7,3$ anos; p , 0,767).

Tabela 5: Idades médias ao diagnóstico dos tumores NEM1 principais e a prevalência de HPT sintomático e assintomático nos grupos 1 e 2

	Grupo 1	Grupo 2	P
Idade ao diagnóstico de HPT (anos)	$18,8 \pm 0,9$ (12-30)	$33,6 \pm 1,7$ (21-50)	< 0,0001
HPT assintomático (%)	80% (16/20)	12,5% (3/24)	< 0,0001
HPT sintomático (%)	20% (4/20)	(87,5%; 21/24)	< 0,0001
Nefrolítiase (%)	45% (9/20)	96% (23/24)	< 0,0001
Idade ao diagnóstico de PIT (anos)	$18 \pm 0,8$ (11-22)	$32,8 \pm 2,3$ (23-51)	< 0,0001
Idade ao diagnóstico de PET (anos)	$22,7 \pm 1,4$ (16-32)	$35,5 \pm 2$ (21-52)	0,0001

Dentre os PETs, a prevalência de tumores multicêntricos foi predominante tanto no grupo 1 (53,3%; 8/15) e, principalmente, no grupo 2 (85%; 17/20). O número de casos que se apresentavam com pelo menos um tumor pancreático ≥ 2 cm e, por isso, com indicação cirúrgica consensual foi elevado nos dois grupos (grupo 1: 35,7%, 5/14; grupo 2: 45%, 9/20).

Considerando os grupos 1 e 2, a prevalência de associação de tipos diferentes de PET em um mesmo caso foi pouco mais elevada no grupo 2 (20%, 4/20; vs. 30%; 7/23). No grupo 1, em três casos havia associação de insulinoma e PET não funcionante, sendo que um deles apresentava, também, gastrinoma. O quarto caso tinha gastrinoma e PET não funcionante. Por outro lado, no grupo 2, a associação mais frequente foi de PET não-funcionante com gastrinoma (71,4%; 5/7). Os outros dois casos apresentavam associação de PET não-funcionante com insulinoma. Neste grupo, havia uma associação entre PET não funcionante e hipergastrinemia não diagnóstica de gastrinoma em outros 27,3% dos casos (6/22) sugerindo uma possível evolução deste grupo para desenvolvimento de gastrinoma, contrastando com somente um caso do grupo 1 com esta associação (1/20; 5%) (p , 0,06).

Dentre 29 casos com PITs dos grupos 1 e 2 (64,4%; 28/45), prolactinomas foram os mais prevalentes (65,5%; 19/29). Em um destes casos, havia secreção associada de hormônio de crescimento. Um total de oito casos com prolactinomas eram macroadenomas (42%; 8/19). Nove pacientes apresentaram PITs não funcionantes (31%) e todos eram microadenomas. Adenoma secretor de ACTH foi diagnosticado em dois pacientes (6,9%; 2/29). Adenomas duplos foram identificados em três pacientes (10,3%; 3/29) caracterizando uma incidência elevada de tumores hipofisários múltiplos nessa população. Um deles apresentava microadenoma duplo

não-funcionante. Outro caso que apresentava macroadenoma secretor de prolactina e, dez anos após, evoluiu com adenoma hipofisário secretor de ACTH. O terceiro caso, com prolactinoma e adenoma único responsivo a cabergolina apresentou novo microadenoma aparentemente não-funcionante quatro anos após o diagnóstico do prolactinoma. Devido ao achado de níveis séricos pouco elevados de testosterona, um adenoma secretor de LH ainda não pôde ser excluído.

Não foi também encontrada diferença na penetrância de prolactinoma entre os grupos 1 e 2 (p , 0,52). Como esperado, a idade média ao diagnóstico de prolactinoma foi menor no grupo 1 [$17,9 \pm 3$ (16-22) vs. $32,3 \pm 5,1$ (23-51); $p < 0,001$]. Além disto, uma diferença entre estes grupos foi observada em relação à idade de início de sinais/sintomas relacionados à hiperprolactinemia [$14,8 \pm 2,48$ (9-18) vs. $21,1 \pm 6,54$ (17-38); p , 0,0007]. Apesar desta diferença, os sintomas relacionados ao prolactinoma ocorreram, na imensa maioria dos casos do grupo 2 (8/9 casos) próximo aos 20 anos de idade (entre 17 e 22 anos), reforçando que o diagnóstico de prolactinoma foi tardio no grupo 2 e que prolactinomas se iniciaram principalmente na 2ª e 3ª décadas de vida nestes grupos.

5.2 Portadores de mutação germinativa *MEN1* e ausência completa de penetrância de tumores associados a NEM1

As características principais identificadas nos seis casos (22%) do grupo 1 sem evidência clínica, hormonal ou radiológica de quaisquer dos tumores principais associados à NEM1 pode ser vista na Tabela 6. Estes casos, também, não

apresentavam ao exame físico nenhum dos tumores dérmicos principais associados à NEM1 (angiofibromas, collagenomas e lipomas). Todos eles apresentam idade atual abaixo de 20 anos (10,8 anos; 6-16 anos) e um tempo de seguimento médio de 1,5 anos (0-5). As idades médias de exclusão de HPT, PIT e PET também podem ser vistas na Tabela 6.

Tabela 6: Características gerais de seis casos portadores de mutação *MEN1* e sem penetrância de tumores NEM1

Características de casos portadores de mutação germinativa <i>MEN1</i> e ausência completa de penetrância de tumores (seis casos)	
Idade de admissão (anos)	9,1 (0,9-15)
Idade atual (anos)	10,8 (6-16)
Idade média ao diagnóstico gênico (anos)	10 (5-15)
Tempo de seguimento (anos)	1,5 (1-5)
Idade média de exclusão de HPT (anos)	10,6 (6-15)
Idade média de exclusão de PIT (anos)	10,7 (6-16)
Idade média de exclusão de PET (anos)	10,6 (6-16)

Dentre os seis casos, NF-PIT e assintomático não pôde ser excluído em um deles por rejeição do mesmo em realizar RM hipófise. Os três casos com idades na 2ª década (entre 12 e 16 anos) foram avaliados para PETs por ecoendoscopia. Um deles realizou, também, RM abdome que era compatível com o resultado normal da ecoendoscopia. Ecoendoscopia não foi indicada para nenhum caso abaixo de dez anos devido limitação técnica deste procedimento nesta faixa etária. Um dos três casos com idade abaixo de dez anos realizou TC abdome que foi normal. Outros dois casos

não consentiram para investigação de PETs não funcionantes, preferindo seguir recomendações do Consenso sobre NEMs e não apresentavam PETs funcionantes.

Outros tumores como carcinóides tímicos e brônquicos foram investigados em dois casos, com 12 e 16 anos, cujos pais deram consentimento para realização de TC tórax que resultou normal. Tumores carcinóides gástricos também foram investigados nos dois casos com as maiores idades (15 e 16 anos) e endoscopia digestiva era normal.

Os níveis séricos basais de cálcio total, cálcio iônico, fósforo, PTH, prolactina, hormônio de crescimento, IGF1, gastrina e glicemia eram normais. Dosagens de subunidade α de hormônios glicoproteicos hipofisários, ACTH, cortisol, TSH, LH e FSH também foram realizadas e estavam no nível da normalidade. O valor sérico médio de PTH foi de 30,4 pg/mL (10-44) enquanto os valores médios de cálcio total e de cálcio iônico foram respectivamente de 9,9 mg/dL (9,3-10,2) e de 5,25 (5,1-5,4). O menor valor obtido de PTH foi encontrado no caso mais jovem (6 anos), enquanto o maior valor de PTH foi obtido no caso de maior idade (16 anos), reforçando o aumento gradual do PTH com o avançar da idade. A presença de valores médios de PTH no tercil inferior de normalidade e de cálcio no limite superior de normalidade revela uma contra-regulação apropriada e normal entre cálcio e PTH. Nenhum destes pacientes apresentava deficiência (25 OH-vitamina D < 10 ng/mL) ou insuficiência de vitamina D (25 OH-vitamina D entre 10 e 20 ng/mL) com valores médios de 29,5 ng/mL (23,5-43)

5.3 Características clínicas de 12 pacientes com idade atual ≤ 20 anos

Dentre os 27 pacientes do grupo 1, há 12 pacientes cuja idade atual é ≤ 20 anos. Este subgrupo de pacientes é representado pelos 6 pacientes portadores de mutação germinativa *MEN1* sem penetrância de tumores NEM1 e por outros 6 com penetrância de pelo menos um dos tumores NEM1 principais.

As idades médias de admissão, de idade atual e de tempo médio de seguimento são apresentadas na tabela 7. Da mesma forma, as idades médias ao diagnóstico clínico, ao diagnóstico gênico e o percentual de casos em que o diagnóstico gênico precedeu o clínico estão representados na mesma tabela 7.

Tabela 7: Características gerais de 12 casos NEM1 com idade atual ≤ 20 anos

Características de casos portadores de mutação germinativa <i>MEN1</i> com idade atual ≤ 20 anos (12 pacientes)	
Idade de admissão (anos)	11,7 (0,9-19)
Idade atual (anos)	14,2 (6-20)
Tempo de seguimento (anos)	2,4 (0-8)
Idade média ao diagnóstico gênico (anos)	12,8 (5-19)
Idade média ao diagnóstico clínico (anos)	14,6 (12-19)
Diagnóstico gênico prévio ao clínico (%)	75% (9/12)

O HPT foi diagnosticado em todos os seis casos em que havia penetrância de tumores NEM1, sendo o primeiro e único tumor NEM1 diagnosticado em três destes seis casos (50%). Em dois casos (33,3%) HPT estava associado à PET e PIT e o outro paciente apresentava-se com HPT e PET (16,6%). Todos os seis casos com

HPT eram assintomáticos com uma idade média ao diagnóstico de 14,6 anos (12-19). Um deles evoluiu com urolitíase. Os dois casos com PIT apresentavam microadenoma hipofisário não-funcionante. Dos seis pacientes, três deles tinham PETs não-funcionantes. Um deles possuía também insulinoma como primeira manifestação clínica de NEM1 e representava o único paciente sintomático deste subgrupo de pacientes com idade atual ≤ 20 anos (caso 18/1).

5.4 Prevalência, penetrância e fenótipo NEM1 na segunda década de vida

A prevalência e a penetrância de cada um dos tumores principais relacionados à NEM1, nos 27 casos avaliados durante a 2ª década de vida podem ser vistos na tabela 8.

Tabela 8: Penetrância e prevalência na 2ª década de vida dos tumores principais relacionados à NEM1 em 27 casos com mutação germinativa *MEN1* avaliados entre 1987 e 2012.

Penetrância dos tumores principais relacionados à NEM1 (2ª década de vida)							
HPT	PIT	Prolactinoma	NF-PIT	PET	NF-PET	Insulinoma	Gastrinoma
66,7 (16/24)	54,5 (12/22)	39,1 (9/23)	13,6 (3/22)	42,1 (8/19)	42,1 (8/19)	8,3 (2/24)	0 (0/24)
Prevalência dos tumores principais relacionados à NEM1 (2ª década de vida)							
HPT	PIT	Prolactinoma	NF-PIT	PET	NF-PET	Insulinoma	Gastrinoma
76,2 (16/21)	60 (12/20)	42,9 (9/21)	15 (3/20)	50 (8/16)	50 (8/16)	9,5 (2/21)	0 (0/21)

NEM1, neoplasia endócrina múltipla tipo 1, HPT, hiperparatireoidismo; PET, Tumor neuroendócrino pancreático; NF-PET, PET não funcionante; PIT, adenoma hipofisário; NF-PIT, PIT não funcionante.

5.4.1 Hiperparatireoidismo

Dentre os 27 pacientes do grupo 1, havia 20 casos com diagnóstico de HPT e em 16 deles este diagnóstico pôde ser realizado na segunda década estimando um penetrância de 66,7% (16/24) para HPT nesta faixa etária. Havia três portadores de mutação germinativa *MEN1* (sem quaisquer tumores NEM1) que permaneciam na segunda década de vida ao final do estudo (idades entre 13 e 16 anos). Havia, também, um paciente de 23 anos de idade (3ª década) e outras três crianças portadoras de mutação germinativa (1ª década de vida) que não apresentavam HPT. Os outros 4 casos tiveram o diagnóstico de HPT estabelecido logo na 3ª década de vida entre 22 e 30 anos ($24,6 \pm 3,7$).

Entre os 16 pacientes com HPT diagnosticado na 2ª década, apenas um deles possuía história clínica de ter apresentado nefrolitíase aos 15 anos e, portanto, antes do seu diagnóstico de HPT aos 18 anos (caso 13/1). Assim, havia 15 casos jovens com HPT que eram assintomáticos quando do diagnóstico na 2ª década (93,8%; 15/16) (Figura 5). Entretanto, três pacientes jovens evoluíram com nefrolitíase ainda na segunda década de vida entre um e três anos após o diagnóstico de HPT, totalizando quatro casos (25%; 4/16) com nefrolitíase e HPT nesta faixa etária (Figura 5). A prevalência de HPT foi de 76,2% (16/21) entre os pacientes que apresentaram penetrância de pelo menos um dos tumores principais associados à NEM1 diagnosticados durante a segunda década de vida (Figura 5).

Figura 5: Prevalência e fenótipo do HPT diagnosticados na segunda década

Dos quatro casos com indicação de paratireoidectomia, dois deles foram operados ainda na 2ª década de vida. O primeiro deles foi o caso-índice de sua família (caso 13/1) e iniciou seguimento neste Serviço aos 20 anos com história clínica de nefrolitíase aos 15 anos, duas cirurgias prévias de exérese de “adenomas de paratireoide”, HPT persistente e em tratamento clínico de macroprolactinoma. Na avaliação inicial, HPT persistente foi confirmado, entretanto, cintilografia de paratireoide era negativa. Em uma nova avaliação nove meses após, cintilografia revelou glândula paratireoide ectópica em topografia de glândula submandibular esquerda e paratireoidectomia foi conduzida com resolução do HPT (Figura 6).

A. Caso 13/1

B. Caso 1/10

Caso 13/1: A1. Na admissão, diagnóstico laboratorial de HPT recorrente e cintilografia negativa; A2. Cintilografia evidenciando captação persistente em sobreposição à captação fisiológica de glândula submandibular esquerda (paratireóide ectópica: vide seta);

Caso 1/10: B1. Captação persistente de três glândulas paratireóides, sendo duas em região cervical e outra em mediastino superior, sugerindo paratireóide ectópica intratímica; B2. (corte transversal); B3. (corte coronal); B4. (corte sagital) Após falência na detecção cirúrgica de paratireóide intratorácica e HPT persistente, cintilografia com corte transversal e sagital revelaram localização em região posterior do mediastino superior, sugerindo paratireoide próxima aos grandes vasos, que foi corroborada por imagem nodular em região para-aórtica vista em ressonância magnética (não mostrado).

Figura 6: Dois casos jovens com HPT recorrente durante a 2ª década por paratireoides ectópicas.

A segunda paciente (caso 1/10) era membro de uma família já conhecida com NEM1 (família 1) tendo iniciado seguimento clínico aos 14 anos de idade após confirmação de que era portadora de mutação germinativa *MEN1*. Na avaliação inicial, HPT assintomático, com cintilografia evidenciando hiper captação persistente de três glândulas paratireóides, e microadenoma hipofisário não funcionante incipiente foram diagnosticados. Em princípio, foi optado por seguimento clínico periódico. Aos 16 anos foi encaminhada para tratamento cirúrgico por elevação da calcemia para 11,6 mg/dL e pela apresentação de nefrolitíase. Paratireoidectomia inicial com timectomia profilática identificou três glândulas paratireóides havendo persistência do HPT, uma vez que a maior delas não foi encontrada na transição da região cervical inferior e mediastinal superior, como era sugerido pela cintilografia. Houve persistência de HPT e, nova avaliação cintilográfica com RM magnética sugeriu paratireóide ectópica na porção posterior do mediastino superior, próxima aos grandes vasos. Nova intervenção cirúrgica identificou paratireóide hiperplásica ectópica junto à croça da aorta. Estes dois casos revelam que HPT persistente pode ocorrer já em jovens com HPT associado a NEM1 por paratireóides hiperplásicas e ectópicas (Figura 6).

5.4.2 Tumores hipofisários

A penetrância de PITs na segunda década de vida foi estimada em 54,5% (12/22) e a prevalência foi de 60% (12/20). A maioria dos pacientes apresentou-se com prolactinoma com penetrância de 39,1% (9/23) e com prevalência de 42,9% (9/21) (Figura 7). Estes dados de penetrância e prevalência podem ser maiores uma

vez que os três casos portadores de doença bem como outros quatro casos jovens tiveram o diagnóstico de PIT excluídos durante a 2ª década e, no final deste estudo, não haviam completado 21 anos de idade.

A grande maioria dos casos com diagnóstico de PIT na 2ª década era representada por prolactinomas (75%; 9/12). Cinco casos com prolactinoma tinham macroadenomas (casos 1/5, 13/1, 17/1, 19/2, e 23/2) (55,6%; 5/9) e as idades de diagnóstico dos mesmos foram respectivamente 20, 17, 11, 20, e 18 anos (Tabela 9). Na admissão, os valores séricos médios de prolactina eram 830 ± 683 ng/ml. Os casos 1/5 e 17/1 apresentavam macroadenomas invasivos com importante extensão supra-selar:

Figura 7: Prevalência e fenótipo dos adenomas hipofisários na segunda década

Tabela 9: Fenótipo de adenomas hipofisários (PIT) em adolescentes com NEM1

Família / Caso	PIT	Idade ao diagnóstico (anos) / sexo	Tumor (tamanho)	Tumores invasivos	Início dos sintomas (anos)	Tratamento clínico (resposta)
1/2	PRLoma	16/F	MICRO	Não	14	Completa
1/3	PRLoma	16/F	MICRO	Não	14	Completa
1/5	PRLoma	20/M	MACRO	Sim	14	Completa
1/10	NF-PIT	14/F	MICRO	Não	-	NA
3/2	PRLoma	18/F	MICRO	Não	16	Completa
9/2	NF-PIT	20/M	MICRO	Não	-	NA
10/1*	PRLoma	20/F	MICRO	Não	14	Completa
13/1*	PRLoma	17/M	MACRO	Não	16	Completa
17/1*	PRLoma + GH	11/F	MACRO	Sim	9	Parcial
18/1*	NF-PIT	20/M	MICRO	Não	-	-
19/2	PRLoma	20/F	MACRO	Sim	18	Parcial
23/2	PRLoma	18/F	MACRO	Não	17	?
Idade média ao diagnóstico (anos)		17,3±2,7		14,9±2,6		

NEM1, neoplasia endócrina múltipla tipo 1; NF-PIT, adenoma hipofisário não funcionante; PRLoma, prolactinoma; GH, adenoma secretor de hormônio de crescimento; micro, microadenoma (tumor < 1 cm); macro, macroadenoma (tumor ≥ 1 cm); completa, valores normais de prolactina e redução importante de massa tumoral após agonistas dopaminérgicos; parcial, níveis séricos de prolactina com redução parcial ou valores estáveis sem crescimento tumoral; ?, a avaliação do tratamento não é possível devido uso irregular de medicação; NA, não adequado; *, casos-índices.

Caso 1/5, masculino, com 20 anos ao diagnóstico de prolactinoma, se apresentou com importante comprometimento visual (hemianopsia bitemporal e quadranopsia nasal superior unilateral) além de hipogonadismo hipogonadotrófico com Tanner II, sugerindo evolução do tumor durante o período de puberdade (Figura 8) (Tabela 9).

Caso 17/1, feminino, iniciou com galactorréia aos nove anos de idade e cefaléia seguida de deficiência visual progressiva. Aos 11 anos (1990) teve quadro clínico compatível com hipertensão intracraniana (cefaléia, perda visual e rebaixamento do nível de consciência). Na investigação deste quadro clínico, angiografia foi realizada para excluir aneurisma ocorrendo inadvertidamente obstrução da artéria cerebral média esquerda e quadro isquêmico cerebral, evoluindo com hemiparesia direita e disfasia. O diagnóstico de macroadenoma hipofisário secretor de prolactina foi estabelecido. Cirurgia transfrontal (craniectomia frontotemporoparietal esquerda) foi realizada com exérese parcial de massa tumoral que revelou expressão predominante de prolactina (> 50%) e, em menor intensidade, de hormônio de crescimento (até 10%). Após um ano em tratamento clínico sem resposta efetiva, foi submetida à radioterapia (5000cGy). Ela foi admitida em nosso Serviço em 1995. Devido progressão tumoral supraselar extensa, um novo tratamento cirúrgico foi realizado com exérese quase completa de massa tumoral e ressecção parcial de tecido encefálico fortemente aderente ao tumor hipofisário. Evoluiu com lesão permanente de nervo oculomotor. Na evolução, apesar de dose máxima de bromocriptina ou cabergolina, sempre se manteve com níveis séricos de prolactina elevados (Figura 9) (Tabela 9). Além disto, apresenta normalização de valores de IGF1 quando em uso regular de análogos de somatostatina de longa ação.

Uma resposta variável ao tratamento clínico foi observada nos casos com macroprolactinomas: dois casos responsivos (casos 1/5 e 13/1), apesar de tratamento irregular do caso 1/5 (Figura 8); dois outros parcialmente responsivos após a cirurgia (casos 17/1 e 19/2), com tamanho tumoral estável e prolactina persistentemente elevada em dose máxima de cabergolina e; o último (caso 23/2; tabela 9), com hiperprolactinemia não pôde ser avaliado adequadamente por tratamento clínico irregular e exclusão definitiva de macroadenoma não-funcionante não foi possível.

Figura 8: A1 e A2, RM de hipófise sem e com contraste: macroadenoma hipofisário secretor de prolactina diagnosticado no caso 4 aos 20 anos (1996): lesão expansiva selar com extensão supra e para selar medindo aproximadamente 2,0 X 2,8 X 3,1 cm e deslocando o quiasma óptico superiormente; B1 e B2, campimetria: hemianopsia bitemporal bilateral e quadranopsia nasal em olho direito. C1 e C2, RM 15 anos após diagnóstico e tratamento irregular (2011): presença de tecido mal delimitado com sinal e realce heterogêneo pós-gadolínio, de localização paramediana direita com extensão para a cisterna supraselar, em íntimo contato com o quiasma óptico e haste hipofisária desviada para direita; D1 e D2, campimetria: normal

Figura 9: A. Caso 17/1: Anátomo-patológico de adenoma hipofisário secretor de prolactina e GH; A1, aumento de 100X; A2, aumento de 200X; B. Caso 13/1: RM com evidência de adenoma hipofisário duplo. A imagem nodular alongada à direita da adenohipófise corresponde a macroprolactinoma responsivo ao tratamento clínico (Tamanho inicial do tumor era de 1 cm) e a imagem nodular à esquerda (0,6 cm) corresponde a novo adenoma hipofisário identificado durante seguimento clínico

O caso 13/1 apresentava história clínica de macroprolactinoma diagnosticado aos 17 anos e boa resposta terapêutica. Na admissão, uma nova RM de controle revelou surgimento de novo adenoma hipofisário. Como níveis de prolactina eram normais, a possibilidade de adenoma hipofisário não funcionante foi cogitada. Entretanto, por apresentar níveis séricos elevados de testosterona, valores normais de hormônio luteinizante (LH) e hiper-resposta limítrofe de LH ao hormônio liberador

do LH (LHRH), a hipótese de adenoma hipofisário secretor de LH não pôde ser excluída (Figura 9).

O valor sérico médio de prolactina, observado nos quatro casos com microadenomas, era 70.8 ± 7.5 ng/ml. Todos apresentavam história clínica compatível com prolactinoma e níveis séricos baixos de hormônios sexuais secundários a hiperprolactinemia. Uma resposta completa foi alcançada com o uso de agentes dopaminérgicos (níveis normais de prolactina e de hormônios sexuais, além de redução significativa de massa tumoral) nestes quatro casos com microadenomas (Tabela 9).

Micro-adenomas hipofisários não funcionantes incipientes foram diagnosticados em três pacientes (casos 1/10, 9/2, 18/1 nas idades de 14, 20 e 20 anos) representando 25% (3/12) dos tumores hipofisários diagnosticados na segunda década. Assim, a penetrância e a prevalência de adenomas hipofisários não funcionantes na 2ª década foram respectivamente 13.6% (3/22) e 15% (3/20) (Figura 7) (Tabela 9). Os dois primeiros tinham níveis séricos de prolactina normais durante o período de seguimento. O terceiro paciente tinha RM de hipófise normal aos 17 anos e hiperprolactinemia leve. Entre 17 e 20 anos permaneceu com hiperprolactinemia (14,1-40,6 pg/mL) e valores séricos de testosterona normais. Aos 20 anos RM revelou microadenoma (0,7 cm). Assim, um prolactinoma em fase inicial não pode ser excluído.

5.4.3 Tumores neuroendócrinos enteropancreáticos (PETs)

A penetrância e a prevalência de PET na segunda década de vida foram respectivamente de 42,1% (8/19) e 50% (8/16). Todos os oito casos diagnosticados na segunda década tinham PET não-funcionante (Figura 10). Assim, a penetrância e a prevalência de PET não-funcionante foram também de 42,1% e 50%. A prevalência de PET funcionante foi de 9,5% (2/21) e basicamente foi representada pelo insulínoma.

Na admissão, metade dos casos com PETs não-funcionantes eram multicêntricos e com pelo menos um dos nódulos maior que 2 cm (50%; 4/8). O número médio de tumores identificados nestes oito casos e o tamanho médio dos mesmos eram respectivamente $2,8 \pm 2,0$ (1-6) e $3,1 \pm 1,0$ cm (0,5-4). Três dos quatro pacientes apresentando tumor maior que 2 cm eram casos-índices e dois deles tiveram o diagnóstico de PET não-funcionante durante investigação de insulínoma (Tabela 10).

Grupo 1	PET (%)	Insulinoma (%)	PET não-funcionante (%)	Indicação de cirurgia
	50 (8/16)	9,5 (2/21)	50 (8/16)	62,5 (5/8)

Figura 10: Prevalência e fenótipo dos PETs diagnosticados na segunda década

Caso 18/1: masculino, tinha sintomas fortemente sugestivos de hipoglicemia aos 12 anos de idade, evoluindo com quadro de neuropatia periférica distal bem como crises convulsivas secundárias às hipoglicemias. Na admissão em nosso serviço, o diagnóstico de insulinoma foi feito aos 17 anos bem como o de HPT assintomático estabelecendo o diagnóstico de NEM1. RM revelou tumor pancreático medindo 2,9 x 1,8 cm e ecoendoscopia identificou múltiplos nódulos pancreáticos. Pancreatectomia subtotal foi realizada e a patologia confirmou PETs multicêntricos (Tabela 10 e 11), com linfonodos livres de doença. Aos 17 anos, não havia evidência de adenomas hipofisários, entretanto, nova RM hipófise aos 20 anos sugeria microadenoma hipofisário não funcionante de 0,6 cm.

Caso 10/1: feminino, foi diagnosticado e tratado aos 20 anos com pancreatectomia subtotal em outro Serviço após um ano em investigação de hipoglicemia. Com 20 anos teve diagnóstico de prolactinoma, apesar de sintomas terem iniciado aos 14 anos. Aos 27 anos teve o diagnóstico de HPT (Tabela 10 e 11).

Caso 13/1: masculino, com associação de prolactinoma e HPT persistente, foi admitido aos 20 anos de idade neste Serviço. O rastreamento inicial documentou PETs não funcionantes multicêntricos e assintomáticos. A presença de tumor pancreático medindo 4 cm, localizado na cauda do pâncreas, sugere evolução destes tumores durante a 2ª década de vida (Figura 11) (Tabela 10 e 11).

Figura 11: (Caso13/1) A1. TC abdome com massa nodular em transição corpo-caudal do pâncreas; A2. Ecoendoscopia ilustrando outra imagem nodular menor em colo do pâncreas; B1. Microscopia de tumor neuroendócrino bem diferenciado da cauda do pâncreas (coloração HE); B2. Imunohistoquímica positiva para cromogranina e B3. Tumor neuroendócrino de baixo índice de proliferação celular (KI67, 2%)

O caso 23/2, com PETs não funcionantes multicêntricos e assintomáticos e um dos nódulos com 2 cm, recusou cirurgia enquanto outros 4 casos apresentando nódulos menores que 1 cm estão sendo seguidos clinicamente com RM e US endoscópico (Tabela 10).

Quatro adolescentes (casos 4/2, 4/3, 8/2 e 12/3), com idades entre 12 e 16 anos, foram investigados para PETs não funcionantes usando ecoendoscopia e/ou RM. Estes exames foram normais em todos os quatro casos. Estes quatro adolescentes eram ainda mais jovens do que 21 anos no final deste estudo. Outros

quatro pacientes, cuja avaliação foi negativa para PET na segunda década, tinham idades entre 21 e 27 anos ao final deste estudo e permaneciam sem PET. Finalmente, os três últimos pacientes, com avaliação negativa para PET na 2ª década, tiveram este diagnóstico estabelecido entre as idades de 24 e 45 anos.

Tabela 10: Fenótipo de tumores neuroendócrinos pancreáticos (PETs) em adolescentes com NEM1

Família / Caso	PET	Idade ao diagnóstico/ sexo	Tamanho (cm)	Tumores multicêntricos	Tumores (número)
1/2	NF-PET	16/F	0,5	Não	1
1/10	NF-PET	19/F	0,7	Não	1
3/2	NF-PET	20/F	0,6	Não	1
9/3	NF-PET	19/F	1,1	Não	1
10/1*	Insulinoma + NF-PET	20/F	4	Sim	5
13/1*	NF-PET	20/M	4	Sim	4
18/1*	Insulinoma + NF-PET	17/M	2,5	Sim	3
23/2	NF-PET	19/F	2	Sim	6
Valores médios $\pm$ DP		18,8 $\pm$ 1,5	1,9 $\pm$ 1,4		2,8.1 $\pm$ 2,1

NEM1, neoplasia endócrina múltipla tipo 1; PET, tumor neuroendócrino pancreático; NF-PET, PET não funcionante; *, casos-índices.

5.4.4 Sintomas na 2ª década

Na admissão, 52,4% dos 21 casos afetados avaliados na 2ª década de vida eram sintomáticos. Dentre os onze casos sintomáticos, os sintomas relacionados ao prolactinoma foram os principais encontrados neste grupo de pacientes jovens (≤ 20 anos) estando presentes em 81,8% (9/11) dos casos (Figura 12). Embora nefrolitíase

tenha sido presente em somente um caso ao diagnóstico de HPT representando 9% dos casos sintomáticos (1/11), os cálculos renais foram importantes na evolução uma vez que três outros casos com HPT assintomático apresentaram calculose renal ainda antes dos 20 anos de idade. Assim, 26,4% (4/15) desenvolveram nefrolitíase na 2ª década de vida (Figura 5). Sintomas relacionados ao insulinoma foram, também, importantes na segunda década estando presentes em 18,2% (2/11) dos casos sintomáticos, tendo sido o primeiro sintoma em um deles. Nenhum caso com gastrinoma foi diagnosticado na segunda década (Figura 12).

Figura 12: Manifestações clínicas predominantes na segunda década de vida

A Tabela 11 ilustra os 21 casos do grupo 1 e as idades ao diagnóstico de todos os tumores NEM1, ressaltando as idades de diagnóstico dos tumores que foram reconhecidos antes dos 21 anos. As diferentes associações de tumores NEM1 diagnosticadas em cada um destes 21 casos podem, também, serem visualizados nesta Tabela 11.

A distribuição percentual encontrada dos principais tumores NEM1 com idade ≤ 20 anos em relação à casuística geral (113 pacientes) foi calculada levando-se em consideração todos os tumores com diagnóstico realizado nesta faixa etária pertencentes ao grupo 1, associado ao casos do grupo 2 com manifestação clínica relacionada aos principais tumores NEM1 que se iniciaram nesta faixa etária (Figura 13). Assim, 31 (27,4%) dos 113 casos portadores de mutação germinativa *MEN1* investigados para HPT tiveram este diagnóstico (15) ou sintomas relacionados ao HPT (16) na segunda década de vida. Embora a penetrância de insulinoma seja baixa na segunda década, sintomas relacionados ao insulinoma nesta faixa etária são relevantes. PETs não funcionantes parecem ser muito prevalentes já na segunda década de vida. Microadenomas hipofisários não funcionantes são pouco prevalentes e sem relevância clínica aparente. Prolactinomas estão presentes na segunda década em 14,5% dos casos com NEM1. Nesta faixa etária, representam os principais sintomas relacionados à NEM1. A nefrolitíase foi diagnosticada em idade ≤ 20 anos em 19,1% (20/105) dos casos com HPT.

Tabela 11: Idades ao diagnóstico e associações de tumores NEM1 de 21 casos do grupo 1, enfatizando as idades nas quais os diagnósticos ocorreram na segunda década

Família/ Casos	Idade ao diagnóstico			Tumores diagnosticados ≤ 20 anos
	HPT	PIT	PET	
1/10	14	14	19	HPT + PIT + PET
1/2		16	16	PIT + PET
1/3	22	16		PIT
1/5	22	20	24	PIT
2/4	20		29	HPT
3/2	19	18	20	HPT + PIT + PET
4/2	12			HPT
6/2	16	22	24	HPT
9/2	19	20		HPT + PIT
9/3	19		19	HPT + PET
10/1	27	20	20	PET
13/1	18	17	20	HPT + PIT + PET
16/2	13			HPT
17/1	19	11	29	HPT + PIT
18/1	17	20	17	HPT + PIT + PET
19/2	22	20	32	PIT
19/3	17	21		HPT
19/4	19	32	32	HPT
21/2	13			HPT
23/2	18	18	19	HPT + PIT + PET
25/2	20	24	24	HPT

Tumores	HPT	PET	Insulinoma	Gas	NF-PET	PIT	PRLoma	NF-PIT
Percentual de casos na 2ª década (%)	27,4 (31/113)	8,3 (9/108)	2,7 (3/113)	0 (0/110)	7,8 (8/103)	18,2 (19/104)	14,5 (16/110)	2,9 (3/104)
Todas as décadas	92,9 (105/113)	79,6 (86/108)	10,6 (12/113)	21,2 (24/110)	77,6 (80/103)	53,8 (56/104)	30 (33/110)	18,3 (19/104)
Valor percentual na 2ª década	29,5 (31/105)	10,5 (9/86)	25 (3/12)	0 (0/24)	10 (8/80)	33,9 (19/56)	48,5 (16/33)	15,8 (3/19)

Figura 13: Distribuição percentual de cada um dos tumores NEM1 diagnosticados ou apresentando início dos sinais e sintomas na 2ª década, considerando a casuística geral (113 pacientes)

5.4.5 Análise integrada da penetrância dos tumores principais NEM1: casos HC/FMUSP e da Universidade de Oxford.

Outra forma usada para avaliar a penetrância dos tumores NEM1 foi a de associar os resultados obtidos do rastreamento clínico dos 27 casos do grupo 1 que iniciaram seguimento ambulatorial no HCFMUSP na 2ª década de vida com grupo de outros 12 pacientes avaliados nesta mesma faixa etária publicado recentemente ⁽⁴¹⁾.

Isto foi feito com objetivo de avaliar, com um número maior de casos, a penetrância dos principais tumores associados à NEM1 durante a segunda década de vida.

Dentre os 39 casos selecionados (27, HCFMUSP; 12, série de Oxford), um terço deles (33,3%; 13/39) eram somente portadores de mutação germinativa *MEN1*, sem evidência clínica, laboratorial ou radiológica de doença. Os outros 26 casos (21, HCFUSP; 5, série de Oxford), com presença de pelo menos um dos tumores NEM1 principais, determinaram uma penetrância na segunda década de 66,7% (26/39). A penetrância estimada de cada um dos tumores principais NEM1 nas duas primeiras décadas é ilustrada na Figura 14.

	HPT	PET	Insulinoma	Gas	NF-PET	PIT	PRLoma	NF-PIT
Penetrância (%)	48,7 (19/39)	29,4 (10/34)	5,1 (2/39)	0	32,3 (10/31)	40,5 (15/37)	28,9 (11/38)	10,8 (4/37)

* Newey JP, JCEM, 2009

Figura 14: Penetrância dos tumores NEM1 principais em 39 casos jovens nas duas primeiras décadas resultante da análise integrada dos 27 casos deste estudo com o de 12 casos da Universidade de Oxford*

5.4.6 Impacto clínico na 2ª década

Em 44,4% (12/27) dos casos houve indicação de alguma intervenção terapêutica durante a 2ª década de vida. Assim, nove pacientes desta série fizeram tratamento clínico para prolactinoma. Tratamento cirúrgico foi conduzido em seis

pacientes, sendo: um deles devido achado de PETs não funcionantes e HPT sintomático; dois casos por associação de insulinoma e PET não-funcionante; três casos por HPT, sendo dois deles assintomáticos na avaliação inicial e outro que evoluiu com nefrolítiase após diagnóstico de HPT e; cirurgia craniana transfrontal em dois casos com prolactinoma. Além disto, tratamento cirúrgico foi indicado em outros dois casos com HPT que evoluíram com nefrolítiase na 2ª década e em três pacientes com PET não funcionante e tumores maiores de 1 cm que recusaram cirurgia. Vigilância foi definida para nove casos com HPT assintomático nesta faixa etária. Também, vigilância periódica foi conduzida em três casos com microadenomas hipofisários não funcionantes e em três casos com PETs não funcionantes menores que 1 cm.

5.4.7 Primeira década

Três crianças (casos 5/2; 11/2 e 12/2) com idades entre seis e nove anos foram rastreadas para adenomas hipofisários e PETs com RM e todos eles eram normais. Similarmente, tanto o crescimento e desenvolvimento como análise bioquímica e hormonal eram normais. Nenhum deles apresentava quaisquer dos tumores NEM1 principais.

5.4.8 Avaliação psicológica preliminar

Nós submetemos, em uma avaliação preliminar, pais com NEM1 a uma entrevista psicológica direcionada às relações deles com suas crianças e adolescentes com NEM1.

Nesta avaliação preliminar, as características mais marcantes encontradas nas entrevistas com os pais das crianças e adolescentes afetados foram:

- 1) Forte sentimento de culpa em relação à doença dos filhos gerando uma acentuação da ligação afetiva e, por consequência, superproteção. Assim, quase todos não contaram para os filhos sobre o resultado positivo do teste genético, não estabelecendo aos mesmos uma informação adequada para justificativa de exames médicos periódicos. Apesar disto, filhos vinculavam a realização de exames aos problemas de saúde dos seus pais doentes, uma vez que a maioria vivenciou as complicações da doença dos pais e de parentes, incluindo casos de óbito.
- 2) O medo das crianças e adolescentes de terem as mesmas complicações vivenciadas na família era evidente, caracterizado pelo risco potencial de passarem pelas mesmas cirurgias dos seus pais. Também, havia “stress” na realização dos exames, uma vez que os colocava numa posição de doentes numa fase muito precoce da vida. Também, o medo da morte, de conviverem com uma doença crônica e a necessidade de uso continuado de medicações estavam presentes nas crianças e adolescentes.

- 3) Crianças e adolescentes que são assintomáticos não se avaliam como “doentes” e, por isto, demonstraram dificuldade de entenderem, apesar dos medos presentes, a necessidade de realizarem exames periódicos.

Dentro deste contexto de “sentimento de culpa” e do medo de vivenciarem seus problemas físicos nos filhos, pais tendem, inicialmente, a fugir dos exames genéticos. Entretanto, o entendimento de prevenção, diagnóstico e tratamento precoce diminui o sentimento de culpa, traz a possibilidade real de menor grau de sofrimento dos filhos e de melhor qualidade de vida. Esta condição conduz os pais para a realização de exames genéticos dos seus descendentes.

Por outro lado, os filhos querem se apresentar como crianças e adolescentes saudáveis e tendem, inicialmente, a recusar exames médicos. Isto é fortalecido pelo medo que tem destes exames revelarem os mesmos problemas dos seus pais. Apesar disto, a maioria dos exames propostos pôde ser conduzida inicialmente nos jovens, independente da avaliação psicológica.

A partir desta avaliação psicológica inicial, um seguimento continuado foi proposto para estabelecer um aconselhamento genético, uma orientação e entendimento mais amplo da doença para casos com maior dificuldade de aceitação e, portanto, com maior risco de descontinuarem o rastreamento clínico periódico.

6 Discussão

Há 12 anos foi estabelecido o primeiro Consenso Internacional sobre NEM1⁽⁴⁾. Neste Consenso, foi sugerido um programa de rastreamento dos principais tumores endócrinos associados à NEM1 baseado na realização de dosagens bioquímicas e hormonais periódicas, bem como pela realização de exames radiológicos direcionados para o diagnóstico e estadiamento precoce destes tumores⁽⁴⁾ (Tabela 2).

O Consenso sobre NEM1 definiu a idade de início do rastreamento de cada um dos tumores assumindo a idade de apresentação mais jovem até então descrita para cada tipo tumoral (“worst case scenario criteria”). Como exemplo disto, seguindo a descrição de caso mais jovem com insulinoma e com adenoma hipofisário em NEM1 na idade de cinco anos, definiu-se esta idade para o início do rastreamento para estes tumores (Brandi, ML, 2001) (Tabela 2).

Embora a penetrância relacionada à idade tenha sido discutida e apresentada no Consenso (2001), definição e periodicidade dos exames complementares não necessariamente seguiram uma logística baseada em fortes evidências publicadas. Assim, prolactina, IGF1 e RM de hipófise foram indicadas para serem iniciadas aos cinco anos mesmo considerando que a penetrância provável de tumores seria extremamente baixa, uma vez que havia raros relatos de casos com doença nesta faixa etária. Da mesma forma, endoscopia digestiva foi indicada para o rastreamento de tumores carcinóides gástricos a partir dos 20 anos. A penetrância destes tumores em NEM1, entretanto, parece ser condicionada à presença de gastrinomas⁽⁵⁸⁾.

Tomografia computadorizada de tórax foi indicada a cada três anos para investigação ativa de tumores carcinoides típicos e brônquicos, entretanto a penetrância estimada destes tumores é muito baixa aos 40 anos e o risco benefício da realização de tomografias a cada três anos referente ao diagnóstico precoce e à exposição à radiação não foi avaliado. Observa-se que tumores carcinóides típicos foram fortemente associados com o sexo masculino (9:1) e com tabagismo (9:1) ⁽⁵⁹⁾. Assim, a penetrância de tumores carcinóides típicos em mulheres ou mesmo em homens e não tabagistas provavelmente é muito mais baixa que a penetrância geral estimada aos 40 anos de 2%. Poderia ser questionado, assim sendo, se haveria necessidade de realização periódica de TC tórax em mulheres ou homens não tabagistas e já submetidos à timectomia profilática em decorrência do tratamento cirúrgico para HPT na vigilância de possível tecido típico remanescente.

De modo geral, a padronização de um programa de rastreamento clínico eficiente em NEM1 somente será desenvolvida na medida em que houver um conhecimento mais aprimorado da história natural dos tumores endócrinos principais associados à NEM1. Incide, também, o aperfeiçoamento no tratamento bem como o reconhecimento de fatores genéticos moduladores do fenótipo que podem ser fundamentais na modificação da evolução da história natural da doença. Tais avanços podem reforçar o emprego de exames que são reconhecidamente sensíveis tanto para o diagnóstico como para o estadiamento precoce de tumores, culminando em um melhor planejamento do tratamento. Alguns exemplos destes testes seriam: o teste de secretina para gastrinomas, de ecoendoscopia para PETs não funcionantes e de cintilografia com análogos de somatostatina para detecção de metástases.

Após o Consenso, vários avanços foram realizados em NEM1 relacionados com a penetrância dos tumores, prognóstico, sobrevida, história natural e comportamento tumoral. Assim, Verges et al (2002) demonstraram que os adenomas hipofisários na NEM1 são mais agressivos, apresentam-se predominantemente como macroadenomas e tem maior grau de resistência ao tratamento medicamentoso que os adenomas hipofisários esporádicos ⁽²⁵⁾. Recentemente, demonstrou-se que PETs não funcionantes são muito prevalentes em NEM1 e que estes tumores são provavelmente os principais responsáveis pelo aumento da morbi-mortalidade relacionada à NEM1 ⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. Newey PJ et al (2009) descreveram dois casos com PETs não funcionantes na segunda década com indicação cirúrgica sugerindo uma antecipação da investigação destes tumores nesta faixa etária ⁽⁴¹⁾. Mais recentemente, foi demonstrado que a doença óssea e renal no HPT associado à NEM1 é de início precoce, extensa, progressiva e severa ^(56,57).

Grandes avanços vêm ocorrendo em relação ao desenvolvimento de novos tratamentos para tumores neuroendócrinos desde então, como o emprego de drogas-alvo atuando e bloqueando vias intracelulares específicas do tumor envolvidas com a proliferação celular. Exemplos disto são o uso de inibidores da via mTOR como o everolimus e inibidores de receptores de fatores de crescimento do endotélio vascular (VEGFR) e de receptores de fatores de crescimento derivado de plaquetas (PDGFR) como é o caso do sunitinib ⁽⁶⁰⁻⁶²⁾. Terapias com análogos de somatostatina ligados a radioisótopos como o ítrio-90 e o lutécio-177 foram desenvolvidas nestes últimos dez anos ⁽⁶²⁾. Mais recentemente, os primeiros pacientes com HPT associado à NEM1 foram tratados clinicamente por curto período com calcimiméticos evidenciando resultados satisfatórios no controle metabólico e com boa tolerância medicamentosa ⁽⁶³⁻⁶⁵⁾.

Apesar de nosso conhecimento sobre a importância do diagnóstico precoce em MEN1, nós identificamos somente dois estudos que tiveram um enfoque direcionado à avaliação do impacto clínico resultante do diagnóstico de tumores em portadores de mutação germinativa *MEN1* durante as duas primeiras décadas de vida ^(41, 66). O primeiro estudo relatou cinco crianças com MEN1, duas delas com macroadenomas hipofisários nas idades de 14 e 15 anos, que pertenciam a duas famílias com MEN1 previamente identificadas. O primeiro caso apresentou-se com interrupção do crescimento estatural, amenorréia primária e hiperprolactinemia, estabelecendo o diagnóstico de prolactinoma. O segundo caso era assintomático e apresentava níveis séricos de prolactina e de hormônio de crescimento (GH) levemente elevados, sugerindo um macroadenoma hipofisário não-funcionante ou um adenoma secretor de prolactina e GH (níveis séricos de IGF1 não foram reportados). Os outros três adolescentes (13, 14 e 19 anos) tinham insulinoma. Todos eles representavam casos-índices e NEM1 familiar foi reconhecida somente após o rastreamento clínico das suas gerações parentais ⁽⁶⁶⁾.

No segundo estudo, 12 crianças assintomáticas com NEM1 foram rastreadas. Duas delas, com idades de 12 e 14 anos, tinham NF-PETs ⁽⁴¹⁾. O primeiro caso também apresentava um microadenoma hipofisário não funcionante e o segundo caso tinha HPT e microprolactinoma. Além disto, outros três adolescentes tinham HPT e um deles também tinha um microprolactinoma ⁽⁴¹⁾.

Os nossos dados isolados e associados aos achados de Newey et al ⁽⁴¹⁾ sugerem que prolactinomas são, de longe, os tumores hipofisários com maior penetrância na segunda década em NEM1 (28,9%; 11/38) e que adenomas hipofisários não funcionantes são infrequentes (10,8%; 4/37) e, na sua maioria,

representados por microadenomas. Macroadenomas ocorreram somente em casos com prolactinoma. Baseando-se nestes achados – baixa penetrância e predomínio de microadenomas – PITs não funcionantes tem impacto clínico insignificante na 2ª década. Assim, nós recomendamos que RM de hipófise seja inicialmente reservada para crianças e adolescentes que se apresentam com hiperprolactinemia, hipercortisolismo, aumento de GH e de IGF-1 e/ou alterações clínicas manifestas resultantes de hipersecreção hormonal hipofisária, tais como: gigantismo e síndrome de Cushing. RM hipófise, para investigação de adenomas hipofisários não funcionantes, deveria ser iniciada mais tarde ao redor de 15-20 anos para uma primeira avaliação. Verges et al relataram a ocorrência de adenomas hipofisários não funcionantes em 11 pacientes dentre 75 com adenomas hipofisários associados à NEM1 familiar. Todos eles eram macroadenomas e a idade média ao diagnóstico foi de $46, 2 \pm 12$ anos ⁽²⁵⁾. Dentre os 51 casos com NEM1 selecionados deste estudo (grupos 1 e 2), 49 deles se submeteram à RM de hipófise e adenoma hipofisário não funcionante foi diagnosticado em nove deles (16,3%). Ao contrário do reportado por Verges et al, todos os pacientes brasileiros estudados apresentavam microadenomas e, na evolução, até o presente, nenhum deles evoluiu para macroadenomas. Mesmo considerando a casuística geral, onde 104 pacientes realizaram RM hipófise, apenas dois casos apresentavam macroadenoma hipofisário não funcionante que foram diagnosticados no primeiro rastreamento aos 34 e aos 49 anos de idade (1,9%; 2/104). Um deles era caso-índice e a outra, embora não fosse considerada como caso-índice se apresentou como se fosse já que foi encaminhada após ser descoberta sua relação de parentesco com a família onde efeito fundador foi demonstrado ^(7, 27).

A diferença observada no fenótipo descrito por Verges et al. e a deste estudo deve ser considerada e é uma evidência que o fenótipo em NEM1 ainda precisa ser melhor definido. Excesso de rastreamento aumenta o risco de identificação e descrição de incidentalomas hipofisários. Por outro lado, o excesso de casos-índices pode elevar o número de casos diagnosticados mais tardiamente e, por consequência, de macroadenomas. Estas variáveis podem, em parte, explicar diferenças entre casuísticas descritas.

Recentemente, um novo “Guideline” sobre NEM1 foi publicado. Este “Guideline” basicamente manteve os mesmos critérios aplicados pelo Consenso anterior. Assim, as idades de início de rastreamento de cada um dos tumores NEM1 principais foram mantidas, exceto pela antecipação de início dos 20 para 15 anos em tumores carcinoides tímicos e brônquicos e de 20 para 10 anos direcionados para investigação de NF-PETs. Assim, este “Guideline”, baseado no relato de dois casos com NF-PET, antecipou em 10 anos o início de rastreamento deste tumor⁽⁶⁷⁾.

Os dados aqui constatados, envolvendo a análise do maior número de pacientes avaliados para NF-PETs na segunda década, corroboram a sugestão de Newey et al (2009) e do novo “Guideline” (2012) de iniciar a investigação de destes tumores mais precocemente⁽⁴¹⁾. Nós identificamos uma penetrância elevada de NF-PETs na 2ª década (42,1%; 8/19). Além disto, 62,5% dos NF-PETs tinham indicação de tratamento cirúrgico considerando o tamanho do maior nódulo identificado (≥ 1 cm), em acordo com “Guideline” (2012). Apesar do tamanho destes tumores, nenhum dos casos operados apresentava evidência de metástase à distância ou para linfonodos regionais.

Todos os oito pacientes foram diagnosticados com RM ou TC de abdome e ecoendoscopia (exceto um deles). Ecoendoscopia foi útil no reconhecimento de lesões menores (entre 0,5 e 1,1 cm) que não foram encontrados pela RM ou TC, informando sobre a extensão da doença pancreática e propiciando uma antevisão da extensão do tratamento cirúrgico. Além de ser útil na vigilância de pequenos tumores diagnosticados, a ecoendoscopia tem um potencial para ser, no futuro, o melhor exame para o seguimento de NF-PETs submetidos a tratamento medicamentoso. Há várias drogas em estudo para PETs e é possível que tais drogas possam ter lugar no tratamento não somente de PETs avançados como de PETs diagnosticados precocemente ⁽⁶⁰⁻⁶²⁾.

Embora a ecoendoscopia seja considerada o exame mais sensível para o diagnóstico de NF-PETs pequenos, deve-se considerar que há limitação do uso deste método em crianças entre 10-15 anos pelo porte físico das mesmas. Assim, o aparato usado para ecoendoscopia é adequado para avaliação de adultos ou adolescentes. A ecoendoscopia possui, também, uma sensibilidade menor para detecção de tumores localizados na cauda do pâncreas ⁽⁶⁸⁾.

A análise dos nossos dados, resultantes da investigação ativa de NF-PETs (8/19 pacientes), associados aos dados de Newey et al (2/12 pacientes) estimam uma penetrância de 32% na 2ª década e um impacto clínico significativo uma vez que 22,6% (7/31) dos casos avaliados apresentavam NF-PETs com indicação de tratamento cirúrgico. Estes dados integrados indicam que RM de abdome deve ser realizada para avaliação inicial em portadores de mutação germinativa *MEN1* entre 10 e 15 anos. Ecoendoscopia deve ser preferível na propedêutica destes casos entre 15 e 20 anos. Considerando que estes dois métodos de localização se complementam,

RM deve ser realizada também nesta faixa etária (15-20 anos). Casos com NF-PETs < 1 cm deveriam ser avaliados seis meses após este diagnóstico inicial para avaliação de crescimento tumoral. Se tumor é estável, vigilância periódica desta lesão e para possíveis novos tumores podem ser feitas com periodicidade anual como tem sido proposto para NF-PETs em MEN1 independente da idade. Embora os dados aqui apresentados, juntamente com a casuística de Newey et al, sugiram que os NF-PETs sejam já relativamente frequentes na segunda década e uma parcela considerável seja já clinicamente relevante, é necessário que haja uma investigação sistemática e continuada de um maior número de pacientes com NEM1 para definir a real penetrância e o impacto clínico destes tumores nesta faixa etária.

É conhecido que pacientes com NEM1 podem ter uma sobrevida longa quando tratados. Assim, considerando que necessitam ser periodicamente rastreados com exames de imagem, sugere-se que haja uma preferência para o rastreamento em jovens com RM. Esta opção é baseada no fato que trabalhos recentes enfatizam uma maior susceptibilidade para desenvolvimento de tumores em pacientes submetidos frequentemente à radiação ionizante da tomografia ⁽⁵⁰⁻⁵³⁾. Considerando a sobrevida de pacientes com NEM1 e a necessidade de realização de exames de imagem sugeridos pelo Consenso (2001) a cada 3-5 anos, a simples realização de TC tórax a cada três anos para investigação de tumores carcinóides ultrapassaria a quantidade segura de radiação ionizante a que um paciente poderia se submeter durante a vida para não elevar o risco de tumorigênese induzida pela radiação ionizante. Acrescenta-se a isto o fato que estes pacientes já são imbuídos de susceptibilidade genética aumentada para o desenvolvimento de tumores. Apesar disto, o novo

“Guideline” (2012), sugeriu investigação radiológica anual para tumores pancreáticos (TC, RM ou US endoscópico) e para tumores torácicos (TC ou RM) ⁽⁶⁷⁾.

Nesta casuística, a análise dos dados sobre o fenótipo revela que o HPT assintomático é predominante na segunda década. Entretanto, o desenvolvimento precoce de nefrolitíase, ocorreu em um quarto dos pacientes e deve ser considerado como um critério importante para definir o tratamento cirúrgico do HPT nesta faixa etária com ressalva que casos com HPT tratados mais precocemente tem um risco maior de recorrência e, por consequência, de novos tratamentos cirúrgicos futuros.

Os nossos dados indicam a necessidade de se estabelecer uma vigilância direcionada para a presença de sintomas relacionados com prolactinoma e insulinoma, bem como para a presença de nefrolitíase durante a 2ª década, uma vez que estes foram os únicos sintomas identificados nesta faixa etária. Da mesma forma, rastreamento laboratorial periódico para HPT e prolactinoma deve ser conduzido além de glicemias de jejum. Se sintomas sugestivos de insulinoma estiverem presentes, uma investigação ativa para confirmar ou excluir o diagnóstico de insulinoma é procedente.

O rastreamento clínico e gênico de casos jovens sob risco de NEM1 permitiu o reconhecimento de seis portadores de mutação germinativa *MEN1* com ausência completa de penetrância dos tumores principais associados à NEM1 bem como estimar a penetrância destes tumores na segunda década de vida: HPT, 66,7% (16/24); PIT, 54,5% (12/22) e; PET, 42,1% (8/19).

6.1 Tumores hipofisários

Os dados aferidos sugerem que os adenomas hipofisários relevantes clinicamente na segunda década são basicamente representados pelo prolactinoma. Neste contexto, mais da metade dos prolactinomas (55,6%; 5/9) eram macroadenomas. Também, sintomas relacionados ao prolactinoma foram dominantes neste grupo indicando que a vigilância periódica deste tumor em casos portadores de mutação *MEN1* é muito importante nesta faixa etária. Propõem-se, portanto a dosagem anual de prolactina na segunda década e a realização de RM se houver hiperprolactinemia, aumento de IGF-1 e/ou sintomatologia clínica de hipersecreção hipofisária.

O grupo de pacientes na primeira década era muito restrito para afirmar a utilidade da prolactina e da realização de RM nesta faixa etária. Três pacientes com menos de dez anos não tinham prolactinomas ou mesmo adenomas não-funcionantes. Um caso-índice com diagnóstico de macroprolactinoma na segunda década (11 anos), entretanto, tinha sintomas que se iniciaram na primeira década (nove anos). Parece prudente, assim sendo, uma avaliação clínica direcionada para prolactinoma também nesta faixa etária que inclui a investigação de sintomas relacionados à hiperprolactinemia, dosagens periódicas de prolactina, GH e IGF1 bem como avaliação anual do crescimento pôndero-estatural e do desenvolvimento puberal.

Por outro lado, adenomas hipofisários não funcionantes parecem ser clinicamente irrelevantes na segunda década sendo representados pelo achado incidental de microadenomas. Baseando-se na casuística em questão,

macroadenomas não funcionantes são relativamente raros (1,9%; 2/104) e ocorrem na quarta e quinta décadas de vida. Embora haja casuística divergente informando uma prevalência de 100% de macroadenomas em NF-PITs em NEM1, estes tumores foram todos diagnosticados na quarta e quinta décadas ⁽²⁵⁾. Paralelamente, estudo anterior a este havia demonstrado que a idade média ao diagnóstico de NF-PITs era de 45 anos (24-76 anos) ⁽⁶⁹⁾. Assim, nossos dados não suportam a sugestão do Consenso Internacional (2001) e do “Guideline” (2012) de realizar RM de hipófise a cada três anos e com início aos cinco anos para investigação de adenomas não-funcionantes nas duas primeiras décadas. Sugere-se, frente a isso, que uma primeira imagem de RM de hipófise seja realizada na segunda metade da segunda década de vida para avaliação inicial visando o diagnóstico de possíveis microadenomas não funcionantes nesta faixa etária independente de valores de prolactina serem normais, uma vez que foram identificados três pacientes com microadenomas não funcionantes indicando uma penetrância de 13,60% (3/22).

Estudos prospectivos avaliando a probabilidade dos microadenomas evoluírem para macroadenomas são necessários para se definir melhor a periodicidade ideal de realização de RM de hipófise. Nesta casuística, até o presente, nenhum dos pacientes seguidos prospectivamente teve evolução para macroadenoma. Um dos casos jovens com avaliação inicial aos 17 anos negativa para PIT não funcionante apresentou achado de microadenoma não funcionante aos 20 anos de 0,6 cm, sugerindo que a periodicidade de três anos pode ser adequada.

6.2 Tumores neuroendócrinos enteropancreáticos

Os dados pesquisados sugerem que uma vigilância direcionada para a presença de sintomas relacionados ao insulínoma deve ser conduzida na segunda década, uma vez que tais sintomas eram presentes em 18% dos casos sintomáticos (2/11). Propõe-se a realização de glicemia de jejum anual nesta faixa etária ou no momento que houver suspeita de surgimento destes sintomas. Se houver suspeita clínica, uma abordagem laboratorial específica deveria ser conduzida na investigação de insulínoma como é realizada para insulínomas em geral.

Os dados suportam a investigação ativa de PETs não funcionantes na segunda década uma vez que estes tumores se mostraram já com elevada prevalência (50% (8/16) e penetrância nesta faixa etária (42,1% (8/19). Além disto, cinco destes pacientes tinham indicação de tratamento cirúrgico uma vez que os tumores eram maiores que 1 cm. Dois deles por PETs não funcionantes isoladamente e outros dois por associação de PETs não funcionantes associados com insulínoma.

Frente a avaliação de 19 casos com NEM1 jovens juntamente com os dados de 12 casos jovens relatados por Newey et al (2009), percebe-se que PETs não funcionantes apresentam elevada penetrância na segunda década (32,3%; 10/31), sendo clinicamente relevantes e com indicação cirúrgica em uma quinta parte dos casos (22,5%; 7/31).

Os dados apresentados confirmam os da literatura que o US endoscópico é o método mais sensível para o diagnóstico de lesões menores que 1 cm e deveria ser realizado pela primeira vez nos pacientes entre 15-20 anos de idade. Este método não deveria ser usado em crianças mais jovens, a não ser que tenham porte físico

compatível com a de um adulto. Assim, na faixa etária de 10-15 anos preconiza-se a realização de RM abdome. Mais uma vez, a periodicidade da realização destes exames precisa ser definida baseando-se em estudos prospectivos de longa data. Recomendamos evitar a realização de TC de abdome devido à presença de radiação ionizante como já previamente discutido.

6.3 Hiperparatireoidismo

Os dados revelam que, embora o HPT seja predominantemente assintomático na segunda década, 25% dos pacientes apresentam o primeiro episódio de nefrolitíase nesta faixa etária. Recomenda-se, frente a isso, que a dosagem de cálcio e de PTH sejam realizadas anualmente na segunda década de vida, possibilitando o diagnóstico precoce de HPT primário na NEM1. O número limitado de casos avaliados na primeira década não permite avaliar o benefício da realização de dosagens de cálcio e PTH nestes pacientes. Entretanto, uma vez que crianças vão se submeter ao *stress* da coleta de sangue nesta faixa etária para investigação ativa de prolactinoma, sugere-se que sejam realizadas as dosagens de cálcio e de PTH até que se estabeleça realmente o benefício destes exames nesta faixa etária. Ao contrário, em adultos com HPT/NEM1, os benefícios resultantes do rastreamento e do tratamento cirúrgico são bem estabelecidos (4, 5, 57, 70, 71).

Um rastreamento clínico, laboratorial e de imagem deveria ser conduzido periodicamente em casos com NEM1 na segunda década de vida com ênfase na investigação ativa de prolactinomas, PETs não funcionantes, HPT e insulinoma uma

vez que 44% (12/27) dos pacientes tiveram indicação de intervenção clínica e/ou cirúrgica ainda na segunda década de vida resultante do diagnóstico de um ou mais destes tumores acima referidos.

Nós propomos, após a análise criteriosa dos dados obtidos desta casuística agregada à de informações limitadas da literatura, um protocolo de rastreamento clínico direcionado para o diagnóstico e tratamento precoce de crianças e adolescentes com NEM1 (Tabela 12). O protocolo aqui proposto originalmente foi desenvolvido ponderando a associação de vários critérios, a saber: 1) evidências atuais (nossos dados e da literatura) sobre a prevalência e a penetrância estimadas dos diferentes tumores associados a NEM1 na 1ª e 2ª décadas de vida; avaliação do risco-benefício do emprego de exames radiológicos, considerando o risco desnecessário de exposição à radiação para exames com elevada probabilidade de serem negativos ou de baixo impacto clínico; avaliação do impacto psicológico e social sobre as crianças e adolescentes assintomáticos durante realização de exames laboratoriais e radiológicos; avaliação periódica tanto do estado clínico (crescimento e desenvolvimento; sinais e sintomas relacionados) como da avaliação hormonal para tumores neuroendócrinos funcionantes (HPT, prolactinoma e insulinoma) e; avaliação radiológica periódica, baseada na penetrância e no impacto clínico, para tumores neuroendócrinos pancreáticos e hipofisários não funcionantes.

Entende-se que a realização deste protocolo de rastreamento clínico aqui proposto reduz a carga de exames periódicos, aumenta potencialmente a adesão e assegura o diagnóstico e tratamento precoce dos tumores associados a NEM1 em crianças e adolescentes. Como um todo, este estudo acrescentou dados novos sobre a penetrância e a prevalência dos tumores NEM1 principais adicionando informações

na literatura relativas à seleção apropriada dos tumores NEM1 principais a serem sistematicamente investigados durante a 2ª década. Entretanto, a definição da periodicidade ideal de rastreamento destes tumores bem como os tipos de exames hormonais e radiológicos a serem realizados durante a 2ª década somente serão alcançados através de estudos longitudinais englobando um número significativo de crianças e adolescentes portadores de mutação *MEN1* aliado a uma maior compreensão da história natural e modificada destes tumores.

Tabela 12: Protocolo de rastreamento clínico de adolescentes e crianças portadoras de mutação germinativa *MEN1*

Tumores funcionantes	Idade de início (anos)	Testes bioquímicos / hormonais	Periodicidade (anos)*		Exames de imagem
			1ª década	2ª década	
Prolactinoma	5-10	Prolactina, IGF-1, GH	2-3	1-2	RM hipófise**
HPT	5-10	Cálcio ionizado, PTH	2-3	1-2	Nenhum
Insulinoma	5-10	Glicemia, insulina	2-3	1-2	Nenhum
Tumores neuroendócrinos pancreáticos	10-15	Nenhum***		1-2	RM abdome US endoscópico*****
Adenoma hipofisário	15-20	Nenhum****		2-3	RM hipófise

*, Periodicidade é sugerida somente para casos cuja avaliação laboratorial ou radiológica foi normal. Casos com exames alterados devem ser avaliados em intervalos menores a serem estabelecidos caso a caso.

**, Realizar RM hipófise somente se hiperprolactinemia é documentada ou se houver interrupção ou desaceleração do crescimento e desenvolvimento sem causa aparente.

***, cromogranina e polipeptídeo pancreático podem ser dosadas se PET for identificado e tumores funcionantes devem ser excluídos.

****, se um microadenoma é identificado, dosagens basais de hormônios hipofisários deveriam ser realizadas para excluir tumores funcionantes.

*****, RM deve ser usada entre 10 e 15 anos para avaliação de PETs pancreáticos; US endoscópico é preferível entre 15 e 20 anos. Pela menor sensibilidade do US endoscópico para identificação de lesões na cauda pancreática, a avaliação deve ser complementada com RM.

7 Conclusões

Nossos dados, baseados no rastreamento de 27 portadores de mutação germinativa *MEN1*, avaliados na 2ª década de vida, indicam:

- A penetrância (42,1%) e prevalência (50%) de PETs não-funcionantes é elevada na 2ª década.
- PETs não-funcionantes são clinicamente relevantes em adolescentes: um quarto (26,3%; 5/19) dos casos com indicação cirúrgica, baseado no último “Guidelines” (2012) (cirurgia para tumores > 1,0 cm).
- Nós confirmamos a sugestão do “Guidelines” (2012), baseada em relatos em casos (“worst case scenario criteria”), que uma vigilância periódica de PETs não-funcionantes é necessária na 2ª década. Nós usamos como critério a penetrância deste tumor na 2ª década.
- Nós propomos o rastreamento de PETs não-funcionantes com RM a partir dos 10 anos de idade e RM e USG endoscópico após 15 anos, uma vez que estes métodos são complementares.
- Sintomas relacionados ao prolactinoma e insulinoma são predominantes na 2ª década.
- Elevado predomínio de prolactinomas (75%) considerando os adenomas hipofisários diagnosticados na 2ª década, incluindo macroprolactinomas (55,5%), e comorbidades relacionadas ao insulinoma indicam que a vigilância periódica destes tumores é necessária na 2ª década de vida.

- PITs não-funcionantes parecem ser infrequentes (15%) e irrelevantes clinicamente na 2ª década, uma vez que eram microadenomas.
- A penetrância de HPT é elevada (66,7%) e nefrolitíase é uma complicação frequente na 2ª década de vida (25%), justificando a vigilância periódica de HPT nesta faixa etária.

Em resumo, HPT, prolactinomas, insulinomas e NF-PETs representam os tumores relacionados à NEM1 de maior relevância clínica durante a 2ª década de vida. Nossos dados indicam que um rastreamento clínico/hormonal e radiológico ostensivo deve ser conduzido direcionado ao diagnóstico destes tumores em jovens portadores de mutação germinativa *MEN1* durante a 2ª década de vida.

8 Anexos

**Anexo 1: HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

MODELO DE TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

**DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL
LEGAL**

1. NOME:.....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº APTO:

BAIRRO:CIDADE

CEP:TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL.....

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.).....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE :SEXO: M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO.:/...../.....

ENDEREÇO: Nº APTO:

BAIRRO:CIDADE:

CEP:.....TELEFONE: DDD (.....).....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA

Rastreamento clínico de tumores endócrinos em jovens portadores de mutação *MEN1* germinativa: avaliação do impacto clínico em relação aos critérios do consenso internacional de neoplasia endócrina múltipla tipo 1

PESQUISADOR: Delmar Muniz Lourenço Junior

CARGO/FUNÇÃO: Médico/Pesquisador INSCRIÇÃO CONS. REGIONAL Nº 90.206

UNIDADE DO HCFMUSP: Unidade de Endocrinologia Genética (LIM-25); Disciplina de Endocrinologia e Metabologia do Departamento de Clínica Médica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (ambulatório A1MN 8002)

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO	☐	RISCO MÉDIO	☐
RISCO BAIXO	☒	RISCO MAIOR	☐

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 36 meses

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

1 – Desenho do estudo e objetivo(s)

“Essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo, que visa descobrir se a doença que você tem veio de seus pais. Se você tiver herdado, você pode passá-la para seus filhos. Nosso objetivo é saber se outras pessoas da sua família correm o risco de terem a sua doença. Você está sendo convidado para participar de um estudo que irá avaliar quantas pessoas, com a mesma doença que você, tem a forma que pode ser transmitida para os filhos.

2 – Descrição dos procedimentos que serão realizados, com seus propósitos e identificação dos que forem experimentais e não rotineiros;

Uma amostra de seu sangue será colhida no Hospital das Clínicas e será enviada ao laboratório da Unidade de Endocrinologia Genética da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (UEG-FMUSP) para realização da análise genética. Você será informado e receberá o resultado deste exame genético. O seu prontuário médico será revisto e, informações importantes, como resultados de outros exames, serão analisadas. Você será informado sobre os resultados da pesquisa.

3 – Relação dos procedimentos rotineiros e como são realizados – coleta de sangue por punção periférica da veia do antebraço; exames radiológicos;

Uma única vez, você será submetido a uma coleta de sangue no local da veia do antebraço para estudo genético do seu sangue após ter lido, concordado e assinado este termo de consentimento. Rotineiramente, você será orientado a colher exames de sangue e realizar exames de imagem com o objetivo de detectar precocemente tumores. Todos estes exames serão de grande utilidade para a pesquisa clínica. Você será informado sobre os resultados da pesquisa.

4 – Descrição dos desconfortos e riscos esperados nos procedimentos dos itens 2 e 3;

Você pode sentir um desconforto mínimo durante a coleta de sangue. No local da coleta de sangue pode surgir uma mancha roxa, bem como inchaço e em raros casos infecção no local. Os exames de imagem não acarretarão danos a sua saúde, pois serão solicitados coerentemente.

5 – Benefícios para o participante

Esta análise nos auxiliará a entender melhor a sua doença. Como você já está sendo tratado, não há benefício direto para você com o resultado da análise. Por outro lado, a sua análise genética nos permitirá detectar no seu sangue o traço genético que gerou seus problemas de saúde. Isto servirá de modelo para procurarmos se seus parentes herdaram ou não este mesmo traço genético. A probabilidade de encontrarmos este traço genético em você é de 80% segundo o conhecimento atual da medicina. Cada um dos seus parentes mais próximos (irmãos, filhos, um dos seus pais) tem 50% de chance de terem o mesmo traço genético que o seu.

O benefício dessa análise será para:

a) os novos pacientes (seus parentes) que serão diagnosticados como portadores deste traço. Este resultado positivo (presença deste traço genético) informa uma chance muito elevada dos seus parentes desenvolverem os mesmos problemas de saúde que os seus durante o decorrer da vida deles (mais de 90%). É importante informar que todos os seus parentes que tiverem o mesmo traço genético que você serão seguidos periodicamente no ambulatório. O objetivo deste seguimento médico é o de investigar e descobrir o mais cedo possível os mesmos tipos de problemas de saúde que você desenvolveu. Para muitos destes problemas de saúde, quanto mais cedo forem feitos os diagnósticos, maiores serão os recursos de tratamento.

b) os seus parentes, cuja análise genética, foi negativa. Isto significa que estes seus parentes não herdaram o mesmo traço genético que você herdou. A importância disto é muito grande para seus parentes. Este resultado deve ser entendido que eles não herdaram a predisposição para a doença e, por isto, também não serão capazes de transmitir a nenhum dos seus descendentes;

c) para os médicos que terão a oportunidade de entender essa doença melhor. O melhor entendimento desta doença poderá futuramente ajudar no desenvolvimento de melhores tratamentos para seus problemas de saúde e o dos seus parentes.

6 – Relação de procedimentos alternativos que possam ser vantajosos, pelos quais o paciente pode optar;

Não há.

7 – Garantia de acesso:

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr Delmar Muniz Lourenço Junior que pode ser encontrado no endereço:

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Av. Dr. Arnaldo 455 – CEP 01246-903 – Cerqueira César – São Paulo - SP

Unidade de Endocrinologia Genética (LIM 25) – 5º Andar

Telefone/fax: (11) 3061-7252

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br

8 – Você tem a liberdade de retirar o seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição.

09 – Direito de confidencialidade

As informações obtidas do seu exame genético serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente.

10 – Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;

Você terá o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas bem como ao término do estudo.

11 – Despesas e compensações:

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será sanada pelo orçamento da pesquisa.

12 - Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Eu, Delmar Muniz Lourenço Junior, me comprometo a utilizar o seu material coletado (sangue) e seus dados somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo “Avaliação do impacto clínico resultante do desenvolvimento de um programa de rastreamento clínico e gênico direcionado às famílias portadoras de neoplasia endócrina múltipla tipo 1”. Eu discuti com o Dr. Delmar Muniz Lourenço Junior sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concorde voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal Data ____/____/____

Assinatura da testemunha Data ____/____/____

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo Data ____/____/____

9 Referências

1. Erdheim J: Zur normalen und pathologischen Histologie der Glandula Thyreoidea, Parathyreoidea und Hypophysis. *Beitr Pathol Anat* 1903;33:158-263.
2. Castleman B, Towne VW. Case records of the Massachusetts General Hospital weekly clinicopathological exercises: case 39501. *N Engl J Med*. 1953;249:990-3.
3. Wermer P. Genetics aspects of adenomatosis of endocrine glands. *Am J Med*. 1954;16:363-71.
4. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C, Conte-Devolx B, Falchetti A, Gheri RG, Libroia A, Lips CJ, Lombardi G, Mannelli M, Pacini F, Ponder BA, Raue F, Skogseid B, Tamburrano G, Thakker RV, Thompson NW, Tomassetti P, Tonelli F, Wells Jr SA, Marx SJ. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:5658-71.
5. Trump D, Farren B, Wooding C, Pang JT, Besser GM, Buchanan KD, Edwards CR, Heath DA, Jackson CE, Jansen S, Lips K, Monson JP, O'Halloran D, Sampson J, Shalet SM, Wheeler MH, Zink A, Thakker RV. Clinical studies of multiple endocrine neoplasia type 1(MEN1). *QJM*. 1996;89:653-69.
6. Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2010;24:355-370.

7. Lourenço DM Jr. *Neoplasia endócrina múltipla tipo 1: estudo clínico e gênico de uma grande família brasileira* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP); 2001.
8. Lourenço DM Jr, Toledo SP. Neoplasia Endócrina Múltipla Tipo 1. In: Liberman B, Cukiert A editores. *Neuroendocrinologia Clínica e Cirúrgica*. São Paulo: Lemos; 2002. p.577-601.
9. Ezabella MC, Nunes AB, Lourenço DM Jr, Toledo SP. Neoplasias Endócrinas Múltiplas. In: Ferreira CG, Rocha JC, editores. *Oncologia Molecular*. São Paulo: Atheneu; 2004. p. 332-7.
10. Lourenço DM Jr, Toledo RA, Toledo SP, Nunes AB, Ezabella MC, Hayashida CY. Neoplasia Endócrina Múltipla. In: Antonio Carlos Lopes, Vicente Amato Neto editores. Alfredo Halpern (Org.). *Tratado de Clínica Médica*. São Paulo: Roca; 2006. v. 2, p. 3535-48.
11. Chandrasekharappa SC, Guru SC, Manickam P, Olufemi S-E, Collins FS, Emmert-Buck MR, Debelenko LV, Zhuang Z, Lubensky IA, Liotta LA, Crabtree JS, Wang Y, Roe BA, Weisemann J, Boguski MS, Agarwal SK, Kester MB, Kim YS, Heppner C, Dong Q, Spiegel AM, Burns AL, Marx SJ. Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia-type 1. *Science* 1997;276:404-6.
12. Kouvaraki MA, Lee JE, Shapiro SE, Gagel RF, Sherman SI, Sellin RV, Cote GJ, Evans DB. Genotype-phenotype analysis in multiple endocrine neoplasia type 1. *Arch Surg*. 2002;137:641-7.
13. Ellard S, Hattersley AT, Brewer CM, Vaidya B. Detection of an *MEN1* gene mutation depends on clinical features and supports current referral criteria for diagnostic molecular genetic testing. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;62:169-75.

14. Goudet P, Bonithon-Kopp C, Murat A, Ruzniewski P, Niccoli P, Ménégau F, Chabrier G, Borson-Chazot F, Beckers A, Guilhem I, Chabre O, Caron P, Du Boullay H, Verges B and Cardot-Bauters C. Gender-related differences in MEN1 lesion occurrence and diagnosis: a cohort study of 734 cases from the Groupe d'etude des Tumeurs Endocrines. *Eur J Endocrinol*. 2011;165:259-74.
15. Thomas-Marques L, Murat A, Delemer B, Penfornis A, Cardot-Bauters C, Baudin E, Niccoli-Sire P, Levoir D, Choplin Hdu B, Chabre O, Jovenin N, Cadiot G. Groupe des Tumeurs Endocrines (GTE). Prospective endoscopic ultrasonographic evaluation of the frequency of nonfunctioning pancreaticoduodenal endocrine tumors in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:266-73.
16. Kouvaraki MA, Shapiro SE, Cote GJ, Lee JE, Yao JC, Waguespack SG, Gagel RF, Evans DB, Perrier ND. Management of pancreatic endocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1. *World J Surg*. 2006;30:643-53.
17. Triponez F, Dosseh D, Goudet P, Cougard P, Bauters C, Murat A, Cadiot G, Niccoli-Sire P, Chayvialle JA, Calender A, Proye CA. Epidemiology data on 108 MEN 1 patients from the GTE with isolated nonfunctioning tumors of the pancreas. *Ann Surg*. 2006;243:265-72.
18. Schussheim DH; Skarulis MC; Agarwal SK; Simonds WF; Burns AL; Spiegel AM; Marx SJ. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1: new clinical and basic finding. *Trends Endocrinol Metab*. 2001;12:173-8.
19. Dean PG, van Heerden JA, Farley DR, Thompson GB, Grant CS, Harmsen WS, Ilstrup DM. Are patients with multiple endocrine neoplasia type 1 prone to premature death? *World J Surg*. 2000;24:1437-41.

20. Geedink EA, Van der Lijdt RB, Lips CJ. Do patients with multiple endocrine neoplasia syndrome type 1 benefit from periodical screening? *Eur J Endocrinol*. 2003;149:577-82.
21. Doherty GM, Osmon JA, Frisella MM, Lairmore TC, Wells SA Jr, Norton JA. Lethality of multiple endocrine neoplasia type 1. *World J Surg*. 1998;22:581-6.
22. Goudet P, Murat A, Biquet C, Cardot-Bauters C, Costa A, Ruzsniowski P, Niccoli P, Ménégau F, Chabrier G, Borson-Chazot F, Tabarin A, Bouchard P, Delemer B, Beckers A, Bonithon-Kopp C. A GTE (Groupe d'Etude des Tumeurs Endocrines) cohort study among 758 patients. *World J Surg*. 2010;34:249-55.
23. Pieterman CRC, Vriens MR, Dreijerink KMA, Van der Lijdt RB, Valk GD. Care for patients with multiple endocrine neoplasia type 1: the current evidence base. *Fam Cancer*. 2011;10:157-71.
24. Norton JA, Venzon DJ, Bernal MJ, Alexander HR, Fraker DL, Libutti SK, Marx SJ, Gibril F, Jensen RT. Prospective study of surgery for primary hyperparathyroidism (HPT) in multiple endocrine neoplasia type 1 and Zollinger-Ellison syndrome: long-term outcome of a more virulent form of HPT. *Ann Surg*. 2008;247:501-10.
25. Verges 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*. 2002;87:457-65.
26. Lourenço DM Jr, Toledo RA, Coutinho FL, Margarido LC, Siqueira SA, dos Santos MA, Montenegro FL, Machado MC, Toledo SP. The impact of clinical and genetic screenings on the management of the multiple endocrine neoplasia type 1. *Clinics (São Paulo)*. 2007;62:465-76.

27. Lourenço DM Jr, Toledo RA, Mackowiak II, Coutinho FL, Cavalcanti MG, Correia-Deur JE, Montenegro F, Siqueira SA, Margarido LC, Machado MC, Toledo SP. Multiple endocrine neoplasia type 1 in Brazil: *MEN1* founding mutation, clinical features and bone mineral density profile. *Eur J Endocrinol*. 2008;159:259-74.
28. Lévy-Bohbot N, Merle C, Goudet P, Delemer B, Calender A, Jolly D, Thiéfin G, Cadiot G, Groupe des Tumeurs Endocrines. Prevalence, characteristics and prognosis of MEN1-associated glucagonomas, VIPomas, and somatostinomas . Study from GTE (Grupe d'Etude des Tumeurs Endocrines) registry. *Gastroenterol Clin Biol*. 2004;28:1075-81.
29. Lemmens I, Van de Ven WJ, Kas K, Zhang CX, Giraud S, Wautout V, Buisson N, De Witte K, Salandre J, Lenoir G, Pugeat M, Calender A, Parente F, Quincey D, Gaudray P, De Wit MJ, Lips CJ, Hoppener JW, Khodaei S, Grant AL, Weber G, Kytola S, Teh BT, Farnebo F, Phelan C, Hayward N, Larsson C, Pannet AA, Forbes SA, Bassett JH, Thakker RV et al. Identification of the multiple endocrine neoplasia type 1 (*MEN1*) gene. *Hum Mol Genet*. 1997;6:1177-83.
30. Agarwal SK, Kester MB, Debelenko LV, Heppner C, Emmert-Buck MR, Skarulis MC, Doppman JL, Kim YS, Lubensky IA, Zhuang Z, Green JS, Guru SC, Manickam P, Olufemi SE, Liotta LA, Chandrasekharappa SC, Collins FS, Spiegel AM, Burns AL, Marx SJ. Germline mutations of the *MEN1* gene in familial Multiple Endocrine Neoplasia type 1 and related states. *Hum Mol Genet*. 1997;6:1169-75.
31. Lemos MC, Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): analysis of 1336 mutations reported in the first decade following identification of the gene. *Hum Mutat*. 2008;29:22-32.
32. Toledo RA, Lourenço DM Jr, Coutinho FL, Quedas E, Mackowiack I, Machado MC, Montenegro F, Cunha-Neto MB, Liberman B, Pereira MA, Correa PH,

- Toledo SP. Novel MEN1 germline mutations in Brazilian families with multiple endocrine neoplasia type 1. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;67:377-84.
33. Newey PJ, Thakker RV. Role of endocrine neoplasia syndrome type 1 (MEN1) Mutational analysis in clinical practice *Endocrine Practice* 2011 17 8-17.
34. Thakker RV, Bouloux P, Wooding C, Chotai K, Broad PM, Spurr NK, Besser GM, O'Riordan JL. Association of parathyroid tumors in multiple endocrine neoplasia type 1 with loss of alleles on chromosome 11. *N Engl J Med*. 1989;321:218-24.
35. Larsson C, Skogseid B, Oberg K, Nakamura Y, Nordenskjöld M. Multiple endocrine neoplasia type 1 gene maps to chromosome 11 and is lost in insulinoma. *Nature*. 1988;332:85-7.
36. Waldmann J, Fendrich V, Habbe N, Bartsch DK, Slater EP, Kann PH, Rothmund M, Langer P. Screening of patients with multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): a critical analysis of its value. *World J Surg*. 2009;33:1208-18.
37. Stratakis CA, Schussheim DH, Freedman SM, Keil MF, Pack SD, Agarwal SK, Skarulis MC, Weil RJ, Lubensky IA, Zhuang Z, Oldfield EH, Marx SJ. Pituitary Macroadenoma in a 5-year-old: an early expression of multiple endocrine neoplasia type 1. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:4776-80.
38. Bassett JH, Forbes SA, Pannett AA, Lloyd SE, Christie PT, Wooding C, Harding B, Besser GM, Edwards CR, Monson JP, Sampson J, Wass JA, Wheeler MH, Thakker RV. Characterization of mutations in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Am J Hum Genet*. 1998;62:232-44.
39. Fabbri HC, Mello MP, Soardi FC, Esquiaveto-Aun AM, Oliveira DM, Denardi FC, Moura-Neto A, Garmes HM, Baptista MT, Matos PS, Lemos-Marini SH,

- D'Souza-Li LF, Guerra-Júnior G. Long-term follow-up of an 8-year-old boy with insulinoma as the first manifestation of a familial form of multiple endocrine neoplasia type 1. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2010;54:754-60.
40. Kontogeorgos G, Kapranos N, Tzavara I, Thalassinou N, Rologis D. Monosomy of chromosome 11 in pituitary adenoma in a patient with familial form of multiple endocrine neoplasia type 1. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001;54:117-20.
41. Newey PJ, Jeyabalan J, Walls GV, Christie PT, Gleeson FV, Gould S, Johnson PR, Phillips RR, Ryan FJ, Shine B, Bowl MR, Thakker RV. Asymptomatic Children with multiple endocrine neoplasia type 1 mutations may harbor nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:3640-6.
42. Hao W, Skarulis MC, Simonds WF, Weinstein LS, Agarwal SK, Mateo C, James-Newton L, Hobbs GR, Gibril F, Jensen RT & Marx SJ. Multiple endocrine neoplasia type 1 variant with frequent prolactinoma and rare gastrinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:3776-84.
43. Camera L, Paoletta S, Mollica C, Milone F, Napolitano V, De Luca L, Faggiano A, Colao A, Salvatore M. Screening of pancreaticoduodenal endocrine tumors in patients with MEN1: multidetector-row computed tomography VS. endoscopic ultrasound. *Radiol Med.* 2011;116:595-606.
44. Vierimaa O, Georgitsi M, Lehtonen R, Vahteristo P, Kokko A, Raitila A, Tuppurainen K, Ebeling TM, Salmela PI, Paschke R, Gündogdu S, De Menis E, Mäkinen MJ, Launonen V, Karhu A, Aaltonen LA. Pituitary adenoma predisposition caused by germline mutations in the *AIP* gene. *Science.* 2006;312:1228-30.

45. Pipeleers-Marichal M, Somers G, Willems G, Foulis A, Imrie C, Bishop AE, Polak JM, Häcki WH, Stamm B, Heitz PU, Klöppel G. Gastrinomas in the duodenums of patients with multiple endocrine neoplasia type 1 and the Zollinger-Ellison syndrome. *N Engl J Med*. 1990;322:723-7.
46. Lowney JK, Frisella MM, Laimore TC, Doherty GM. Pancreatic islet cell tumor metastases in multiple endocrine neoplasia type 1: correlation with primary tumor size. *Surgery*. 1998;124:1043-48.
47. Laimore TC, Chen VY, DeBenedetti MK, Gillanders WE, Norton JA, Doherty GM. Duodenopancreatic resections in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Ann of Surg*. 2000;231:909-18.
48. Hausman MS Jr, Thompson NW, Gauger PG, Doherty GM. The surgical management of MEN-1 pancreatoduodenal neuroendocrine disease. *Surgery*. 2004;136:1205-11.
49. Laimore TC, Piersall LD, DeBenedetti MK, Dilley WG, Mutch MG, Whelan AJ, Zehnbauer B. Clinical genetic testing and early surgical intervention in patients with multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *Ann Surg*. 2004;239:637-47.
50. Johnston LB, Chew SL, Trainer PJ, Reznick R, Grossman AB, Besser GM, Monson JP, Savage MO. Screening children at risk of developing inherited endocrine neoplasia syndromes. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000;52:127-36.
51. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography – An increasing source of radiation exposure *N Engl J Med*. 2007;357:2227-84.
52. Mitelman F. Database of Chromosome Aberrations and Gene Fusions in Cancer Mitelman F, Johansson B and Mertens F editors. 2013; Available from: <http://cgap.nci.nih.gov/Chromosomes/Mitelman>.

-
53. Smith-Bindman R, Lipson J, Marcus R, Kim KP, Mahesh M, Gould R, Berrington de González A, Miglioretti DL. Radiation dose associated with common computed tomography examinations and the associated lifetime attributable risk of cancer. *Arch Intern Med*. 2009;169:2078-86.
54. Brenner DJ, Doll R, Goodhead DT, Hall EJ, Land CE, Little JB, Lubin JH, Preston DL, Preston RJ, Puskin JS, Ron E, Sachs RK, Samet JM, Setlow RB, Zaider M. Cancer risks attributable to low doses of ionizing radiation: assessing what we really know *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100 13761-6.
55. Coutinho FL, Lourenço DM Jr, Toledo RA, Montenegro FL, Correia-Deur JE, Toledo SP. Bone mineral density analysis in patients with primary hyperparathyroidism associated with multiple endocrine neoplasia type 1 after total parathyroidectomy *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;72:462-8.
56. Lourenço DM Jr, Coutinho FL, Toledo RA, Montenegro FL, Correia-Deur JE, Toledo SP. 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* 2010;25:2382-91.
57. Lourenço DM Jr, Coutinho FL, Toledo RA, Gonçalves TD, Montenegro FL, Toledo SP. Biochemical, bone and renal patterns in multiple endocrine neoplasia type 1-associated hyperparathyroidism. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012;67: 99-108.
58. Berna MJ, Annibale B, Marignani M, Luong TV, Corleto V, Pace A, Ito T, Liewehr D, Venzon DJ, Delle Fave G, Bordi C, Jensen RT. A prospective study of gastric carcinoids and enterochromaffin-like cell changes in multiple endocrine neoplasia type 1 and Zollinger-Ellison syndrome: identification of risk factors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:1582-91.
59. Goudet P, Murat A, Cardot-Bauters C, Emy P, Baudin E, du Boullay Choplin H, Chapuis Y, Kraimps JL, Sadoul JL, Tabarin A, Vergès B, Carnaille B, Niccoli-Sire P, Costa A, Calender A; GTE network (Groupe des Tumeurs Endocrines).

- Thymic neuroendocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1: a comparative study on 21 cases among a series of 761 MEN1 from the GTE (Groupe des Tumeurs Endocrines). *World J Surg.* 2009;33:1197-207.
60. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, Bang YJ, Borbath I, Lombard-Bohas C, Valle J, Metrakos P, Smith D, Vinik A, Chen JS, Hörsch D, Hammel P, Wiedenmann B, Van Cutsem E, Patyna S, Lu DR, Blanckmeister C, Chao R, Ruzsniewski P. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl Med.* 2011;364:501-513.
61. Yao JC, Shah MH, Ito T, Bohas CL, Wolin EM, Van Cutsem E, Hobday TJ, Okusaka T, Capdevila J, de Vries EG, Tomassetti P, Pavel ME, Hoosen S, Haas T, Lincy J, Lebwohl D, Öberg K; RAD001 in Advanced Neuroendocrine Tumors, Third Trial (RADIANT-3) Study Group. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl Med.* 2011;364:514-23.
62. Faivre S, Sablin MP, Dreyer C, Raymond E. Novel anticancer agents in clinical trials for well-differentiated neuroendocrine tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2010;39:811-26.
63. Falchetti A, Cilotti A, Vaggelli L, Masi L, Amedei A, Cioppi F, Tonelli F, Brandi ML. A patient with MEN1-associated hyperparathyroidism, responsive to cinacalcet. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2008;4:351-7.
64. Moyes VJ, Monson JP, Chew SL, Akker SA. Clinical Use of Cinacalcet in MEN1 Hyperparathyroidism. *Int J Endocrinol.* 2010;906163.
65. Rothe HM, Liangos O, Biggar P, Petermann A, Ketteler M. Cinacalcet treatment of primary hyperparathyroidism. *Int J Endocrinol.* 2011;415719.
66. Oiwa A, Sakurai A, Sato Y, Sakuma T, Yamashita K, Katai M, Aizawa T, Hashizume K. Pituitary adenomas in adolescent patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Endocr J.* 2002;49:635-40.

-
67. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, Bilezikian J, Dralle H, Ebeling PR, Melmed S, Sakurai A, Tonelli F, Brandi ML; Endocrine Society. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:2990-3011.
68. Barbe C, Murat A, Dupas B, Ruzsniowski P, Tabarin A, Vullierme MP, Penfornis A, Rohmer V, Baudin E, Le Rhun M, Gaye D, Marcus C, Cadiot G; Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines (GTE). Magnetic resonance imaging versus endoscopic ultrasonography for the detection of pancreatic tumours in multiple endocrine neoplasia type 1. *Dig Liver Dis.* 2012;44:228-34.
69. O'Brien T, O'Riordan DS, Gharib H, Scheithauer BW, Ebersold MJ, van Heerden JA. Results of Treatment of Pituitary Disease in Multiple Endocrine Neoplasia, Type I. *Neurosurgery.* 1996;39:273-8.
70. Montenegro FL, Lourenço DM Jr, Tavares MR, Arap SS, Nascimento CP Jr, Massoni Neto LM, D'Alessandro A, Toledo RA, Coutinho FL, Brandão LG, de Brito e Silva Filho G, Cordeiro AC, Toledo SP. Total parathyroidectomy in large cohort of cases with hyperparathyroidism with multiple endocrine neoplasia type 1: experience from a single academic center. *Clinics (Sao Paulo).* 2012;67:131-9.
71. Coutinho FL, Lourenco DM Jr, Toledo RA, Montenegro FL, Toledo SP. Post-surgical follow-up of primary hyperparathyroidism associated with multiple endocrine neoplasia type 1 *Clinics (Sao Paulo).* 2012;67:169-72.