FLÁVIA LIMA COUTINHO

**Avaliação da densidade mineral óssea em pacientes
com hiperparatireoidismo primário hereditário
associado à neoplasia endócrina múltipla tipo 1,
antes e após paratireoidectomia**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Mestre em Ciências

Área de concentração: Endocrinologia

Orientador: Prof. Dr. Sérgio Pereira de Almeida Toledo

São Paulo

2008

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Coutinho, Flávia Lima

Avaliação da densidade mineral óssea em pacientes com hiperparatireoidismo primário hereditário associado à neoplasia endócrina múltipla tipo 1, antes e após paratireoidectomia / Flávia Lima Coutinho. -- São Paulo, 2008.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Departamento de Clínica Médica.

Área de concentração: Endocrinologia.

Orientador: Sérgio Pereira de Almeida Toledo.

Descritores: 1.Densidade óssea 2.Hiperparatireoidismo primário 3.Neoplasia endócrina múltipla tipo 1 4.Paratireoidectomia

USP/FM/SBD-422/08

Dedicatória

Aos meus amados:

pais, José Fernando e Maria das Graças, que sempre me incentivaram em todos os momentos da minha vida e pelo apoio aos meus estudos;

avós, Francisco e Judith, que sempre foram meus exemplos de força e determinação;

irmãos, Fábio e Fernando, que são eterna fonte de amor e amizade que renova a minha energia; e

namorado Thiago, que sempre esteve ao meu lado, durante todo o período do estudo, comemorando os momentos de conquista e dando força naqueles momentos difíceis que, as vezes, pensamos em desistir.

Dedico a vocês mais esta conquista na minha vida. Apesar dos vários momentos que estive ausente, sei que vocês sempre estiveram comigo pensando: valerá a pena.

Agradecimentos

A DEUS, que sempre me iluminou e esteve comigo, em todos os momentos, me proporcionando saúde e determinação para aprender.

Ao Prof. Dr. Sérgio Pereira de Almeida Toledo, meu orientador, pela oportunidade, confiança e dedicação na orientação desta dissertação.

Ao Dr Delmar Muniz Lourenço Júnior, que foi fundamental na realização deste estudo, ao compartilhar seu conhecimento de vários anos de estudo dentro desta complexa e fascinante área clínica, envolvendo a NEM1, e por toda ajuda ao longo do estudo.

Ao Rodrigo Toledo, por toda dedicação na realização dos diagnósticos gênicos, por compartilhar conhecimentos de Biologia Molecular e também, contribuir com constantes sugestões e “doses” de otimismo.

Ao cirurgião de cabeça e pescoço, Dr Fabio Luís Menezes Montenegro, e sua equipe, na realização das cirurgias.

À Dra Joya Emilie Correia-Deur, pela fundamental contribuição na análise estatística, pela amizade e sugestões.

À Maria das Graças Cavalcanti, pela dedicação constante ao bem estar dos pacientes, contribuição na organização dos ambulatórios e agendamento de exames.

À amiga, Michelle Patrocínio Rocha, pela eterna amizade, carinho e convivência ao longo desses anos.

À todos os funcionários e alunos da Unidade de Endocrinologia Genética/ LIM-25, Eliete, Geni, Elisângela, Viviane, Michele e Juliana pela amizade e toda ajuda.

Aos funcionários do INRAD, em especial à Sra Edith na realização dos exames de densitometria óssea.

À todos pacientes, que participaram deste estudo, pela confiança e disponibilidade.

À Prof. Dra. Berenice Bilharinho de Mendonça, pelo inestimável apoio para realização deste projeto.

Aos funcionários da Endocrinologia, Rubens, Márcia, Maria Aparecida e Rosana, pelo apoio.

À Maria Beatriz Dias Seiffert de Assis, pela revisão ortográfica e de inglês.

Ao Josué Moreira de Souza, do Serviço de Documentação Científica da FMUSP, pela formatação desta tese.

À CNPq-CAPES pelo apoio financeiro.

Normalização adotada

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro Cunha, Maria Júlia de A.L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2a ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos e dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas e símbolos

Lista de Tabelas

Lista de Figuras

Resumo

Summary

1. INTRODUÇÃO	1
1.1 Hiperparatireoidismo primário.....	2
1.2 Neoplasia endocrina múltipla tipo 1	4
1.2.1 Definição e prevalência	4
1.2.2 Aspectos moleculares da NEM1.....	5
1.2.3 Funções da proteína MENIN	6
1.2.4 Manifestações clínicas da NEM1.....	7
1.2.4.1 Tumores neuroendócrinos	
gastroenteropancreáticos	7
1.2.4.2 Tumores hipofisários	8
1.3 Hiperparatireoidismo primário.....	10
1.3.1 Tratamento do hiperparatireoidismo primário.....	11
1.4 Hiperparatireoidismo e osso	14
1.4.1 Anatomia e fisiologia óssea	14
1.4.2 O esqueleto no HPT	18
1.4.3 Histomorfometria do osso no HPT.....	20
1.4.4 DMO no HPT esporádico e no HPT/NEM1	20
2. OBJETIVOS	24
3. MÉTODOS	26
3.1 Pacientes.....	27
3.1.1 Grupo A.....	27
3.1.1.1 Critérios de inclusão do grupo A.....	27
3.1.1.2 Caracterização clínica do grupo A.....	28
3.1.1.3 Caracterização gênica do grupo A.....	28

3.1.2	Grupo B	33
3.1.3	Critérios de inclusão	34
3.1.4	Critérios de exclusão do grupo B.....	34
3.2	Procedimentos.....	36
3.2.1	Avaliação clínica.....	36
3.2.2	Avaliação bioquímica e hormonal.....	37
3.2.3	Procedimento cirúrgico.....	39
3.2.4	Seguimento clínico pós- cirúrgico.....	40
3.2.5	Densitometria Mineral Óssea	41
3.3	Análise estatística.....	43
4.	RESULTADOS.....	44
4.1	Resultados do grupo A	45
4.1.1	Padrão clínico, bioquímico e hormonal do grupo A	45
4.1.2	Padrão densitométrico do grupo A	48
4.1.3	Padrão bioquímico, hormonal e densitométrico do grupo A, estratificado por idade.....	50
4.1.4	Padrão bioquímico, hormonal e densitométrico do grupo A, estratificado por sexo.....	51
4.1.5	Padrão bioquímico, hormonal e densitométrico do grupo A, estratificado por tempo de doença: correlações	53
4.1.6	Análise do padrão densitométrico do grupo A, segundo a associação com prolactinoma	55
4.1.7	Análise do padrão densitométrico do grupo A, segundo a associação com menopausa	55
4.2	Resultados do grupo B	55
4.2.1	Análise do padrão clínico, bioquímico e hormonal do grupo B.....	55
4.2.2	Resultados cirúrgicos	57
4.2.3	Evolução da bioquímica e hormonal após PTx	57
4.2.4	Análise do padrão densitométrico do grupo B:.....	63

4.2.5	Densidade mineral óssea de pacientes com HPT/NEM1 antes e após a cirurgia (~15 meses)	65
4.2.6	Densidade mineral óssea pré e pós-cirurgia, estratificada por sexo	69
6.	DISCUSSÃO	70
7.	CONCLUSÕES	83
8.	ANEXOS.....	85
9.	REFERÊNCIAS	94

Lista de Abreviaturas

1,25 (OH) ₂ D	1,25 dihidroxi-vitamina D
25 (OH) D	25 hidroxivitamina D
HPT	Hiperparatireoidismo primário
PTH	Paratormônio
NEM1	Neoplasia endócrina múltipla tipo 1
NEM2	Neoplasia endócrina múltipla tipo 2
NEM1-F	Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 1 familiar
PETs	Tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos
HPT/NEM1	Hiperparatireoidismo associado à NEM1
DMO	Densidade mineral óssea
CTX	Interligadores carboxiterminais
IL	Interleucinas
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
1/3 RD	Terço proximal do rádio distal
HC-FMUSP	Hospital das Clínicas - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Ca	Cálcio total
P	Fósforo
Mg	Magnésio
CA U	Cálcio total urinário
ICMA	Imunoquimioluminométrico
IRMA	Imunoradiométrico
EUA	Estados Unidos da América

INRAD	Instituto de Radiologia
OMS	Organização Mundial da Saúde
DP	Desvio Padrão
et al.	e outros

Lista de Símbolos

%	porcentagem
/	por
<	menor que
=	igual
>	maior que
±	mais ou menos
dL	decilitro
g	grama
cm ²	centímetro quadrado
mg	miligrama
mg/dL	miligrama por decilitro
mL	mililitro
ng	nanograma
ng/mL	nanograma por mililitro
pg/mL	picograma por mililitro

Lista de Tabelas

Tabela 1-	Parâmetros clínicos e bioquímicos de pacientes com HPT/NEM1	47
Tabela 2-	Prevalência de osteoporose e osteopenia em casos com NEM1 (n=36), em relação ao número de sítios ósseos afetados	48
Tabela 3-	Prevalência de osteoporose e osteopenia em casos com HPT/NEM1, segundo os sítios ósseos afetados	49
Tabela 4-	Parâmetros densitométricos dos pacientes do grupo A (média±desvio padrão)	50
Tabela 5-	Parâmetros bioquímicos e densitométricos do grupo A, estratificado por sexo.....	52
Tabela 6-	Parâmetros bioquímicos e densitométricos do grupo A, estratificado por tempo de doença.....	54
Tabela 7-	Parâmetros clínicos e bioquímicos do grupo B antes da paratireoidectomia total seguida de auto-implante.....	56
Tabela 8-	Perfil bioquímico e hormonal de 16 casos com HPT/NEM1 antes e 12 meses após cirurgia	58
Tabela 9-	Densidade mineral óssea da coluna lombar, fêmur e 1/3 rádio distal de 16 pacientes com HPT/NEM1 antes do tratamento cirúrgico	64
Tabela 10-	Parâmetros densitométricos da coluna lombar (região L1-L4) de 16 casos HPT/NEM1, antes e após paratireoidectomia.....	65
Tabela 11-	Parâmetros densitométricos do colo do fêmur de 16 casos HPT/NEM1, antes e após paratireoidectomia.....	66
Tabela 12-	Parâmetros densitométricos do fêmur total em 16 pacientes HPT/NEM1, antes e após paratireoidectomia.....	66
Tabela 13-	Parâmetros densitométricos do terço proximal do rádio distal em 16 pacientes com HPT/NEM1, antes e após paratireoidectomia	66
Tabela 1S-	Parâmetros clínicos e bioquímicos dos pacientes com HPT/NEM1 (Grupo A).....	86

Tabela 1S (complemento)- Parâmetros clínicos dos pacientes com HPT/NEM1	87
Tabela 2S- Parâmetros da densitometria óssea dos pacientes com HPT/NEM1 (grupo A).....	88
Table 3S- Valores da densidade mineral óssea de 16 pacientes (grupo B) antes e após paratireoidectomia na coluna lombar (A), colo do fêmur (B) e 1/3 rádio distal (C).....	89
Tabela 4S- Parâmetros bioquímicos dos pacientes do grupo B imediatamente antes do tratamento cirúrgico (paratireoidectomia).....	91
Tabela 5S- Parâmetros bioquímicos dos pacientes do grupo B 12 meses após paratireoidectomia.....	91
Tabela 6S- Caracterização clínica dos 36 pacientes com HPT/NEM1 estudados	92
Tabela 7S- Parâmetros densitométricos do rádio total em 16 casos com HPT/NEM1, antes e após paratireoidectomia	93
Tabela 8S- Parâmetros densitométricos do rádio ultra-distal em 16 casos com HPT/NEM1, antes e após paratireoidectomia	93
Tabela 9S- Parâmetros densitométricos do rádio médio distal em 16 casos com HPT/NEM1, antes e após paratireoidectomia.....	93

Lista de Figuras

Figura 1:	Seqüenciamento automático do gene <i>MEN1</i> de casos NEM1 da família 1. Foram encontradas alterações em heterozigose no padrão do seqüenciamento do gene <i>MEN1</i> no éxon 2.	29
Figura 2:	Seqüenciamento automático do gene <i>MEN1</i> de casos NEM1 da família 2. Foram encontradas alterações em heterozigose no padrão do seqüenciamento do gene <i>MEN1</i> no éxon 2.	29
Figura 3:	Seqüenciamento automático do gene <i>MEN1</i> de casos NEM1 da família 3. Foram encontradas alterações em heterozigose no padrão do seqüenciamento do gene <i>MEN1</i> no éxon 7.	30
Figura 4:	Seqüenciamento automático do gene <i>MEN1</i> de casos NEM1 da família 4. Foram encontradas alterações em heterozigose no padrão do seqüenciamento do gene <i>MEN1</i> no éxon 9.	30
Figura 5:	Seqüenciamento automático do gene <i>MEN1</i> de casos NEM1 da família 5. Foram encontradas alterações em heterozigose no padrão do seqüenciamento do gene <i>MEN1</i> no éxon 2.	31
Figura 6:	Seqüenciamento automático do gene <i>MEN1</i> de casos NEM1 da família 6. Foram encontradas alterações em heterozigose no padrão do seqüenciamento do gene <i>MEN1</i> , uma grande deleção no éxon 2.....	31
Figura 7:	Seqüenciamento automático do gene <i>MEN1</i> de casos NEM1 da família 7. Foram encontradas alterações em heterozigose no padrão do seqüenciamento do gene <i>MEN1</i> no éxon 2.	32
Figura 8:	Seqüenciamento automático do gene <i>MEN1</i> de casos NEM1 da família 8. Foram encontradas alterações em heterozigose no padrão do seqüenciamento do gene <i>MEN1</i> no éxon 10.	32
Figura 9:	Esquema das proteínas menin transcritas pelas mutações <i>MEN1</i> de quadro de leitura, identificadas nas famílias (1,3,5,7) deste estudo.....	33
Figura 10:	Esquema das proteínas menin transcrita por mutações pontuais de famílias (2,4) estudadas neste estudo.....	33
Figura 11:	Valores (média e DP) de PTH sérico antes e 12 meses após paratireoidectomia	59

Figura 12: Valores (média e DP) de cálcio total sérico antes e 12 meses após paratireoidectomia.....	59
Figura 13: Valores (média e DP) de fósforo sérico antes e 12 meses após paratireoidectomia.....	60
Figura 14: Valores (média e DP) de cálcio urinário de 24 h antes e 12 meses após paratireoidectomia	60
Figura 15: Valores (média e DP) de 25-hidroxivitamina D antes e 12 meses após paratireoidectomia	61
Figura 16: Valores (média e DP) de osteocalcina antes e 12 meses após paratireoidectomia.....	61
Figura 17: Valores (média e DP) de CTX antes e 12 meses após paratireoidectomia	62
Figura 18: Valores (média e DP) de fosfatase alcalina antes e 12 meses após paratireoidectomia.....	62
Figura 19: Valores da densidade mineral óssea (g/cm^2) antes e 15 meses após paratireoidectomia total, nos 3 sítios ósseos analisados em 16 pacientes com HPT/NEM1	67
Figura 20: Valores do índice T antes e 15 meses após paratireoidectomia total, nos 3 sítios ósseos analisados em 16 pacientes com HPT/NEM1	68
Figura 21: Valores do índice Z antes e 15 meses após paratireoidectomia total, nos 3 sítios ósseos analisados em 16 pacientes com HPT/NEM1	68

Resumo

Coutinho FL. *Avaliação da densidade mineral óssea em pacientes com hiperparatireoidismo primário hereditário associado à neoplasia endócrina múltipla tipo 1, antes e após paratireoidectomia* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2008. 105p.

INTRODUÇÃO: Hiperparatireoidismo primário (HPT) é uma doença endócrina relativamente comum, caracterizada por hipercalcemia associada a concentrações de PTH elevadas ou inapropriadamente normais. A maioria dos pacientes (90%-95%) apresenta a forma esporádica da doença, enquanto a forma familiar pode ocorrer associada à neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (NEM1) e tipo 2, HPT-tumor de mandíbula, HPT neonatal severo e HPT isolada familiar. HPT associado com NEM1 (HPT/NEM1) difere da forma esporádica em vários aspectos, entre eles: acometimento multiglandular das paratireóides (hiperplasia x adenoma); início da doença mais precoce (20 x 40 anos); afeta homens e mulheres em proporção semelhante (1:1), em contraste a 1:3 no HPT esporádico; diferentes tratamentos cirúrgicos (paratireoidectomia total ou subtotal x adenomectomia); maior taxa de recorrência após paratireoidectomia (PTx); e tende a ser menos agressivo que o HPT esporádico. No HPT esporádico, o perfil da perda mineral óssea e o impacto do tratamento cirúrgico na densidade mineral óssea (DMO) estão bem definidos. Por outro lado, dados sobre perda óssea no HPT/NEM1 e sua potencial recuperação após PTx são escassamente relatados. O objetivo deste estudo é avaliar o perfil densitométrico e o impacto do tratamento cirúrgico na DMO em pacientes com HPT/NEM1. **MÉTODOS:** Neste estudo, avaliamos inicialmente 36 pacientes (18 homens e 18 mulheres) com diagnóstico de HPT/NEM1 (média de idade ao diagnóstico de HPT de $38,99 \pm 14,46$ anos, 20-74 anos). Estes pacientes pertenciam a oito famílias não relacionadas previamente caracterizadas clinicamente e portadoras de mutações germinativas *MEN1*. Avaliamos a DMO no terço proximal do rádio distal (1/3 RD), fêmur (colo do fêmur e fêmur total) e coluna lombar (L1-L4) destes 36 pacientes. A DMO foi medida pela densitometria óssea de dupla emissão com fonte de raios X (DXA) e os valores expressos em índice T, índice Z e em valores absolutos (g/cm^2). Após esta avaliação da DMO, vinte e quatro pacientes foram submetidos à paratireoidectomia total seguida por auto-implante em antebraço não dominante. Em um grupo selecionado de 16 pacientes foi avaliada a densidade mineral óssea antes e após (período médio de 15 meses) o tratamento cirúrgico. **RESULTADOS:** Desmineralização óssea (osteoporose/osteopenia) foi observada no 1/3 RD (28/34, 79,4%); colo do fêmur (26/36, 72,7%) e na coluna lombar (25/36, 69,4%). Osteopenia foi principalmente observada no colo do fêmur (19/36, 52,8%), seguida pelo 1/3 RD (14/34, 41,2 %) e coluna lombar (11/36, 30,5%). Osteoporose foi observada principalmente na coluna lombar (14/36, 38,9%) e 1/3 RD (14/34, 41,2%); enquanto no colo do fêmur (7/36, 19,4%) a prevalência foi menor. Valores médios de índice T estavam severamente reduzidos no 1/3 RD ($-2,46 \pm 1,436$ DP), seguido pela coluna lombar ($-2,05 \pm 1,539$ DP). O colo do

fêmur foi o menos afetado ($-1,60 \pm 1,138$ DP). Nos 16 pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico, no período médio de 15 meses após PTx, a DMO (g/cm^2) aumentou significativamente na coluna lombar de 0,843 para 0,909 g/cm^2 (+ 8,4%; $p=0,001$). A DMO (g/cm^2) no colo do fêmur também aumentou significativamente de 0,745 para 0,798 g/cm^2 (+ 7,7%; $p=0,0001$). No 1/3 RD não houve modificação estatisticamente significativa da DMO ($0,627 \pm 0,089$ para $0,622 \pm 0,075$; $p=0,76$). CONCLUSÃO: Nossos dados demonstraram que o rádio distal é o sítio ósseo preferencial para desmineralização óssea e que a coluna lombar pode não estar relativamente protegida na HPT/MEN1, como descrito no HPT esporádico. Um aumento significativo foi observado na coluna lombar e no colo do fêmur em pacientes com HPT/NEM1, em um período médio de 15 meses após paratireoidectomia; enquanto no terço proximal do rádio distal, não houve melhora significativa durante este estudo.

Descritores: 1.Densidade óssea 2.Hiperparatireoidismo primário
3.Neoplasia endócrina múltipla tipo 1 4.Paratireoidectomia

Summary

Coutinho FL. *Bone mineral density analysis in patients with primary hyperparathyroidism associated with multiple endocrine neoplasia type 1, before and after parathyroidectomy* [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2008. 105p.

INTRODUCTION: Primary hyperparathyroidism (HPT) is a relatively common endocrine disorder, which is characterized by hypercalcemia and elevated or inappropriately normal levels of PTH. Most patients (90-95%) present with the sporadic form of the disease, whereas familial cases may occur associated with multiple endocrine neoplasias type 1 (MEN1) and type 2, jaw tumours, as well as severe neonatal form and familial isolated HPT. HPT associated with MEN1 (HPT/MEN1) differs from sporadic primary HPT (s-HPT) in the following aspects: it presents as a multiglandular parathyroid neoplasia (hyperplasia vs adenoma); it has an earlier disease onset (20 vs. 40 years of age); there is a sex ratio of 1:1 in contrast to the 1:3 ratio for s-HPT; different surgical treatment (total or subtotal parathyroidectomy x adenomectomy); there are higher recurrence rates after a parathyroidectomy (PTx); and it frequently tends to be less aggressive than s-HPT. In s-HPT, the bone loss profile and the impact of parathyroid surgery are well defined. In contrast, data on bone losses in HPT/MEN1 and the potential bone recovery after PTx have been scarcely reported. The aim of this study is to evaluate the bone mineral status and the impact of surgical treatment on bone mineral density (BMD) in HPT/MEN1 patients. **METHODS:** We studied 36 cases (18 males and 18 females) diagnosed with HPT/MEN1 (average age at the HPT diagnosis of 38.9 ± 14.46 years; range, 20-74 years). These patients belonged to eight unrelated MEN1 families previously clinically characterized and harboring germline *MEN1* mutations. We have assessed the values of BMD in the proximal one third distal radius (1/3 distal radius), femoral (femoral neck and total) and lumbar spine (L1-L4) of these 36 HPT/MEN1 cases. BMD values were measured by dual-energy X-ray absorptiometry and the values expressed in T, Z-score and in absolute values. After BMD analyses, twenty four out of them were submitted to total parathyroidectomy followed by autoimplant in the non-dominant forearm. BMD measurements were evaluated before and in a mean period of 15 months after surgery, in a subset of 16 patients. **RESULTS:** Bone demineralization (osteoporosis/osteopenia) was seen at the proximal third of distal radius (28/34, 79.4%); femoral neck (26/36, 72.7%) and in the lumbar spine (25/36, 69.4%). Osteopenia was mostly found in femoral neck (19/36, 52.8%), whereas 1/3 distal radius (14/34, 41.2 %) and lumbar spine (11/36, 30.5%) were also represented. Osteoporosis was mostly marked at lumbar spine (14/36, 38.9%) and 1/3 DR (14/34, 41.2%), but femoral neck (7/36, 19.4%) was also affected. Mean T score values at the 1/3 DR were severely reduced (-2.46 ± 1.436 SD), followed by lumbar spine (-2.05 ± 1.539 SD). The femoral neck was the least affected site (-1.60 ± 1.138 SD). In the 16 cases submitted to surgical treatment, in a mean period of 15 months after PTX,

BMD (g/cm^2) significantly increased at the lumbar spine from 0.843 to 0.909 g/cm^2 (+ 8.4%; $p=0.001$). Femoral neck BMD (g/cm^2) also increased significantly from 0.745 to 0.798 g/cm^2 (+ 7.7%; $p=0.0001$). In the proximal one third of distal radius, BMD (g/cm^2) remained unchanged (baseline, 0.627 ± 0.089 to 0.622 ± 0.075 ; $p=0.76$). CONCLUSION: Our data confirmed distal radius as the preferential site of bone demineralization and that lumbar spine may not be relatively protected in HPT/MEN1, as related in the s-HPT. A significant increase in the BMD has been verified in the lumbar spine and femoral neck BMD in 16 patients with HPT/MEN1, in a mean period of 15 months after parathyroidectomy. However, the proximal one third of distal radius BMD did not present significant improvement during this study.

Descritores: 1.Bone density 2.Primary hyperparathyroidism 3.Multiple endocrine neoplasias type 1 4.Parathyroidectomy

1. INTRODUÇÃO

1.1 HIPERPARATIREOIDISMO PRIMÁRIO

O hiperparatireoidismo primário (HPT) é a causa mais comum de hipercalcemia. No HPT, a concentração de paratormônio (PTH) está elevada em 75%-80% dos casos. Nos demais casos, a presença de valores de PTH normais ou tendendo a valores próximos ao limite superior da normalidade, associados à concentração anormalmente elevada de calcemia, também é indicativo de HPT, uma vez que outras causas de hipercalcemia deveriam suprimir o PTH (Bone, 1990). Nas demais causas de hipercalcemia - com exceção das induzidas pelo uso de diuréticos tiazídicos, lítio e na hipercalcemia hipocalciúrica familiar - os níveis de PTH estão suprimidos (Brighurst et al., 2003).

As condições que cursam também com hipercalcemia e PTH elevado são: o uso de lítio e diuréticos tiazídicos. A forma de diferenciá-las do HPT é através da suspensão destas medicações e monitorização do cálcio sérico por período de três a seis meses.

O diagnóstico de HPT também pode ser feito por meio da concentração de PTH elevada associada a valores normais de calcemia, situação essa descrita como HPT normocalcêmico. Nesses indivíduos, deve-se fazer o diagnóstico diferencial com situações que levem ao aumento secundário do PTH, tais como, disfunção renal, deficiência de vitamina D e

síndromes de má absorção. Nestas situações, o envolvimento ósseo ocorre de forma substancial (Lowe et al., 2007).

Quando as dosagens de cálcio sérico se tornaram sistemáticas e rotineiras em meados dos anos 70, o diagnóstico do HPT e sua incidência aumentaram significativamente em vários países. Estima-se a ocorrência de HPT em aproximadamente 100.000 novos casos por ano e aproximadamente 27,7 casos por 100.000/ano (Heath et al., 1980; Melton et al., 1991). Nos EUA, a incidência anual estimada é de 20 casos por 100.000 (Wermers et al., 2006). Na Europa, em mulheres pós-menopausa, a prevalência de HPT atinge 2-3% (Lundgren et al., 1997).

A maioria dos casos é esporádica, sendo causados por adenoma único (85%-90%) ou doença multiglandular (10%-15%). Menos de 1% dos casos ocorre por carcinoma de paratireóide (Koea et al., 1999). Cerca de 10% dos casos de HPTp correspondem a formas familiares que podem ocorrer isolada ou associadamente a doenças endócrinas hereditárias, tais como: neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (NEM1), neoplasia endócrina múltipla tipo 2 (NEM2), síndrome de HPT-tumor de mandíbula, hipercalcemia hipocalciúrica familiar, HPT familiar isolado e HPT primário severo neonatal (Marx et al., 2002; Miedlich et al., 2003).

Entre as formas de HPT familiar, neste projeto estudamos aquelas associadas à NEM1.

1.2 NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLA TIPO 1

1.2.1 DEFINIÇÃO E PREVALÊNCIA

A NEM1 apresenta amplo espectro de manifestações clínicas, potencialmente letais, de ocorrência familiar ou eventualmente, esporádica. A NEM1 ocorre igualmente em ambos sexos, em diferentes etnias, raciais ou áreas geográficas. Na sua forma familiar (NEM1-F), é transmitida por um padrão de herança autossômico dominante com elevada penetrância e expressividade clínica bastante variável (Carty et al., 1998; Komminoth et al., 1999; Marx et al., 2001).

Caracteriza-se pela apresentação combinada de tumores benignos e malignos, freqüentemente múltiplos, principalmente das glândulas paratireóides, hipófise e sistema neuroendócrino gastroenteropancreático, envolvendo pâncreas endócrino e duodeno. Tumores neuroendócrinos tímicos/brônquicos e das glândulas adrenais também podem estar presentes (Marx et al., 1998).

Outras manifestações clínicas associadas à NEM-1 foram descritas. Entre elas, estão os tumores mesenquimais não-endócrinos representados por tumores cutâneos, tais como, lipomas, lentiginoses, collagenomas, melanomas e angiofibromas faciais; tumores da musculatura lisa, tais como, leiomiomas de esôfago, pulmão e do útero, lesões do sistema nervoso central, tais como, meningiomas, pinealomas e ependimomas; e ainda epitelioma tireóideo e tumores carcinóides da mucosa gástrica antral

(Svetlana et al., 1998; Valdés et al., 1999; Bordi et al., 2001; Mckeeby et al., 2001; Kopp et al., 2001).

Nos casos-índices, o diagnóstico clínico de NEM1 requer o reconhecimento de tumores em pelo menos duas das três glândulas endócrinas-alvo principais: paratireóide, pâncreas endócrino/duodeno e hipófise. Para se estabelecer o diagnóstico de NEM1-F é necessário o diagnóstico de um caso com NEM1 apresentando um ou mais parentes de primeiro grau com tumor NEM1-relacionados em, pelo menos, uma das três glândulas endócrinas-alvo principais (Skogseid et al., 1995; Marx et al., 1999).

Segundo estudos epidemiológicos e de autópsias, estima-se que a sua prevalência seja entre 1/30.000 e 1/50.000 pessoas. Esta avaliação está provavelmente subestimada devido à possibilidade de: a) pacientes poderem permanecer assintomáticos por muitos anos; e, b) também devido à dificuldade do reconhecimento diagnóstico desta síndrome (Skogseid et al., 1995; Marx, 2001).

1.2.2 ASPECTOS MOLECULARES DA NEM1

O gene causador da NEM1 (*MEN1*) foi clonado e seqüenciado por dois grupos independentes (Chandrasekharappa et al., 1997; Lemmens et al., 1997). Este gene está localizado no braço longo do cromossomo 11, região 1, sub-região 3 (11q13) e é constituído por 10 éxons. O *MEN1* codifica uma proteína supressora de tumor, denominada MENIN, expressa em vários tecidos, de localização intranuclear, composta de 610 aminoácidos, não apresentando homologia com qualquer outra proteína já conhecida, e interagindo diretamente com o fator Jun-D (Hoff et al., 2000).

Várias mutações germinativas e somáticas no *MEN1* foram descritas, não havendo aparentemente “hot-spots” ou qualquer correlação estabelecida entre genótipo e fenótipo. A maioria das mutações é do tipo “non-sense” ou “frameshift”, usualmente gerando proteínas anômalas que apresentam perda da sua função supressora tumoral (Hoff et al., 2000; Brandi et al., 2001).

1.2.3. FUNÇÕES DA PROTEÍNA MENIN

Diversas funções da proteína menin foram descritas. Entre elas, a função de supressão de tumor através de sua interação com Jun-D é a mais relevante. A associação menin-Jun-D controla o crescimento celular. A proteína Jun-D forma dímeros com outras proteínas da sua família ou com proteínas da família Fos, para formar o fator de transcrição AP-1 (Agarwal et al., 1999). Em situações em que a menin está inativada, não há inibição transcricional da JunD, gerando um descontrole do crescimento celular, e conseqüentemente predispondo ao processo neoplásico (Balogh et al., 2006).

Outra função descrita recentemente da menin é relacionada ao desenvolvimento ósseo. A menin promove o direcionamento das células mesenquimais multipotenciais para a linhagem osteoblástica através da interação com fatores de transcrição Smad1-5 e Runx2 (Hendy et al., 2005). Adicionalmente, a interação da MENIN e Smad3 inibe a diferenciação osteoblástica, através da regulação negativa da cascata BMP-2-Runx2, no período mais tardio da diferenciação osteoblástica (Sowa et al., 2004). Tanto a JunD como a menin interagem com os osteoblastos, havendo também a possibilidade de supressão da maturação osteoblástica pela menin através da inibição da JunD (Naito et al., 2005).

1.2.4 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA NEM1

1.2.4.1 TUMORES NEUROENDÓCRINOS

GASTROENTEROPANCREÁTICOS

Os tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos (PETs) são a segunda lesão mais freqüente na NEM1 com prevalência variando de 30% a 75% (Marx, 2001). Os principais tumores são:

a) Gastrinoma

Os gastrinomas são tumores PETs secretores de gastrina e podem ser esporádicos ou relacionados à NEM1 (aproximadamente 25% dos casos) (Brandi et al., 2001). É o PET mais freqüente na NEM-1, com penetrância de 30% a 50% aos 50 anos de idade (Marx, 2001). Na NEM1, o gastrinoma tem localização predominantemente duodenal (~70%), apresentando lesões submucosas microscópicas múltiplas (Thompson et al., 1994).

Em 2001, o Consenso sobre NEMs (Brandi et al., 2001) confirmou a utilidade do uso dos bloqueadores do receptor H-2 para gastrinomas e dos análogos da somatostatina para vários tipos de PETs, na prevenção da morbidade desta doença; e confirma que o tratamento cirúrgico permanece controverso em razão da multiplicidade de nódulos e malignidade desses tumores.

b) Insulinoma

O insulinoma é um tumor originário de células beta das ilhotas pancreáticas. Na NEM1, é o segundo PET mais prevalente, com prevalência

de 10% a 30% (Gagel et al., 2002). Pode ocorrer esporadicamente ou relacionado à NEM1. Os insulinomas relacionados à NEM1 são de localização exclusivamente pancreática; geralmente são múltiplos; e são malignos em torno de 25% dos casos (Thompson et al., 1995; Marx, 2001).

Os achados clínicos do insulinoma relacionado à NEM1 não diferem daqueles encontrados no insulinoma esporádico e são representados pela presença da tríade de Whipple (sintomas precipitados pelo jejum ou atividade física, glicemia de jejum abaixo de 40 mg/dL e melhora dos sintomas com administração de glicose oral ou endovenosa) (Perry et al., 1996; Gagel et al., 2002).

O tratamento é eminentemente cirúrgico. A maioria dos pesquisadores (85%) concorda que o melhor procedimento cirúrgico é a pancreatectomia subtotal associada à enucleação de outras possíveis lesões na cabeça do pâncreas (Demeure et al., 1991; Lo et al., 1998).

c) Outros tumores gastroenteropancreáticos

Outros tumores PETs podem estar relacionados à NEM1, tais como glucagonoma, somatostatina, PP-oma, VIP-oma e tumores não-funcionantes, porém todos, com exceção dos não-funcionantes, são bem menos frequentes (Gagel et al., 2002).

1.2.4.2 TUMORES HIPOFISÁRIOS

Os tumores hipofisários relacionados à NEM1 usualmente são detectados entre 17 e 65 anos com predomínio na quarta década, não diferindo assim dos tumores hipofisários esporádicos (13-75 anos) (Brandi et al., 2001).

Os sintomas clínicos são decorrentes de síndromes de excesso hormonal e/ou devido a efeitos compressivos de massa tumoral. Os tumores hipofisários constituem-se na primeira manifestação clínica da NEM1 em 10% a 25% dos casos (Lourenço et al., 1998; Marx et al., 2001).

A prevalência de tumores hipofisários na NEM-1 é variável, oscilando entre 18%-40% (Burgess et al., 1996b; Verges et al., 2002). Dos vários subtipos de tumores hipofisários, os prolactinomas são os mais freqüentemente associados à NEM1 (76%), seguidos por adenomas secretores de GH (8%), de ACTH (6%) e adenomas não-funcionantes (6%). Outros tumores podem estar relacionados à NEM1 em menor freqüência, como os secretores de gonadotrofinas, de TSH e de subunidade α . A apresentação clínica destes tumores não difere daquela encontrada nas formas esporádicas (Corbetta et al., 1997; Marx, 2001).

Os adenomas hipofisários relacionados à NEM1, em geral, não apresentam comportamento mais agressivo que os tumores esporádicos. Entretanto, no que se refere aos prolactinomas na NEM1, Burgess *et al.* (1996a) sugerem a existência de evolução mais agressiva, considerando-se a progressão de microadenomas para macroadenomas nos pacientes com prolactinomas não tratados e com RNM de hipófise inicialmente normal. Outro ponto ressaltado foi uma maior porcentagem de casos PRLoma/NEM1 apresentando resistência ao tratamento com bromoergocriptina (Skogseid et al., 1994; Burgess et al., 1996a).

O diagnóstico de adenomas hipofisários relacionados à NEM-1, assim como o tratamento preconizado, segue os mesmos padrões estabelecidos na literatura para os adenomas esporádicos (Skogseid et al., 1994; Marx, 2001).

1.3 HIPERPARATIREOIDISMO PRIMÁRIO

O hiperparatireoidismo primário (HPT) é a manifestação clínica mais freqüente da NEM1 sendo observado em 80% a 100% dos casos (Schussheim et al., 2001) e é reconhecido em até 75% dos casos, como a primeira manifestação clínica da NEM1 (Verges et al., 2002). A penetrância do HPT aos 20 anos de idade é de 60%, atingindo 95% aos 30 anos e se aproxima de 100% aos 40 anos (Mallette, 1994; Burgess et al., 1998; Marx, 2001).

O diagnóstico de HPT é usualmente realizado através da dosagem do cálcio sérico que se mostra elevado, freqüentemente associado à hipercalciúria e PTH sérico elevado. Os valores de fosfato sérico estão tipicamente rebaixados ou no limite inferior do normal. Na análise da concentração de PTH, deve-se considerar associadamente o cálcio sérico. Uma vez que também é indicativo de diagnóstico de HPT, a presença de valores de PTH no limite superior da normalidade, associados a níveis anormalmente elevados da calcemia (Bone, 1990).

O HPT associado à NEM1 (HPT/NEM1) é entidade clínica e geneticamente distinta do HPT esporádico. Assim, o HPT esporádico: a) incide mais tardiamente (50-60 anos); b) tem predominância no sexo feminino (3:1); c) presença de adenoma simples em cerca de 80%-85% dos casos; e d) ausência de outros tumores relacionados à NEM1. Já no HPT/NEM1, nota-se que: a) a apresentação clínica é mais precoce (2ª e 3ª décadas); b) tem igual incidência entre os sexos (1:1); e c) presença mais freqüente de hiperplasia de múltiplas glândulas, podendo mais raramente ocorrer adenomas que tendem a

ser também múltiplos (Marx, 2001). Além disso, existe diferença entre HPT/NEM-1 e HPT esporádico em relação ao "feedback" entre a calcemia e secreção de PTH. Desta forma, no HPT esporádico são necessários valores mais elevados de calcemia para que ocorra a inibição de PTH do que no HPT/NEM-1, o que explicaria a tendência à maior calcemia na forma esporádica. Finalmente, é sugerido que os níveis de PTH em casos com NEM1 aumentariam gradativamente com o tempo, ao contrário do observado no esporádico. Esta correlação positiva dos valores séricos de PTH com a idade sugere que o HPT/NEM1 possa ser progressivo com o tempo (Marx, 2001; Katai *et al.*, 2001; Gagel *et al.*, 2002).

O quadro clínico do HPT/NEM-1 em geral é suave/moderado, apresentando estágio assintomático inicial prolongado, caracterizado por hipercalcemia assintomática associada à elevação moderada do PTH. Ocasionalmente, o HPT/NEM-1 pode evoluir de forma mais agressiva (como ocorre com os adenomas esporádicos), com crises hipercalcêmicas, osteíte fibrosa cística e pancreatite aguda, raramente ocorrendo nefrocalcinose (Bone, 1990; Mallette *et al.*, 1994; Komminoth *et al.*, 1999).

1.3.1 TRATAMENTO DO HIPERPARATIREOIDISMO PRIMÁRIO

Em razão do diagnóstico cada vez mais precoce do HPT, tem havido um aumento percentual gradativo do diagnóstico de pacientes com HPT esporádico assintomático, alcançando até 80% dos casos de HPT diagnosticados atualmente (Bilezikian *et al.*, 2000). A evolução da ocorrência do HPT como doença assintomática determinou incertezas

quanto à terapia apropriada nesta doença, que até então era eminentemente cirúrgica (Silverberg et al., 1999b). Assim, o Consenso sobre HPT assintomático, realizado em 1990 pelo *National Institutes of Health* (EUA), concluiu que alguns subgrupos de pacientes com HPT poderiam ser seguidos clinicamente com segurança, sem realização de cirurgia. Os critérios adotados por este consenso, para indicação cirúrgica em casos de HPT assintomáticos, eram baseados nos seguintes parâmetros: a) valores de cálcio sérico total de 1,0 a 1,6 mg/dl acima do nível superior da faixa de normalidade para o método; b) calciúria acima de 400mg/24h; c) decréscimo de 30 % no clearance de creatinina; e d) pacientes com menos de 50 anos de idade. Além destes critérios, o Consenso sobre HPT avaliou a indicação de paratireoidectomia baseada na avaliação da densidade mineral óssea (DMO). Assim, a paratireoidectomia passou a ser sistematicamente recomendada e realizada nos pacientes com HPT apresentando somente índice Z inferior a menos 2 desvios padrões (DP). Estudos longitudinais com pacientes com HPT submetidos à paratireoidectomia (adenomectomia) revelaram incremento da DMO superior a 20% (Silverberg et al., 1999a). Além disto, mesmo pacientes sem critério densitométrico para indicação cirúrgica ($Z < -2DP$), apresentaram aumento considerável da densidade mineral óssea após esta cirurgia (Silverberg et al., 1995b; Nakaoka et al., 2000).

Em 2002, o Consenso sobre HPT assintomático foi revisto, tendo sido modificado o item sobre DMO. Desconsiderou-se agora o índice Z e decidiu-se considerar o índice T menor que -2,5 DP, como critério para recomendação cirúrgica. Este consenso também recomendou tratamento cirúrgico para casos com calcemia acima de 1mg/dl do limite superior da normalidade. Os demais critérios permaneceram inalterados (Bilezikian et al., 2002).

A paratireoidectomia ainda permanece como o único tratamento definitivo do HPT. Em relação ao HPT/NEM1, há basicamente dois procedimentos cirúrgicos alternativos mais indicados: a) paratireoidectomia subtotal: exérese de três e meia glândulas e b) paratireoidectomia total seguida por auto-enxerto de uma das paratireóides no músculo braquiorradial do antebraço não-dominante. Esta segunda alternativa de técnica operatória é a mais fortemente preferida na atualidade por alguns autores (Mallette et al., 1994, Carling et al., 2005, Tonelli et al., 2007), uma vez que facilita uma eventual segunda intervenção cirúrgica. Lembre-se que a possibilidade de recorrência do HPT associado à NEM1, após paratireoidectomia aparentemente bem sucedida, é crescente com o passar do tempo, atingindo 50% em 12 anos (Mallette et al., 1994; Thompson et al., 1995; Goudet et al., 2001; Tonelli et al., 2007).

1.4 HIPERPARATIREOIDISMO E OSSO

1.4.1 Anatomia e fisiologia óssea

Anatomia e histologia

O osso é um tecido conectivo especializado que, juntamente com a cartilagem, constitui o esqueleto. Este tecido possui três funções principais: a) mecânica, promovendo sustentação e apoio da musculatura; b) proteção aos órgãos vitais; e c) função metabólica, como reserva de íons, para manutenção do equilíbrio metabólico (Lima et al., 2003). É constituído por um tecido calcificado denso, o córtex ou osso compacto e por uma rede de trabéculas, o osso trabecular. O osso compacto e trabecular são constituídos pelo mesmo tipo de matriz extracelular e pelo mesmo tipo de células, mas diferem quanto a superfície calcificada, que é da ordem de 90% no osso compacto e de 25% no trabecular. Isso faz com que a superfície de contato do osso trabecular com o meio externo seja muito maior, definindo um papel basicamente metabólico, enquanto o osso compacto tem um maior papel relacionado à sustentação e proteção (Vieira, 2001).

O osso é formado por matriz orgânica que é constituída predominantemente por fibras de colágeno, em especial do tipo 1 e proteínas ósseas não-colágenas como a osteocalcina. A sua fração inorgânica se apresenta na forma cristalina, com o cristal de hidroxiapatita formado fundamentalmente por cálcio e fósforo. Na área calcificada há os osteócitos, que se originam dos osteoblastos. Ambos os tipos celulares são muito ativos no processo de remodelação óssea (Vieira, 2001; Bringham et al, 2003).

Fisiologia

Na superfície óssea do osso compacto e trabecular, localizam-se os osteoblastos e os osteoclastos. Os osteoblastos, de origem mesenquimal, são as células que sintetizam as proteínas da matriz óssea. Os osteoclastos, grupos multicelulares de origem monocitária/fagocítica, são responsáveis pela reabsorção óssea. No processo de reabsorção, o osteoclasto libera enzimas lisossomais e mantém um pH ácido, de maneira a possibilitar a dissolução da matriz. A ativação dos osteoclastos é dependente da atividade osteoblástica. Os osteoblastos, mas não os osteoclastos, apresentam receptores para o PTH e vitamina D. Os receptores para estrógenos são comuns aos dois tipos de células, e apenas o osteoclasto apresenta receptores para calcitonina (Vieira, 2001; Bringhurst et al., 2003).

A formação óssea é realizada por meio da síntese de colágeno e proteínas que serão depositadas na matriz e depois mineralizadas. A atividade osteoblástica pode ser verificada através da fosfatase alcalina e da osteocalcina. A fosfatase alcalina é uma enzima envolvida no processo de mineralização da matriz óssea que se encontra na superfície dos osteoblastos e liberada durante o processo de formação. A osteocalcina é uma proteína não-colagenosa da matriz, sintetizada por essas células que se ligam aos cristais de hidroxiapatita (McCormick, 2007).

A taxa de reabsorção óssea pode ser avaliada por meio de produtos da fragmentação do colágeno, tais como os níveis séricos dos interligadores carboxiterminais de colágeno (CTX), um fragmento específico da degradação do colágeno tipo 1 dominante no osso (McCormick, 2007).

Ao longo da vida, o esqueleto está em constante estado de remodelação óssea, processo que ocorre através da formação e reabsorção óssea, intermediada por osteoblastos e osteoclastos. Este processo serve para o reparo de microlesões e também permite que o esqueleto se adapte à constante sobrecarga mecânica. Neste processo, o tecido ósseo é renovado de forma contínua, através da ação dos osteoclastos que reabsorvem a matriz, e os osteoblastos que a repõem. Um desequilíbrio entre estes processos, com um predomínio da reabsorção, leva à perda de massa óssea, e maior susceptibilidade a fraturas (Christiansen et al., 2001).

Massa óssea

A densidade mineral óssea (DMO) aumenta gradualmente durante a infância e de forma acelerada na adolescência. O pico de massa óssea é atingido ao redor de 30 a 35 anos e a massa óssea mantém-se constante até iniciar o seu declínio, a partir do período perimenopausa. A queda dos estrogênios eleva a atividade osteoclástica por aumento das citocinas pró-inflamatórias, interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) (os osteoclastos e pré-osteoclastos têm receptor para eles). Elevação da IL-6 é considerada o mais forte determinante de perda óssea no fêmur na primeira década pós-menopausa. As citocinas pró-inflamatórias aumentam a ativação das células T e a liberação do RANK ligante (RANK-L), que é o fator transcricional “chave” na osteoclastogênese. Desta forma, a deficiência estrogênica fisiológica do período pós-menopausa é marcada pela elevação da atividade osteoclástica com maior reabsorção óssea e perda da resistência mecânica do tecido. A reposição de estrogênio

limita a perda óssea através dos efeitos na atividade osteoblástica e osteoclástica. A ativação do receptor estrogênio dos osteoblastos estimula a liberação de fatores de crescimento TGF- β e IGF-1, e osteoprotegerina(OPG). Ocorre uma competição pelo receptor transmembrana RANK (receptor ativador do fator nuclear κ B), reduzindo a osteoclastogênese e aumentando a apoptose de osteoclastos (McCormick, 2007).

Homeostase do cálcio

A homeostase do cálcio é mantida por um complexo sistema hormonal, que conserva os níveis extracelulares em uma faixa estreita de normalidade, por meio de regulação da absorção, redistribuição e excreção. A manutenção de sua concentração sérica normal depende da integração regulada do fluxo do seu íon no trato gastrointestinal, rins e ossos. A regulação desse processo dá-se, principalmente, pela ação do PTH e da 1,25-dihidroxitamina D (1,25 (OH)₂ D), regulada pela própria concentração do cálcio extracelular agindo através do receptor de cálcio (Miedlich et al., 2003).

A vitamina D, na sua forma ativa (1,25 (OH)₂ D), aumenta a absorção intestinal de cálcio e exerce efeito semelhante ao PTH na estimulação da reabsorção óssea (DeLuca, 1986).

Quando o cálcio extracelular liga-se ao seu receptor na célula paratireoidiana, a secreção de PTH e o crescimento da célula são inibidos. No rim, esta interação do cálcio com o receptor inibe a 1 α -hidroxilação da 25-hidroxitamina D (Brown et al., 1998).

O PTH tem como função primordial a manutenção constante da calcemia, e para isso age estimulando a reabsorção renal de cálcio,

favorecendo a absorção intestinal, através do controle da formação de $1,25 (\text{OH})_2 \text{D}$ no rim. No osso, estimula a ação osteoclástica de reabsorção e liberação de cálcio para o líquido extracelular e aumenta a produção de fatores locais, como interleucina 6, IGF-1 e prostaglandinas (Lima, 2003).

As células da linhagem osteoblástica expressam na membrana o receptor ligante para PTH e o receptor nuclear para $1,25 (\text{OH})_2 \text{D}$. Estes receptores geralmente não são identificados nos osteoclastos (Mosekilde, 2008). Desta forma, o PTH estimula indiretamente os osteoclastos através dos osteoblastos e pelo sistema osteoprotegerina-RANK ligante (OPG-RANK-L). O RANK está expresso na membrana dos osteoclastos. Este receptor é ativado através do seu ligante (RANK-L), produzido pelos osteoblastos. Esta ativação estimula a proliferação e estimulação dos precursores dos osteoclastos, a posterior fusão dos osteoclastos e reabsorção e, finalmente, a apoptose dos osteoclastos. Concomitantemente à estimulação da osteoclastogênese através do RANK-L, os osteoblastos também a inibem através da produção de OPG, que se liga ao RANK, inibindo a ligação do RANK-L (Wada et al., 2006).

1.4.2 O esqueleto no HPT

A osteoporose é uma complicação do HPT, havendo debate se há ou não simultaneamente aumento do risco de fratura nestes casos (Wilson et al., 1988; Khosla et al., 1999; Christiansen, 2001). Há dados mostrando que nos casos com HPT pode estar ocorrendo um simultâneo aumento do diâmetro ósseo e por consequência, da sua resistência. Isto poderia, em

parte, explicar a ausência de aumento de fraturas no HPT, em algumas séries (Duan et al., 1999; Chen et al., 2003; Dempster et al., 2007). A redução da DMO no HPT é associada provavelmente, em parte, ao aumento de aproximadamente 50% do *turnover* (síntese/reabsorção) ósseo conseqüente ao excesso de PTH (Cormier et al., 2004).

Silverberg et al documentaram extensivamente o padrão de desmineralização óssea nos casos de HPT esporádico: a) inicialmente há marcante redução de DMO do terço proximal do rádio distal (1/3 RD), região esta, rica em osso compacto; seguido pela perda óssea do colo do fêmur, constituída tanto de osso compacto como trabecular; e sendo a coluna lombar menos afetada, em razão de sua constituição predominantemente trabecular (Silverberg et al., 1989, 1995a, 1995b 1996a, 1999a). Estes dados foram confirmados por outros autores (Duan et al., 1999; Chappard et al., 2001; Chen et al., 2003). Foi proposto que este padrão característico de perda mineral óssea esteja correlacionado com o duplo efeito da discreta/moderada elevação dos níveis de PTH sobre o metabolismo ósseo. Este efeito se caracteriza por: a) reabsorção no osso cortical e b) aparente efeito anabólico no osso trabecular (Parisien et al., 1990, 1995). Embora a ocorrência da perda mineral de osso cortical associadamente à preservação do osso trabecular seja característica do HPT. Há estudo relatando a perda predominantemente vertebral em 15%-20% dos pacientes com HPT (Silverberg et al., 1996b).

1.4.3 Histomorfometria do osso no HPT

A análise histomorfométrica de biópsias ósseas no HPT demonstra:

- a) afinamento da cortical;
- b) manutenção do volume do osso trabecular;
- c) processo muito dinâmico associado com alto *turnover* e remodelação óssea acelerada;
- d) aumento da porosidade do osso cortical; e
- e) microarquitetura preservada.

O HPT parece assim, **retardar o processo normal de perda óssea relacionado à idade** (Parisien et al., 1995), conferindo certa proteção ao osso trabecular como sugerido por vários autores. Um dos mecanismos que poderiam explicar estes achados seria através da manutenção da interconexão das placas trabeculares (Parisien et al., 1992).

1.4.4 DMO no HPT esporádico e no HPT/NEM1

Estudos de DMO no HPT esporádico estão bem documentados. Por outro lado, a literatura é bastante escassa em relação a dados de DMO no HPT/NEM1. Até onde sabemos, existia somente um trabalho na literatura sobre este tema específico até muito recentemente (Burgess et al., 1999). Esse estudo pioneiro da avaliação da massa mineral óssea no HPT/NEM-1 analisou a DMO no colo do fêmur e coluna lombar em 29 mulheres (19,6 - 76,3 anos) e identificou a presença de osteoporose como complicação precoce

e freqüente (45%) nestes casos com HPT associado à NEM1. Estes autores relataram aumento do risco de fraturas esqueléticas nessas pacientes e recomendaram a realização periódica e sistemática da análise da massa mineral óssea em todos os pacientes com HPT/NEM1 (Burgess et al., 1999).

Assim, no contexto da NEM1, as inter-relações entre HPT e: a) massa mineral óssea; b) risco de fratura; e c) paratireoidectomia, são muito pouco conhecidas. Não se sabe claramente se os dados obtidos nos estudos de DMO em casos com HPT primário esporádico podem ser aplicados com propriedade em relação aos pacientes com HPT/NEM1. Portanto, há ainda várias dúvidas não respondidas a este respeito, desde que se considere o HPT primário esporádico como uma doença realmente distinta do HPT primário associado à NEM1. Por exemplo, o HPT/NEM1 usualmente se inicia durante a adolescência e, portanto, em um momento crítico tanto da maturação óssea como do estabelecimento do pico de massa óssea. Esta situação contrasta claramente com o que usualmente ocorre no HPT esporádico, de incidência bastante mais tardia (cerca de 20 anos mais tarde).

Adicionalmente, há relatos que concentrações muito elevadas de PTH, como as observadas no HPT clinicamente manifesto, são catabólicas tanto para o osso cortical quanto para o osso trabecular (Kulak *et al.*, 1998). Contrariamente, os valores séricos de PTH na NEM-1 se acham usualmente próximos daqueles encontrados no HPT primário esporádico assintomático (elevação de até 2-3 vezes o valor superior da normalidade). E nessas faixas de concentração, o PTH apresenta uma ação *dual*, e aparentemente paradoxal, nos ossos cortical e trabecular (Parisien et al., 1990, 1995). Estudos

sistemáticos futuros da DMO no HPT/NEM-1 poderão definir melhor o padrão de perda mineral óssea nesta patologia, comparativamente ao encontrado no HPT esporádico, seja ele assintomático ou manifesto.

Em 2008 (Lourenço-Jr et al., 2008), pudemos analisar, no período pré-cirúrgico, a DMO de pacientes pertencentes a uma única e grande família com NEM1, na qual o efeito do fundador pode ser documentado. Nesses casos, notamos alta prevalência de osteoporose, havendo preferência pelo 1/3 RD. Entretanto, surpreendentemente, o osso trabecular também se encontrava severamente afetado.

Paratireoidectomia

O tratamento definitivo preconizado para o HPT/NEM-1 - onde predomina a presença de hiperplasia das quatro glândulas paratireóides - em geral é cirúrgico. Entretanto, o HPT/NEM-1 apresenta usualmente longo período inicial assintomático, com hipercalcemia leve / moderada, que se inicia na adolescência sob forma de quadro insidioso e não-agressivo. Por isto, o tratamento cirúrgico precoce não é usualmente indicado (Mallette et al., 1994).

Burgess et al. (1999), por outro lado, advogam claramente o tratamento cirúrgico dos casos com HPT/NEM-1 assintomático que apresentem tão somente alteração evidente da densidade mineral óssea (osteopenia/osteoporose). Conclui-se do exposto, que o momento ideal para a recomendação e realização do tratamento cirúrgico no HPT/NEM-1 permanece controverso.

Ganhos da massa óssea após paratireoidectomia em casos com HPT esporádico têm sido documentados por vários estudos. Silverberg et al. (1995b) relataram incremento significativo (+12%) da DMO na coluna vertebral e colo femural, durante seguimento clínico ao longo de quatro anos. Em relação ao rádio distal, estes autores relataram ganho de somente 4% da massa óssea no 1/3 RD, no mesmo período de tempo. Nomura et al (2004), observaram ganho importante da DMO em casos com HPT seguidos por até seis anos após paratireoidectomia. Estes autores notaram que na coluna lombar, o incremento pós-cirúrgico da DMO iniciou-se já aos três meses e permaneceu até o final do estudo (6 anos), enquanto o incremento da DMO no 1/3 RD foi mais tardio. Enquanto estudo mais recente descreve ganho de DMO nos três sítios ósseos a partir do primeiro ano de segmento e manutenção desta recuperação durante segmento de 15 anos (Rubin et al., 2008)

Há muito poucos dados na literatura sobre DMO antes e após paratireoidectomia, em casos com HPT/NEM1. Assim, somente cinco casos com HPT/NEM1 foram analisados por Burgess et al (1999), no período pré e pós-cirúrgico. Além disto, estes autores puderam somente analisar a DMO em dois sítios ósseos, a coluna lombar e a região do colo do fêmur. Assim, o 1/3 RD não foi até o momento estudado no HPT/NEM1 durante o período pós-paratireoidectomia.

2. OBJETIVOS

-
- A - Comparar a DMO em pacientes com HPT/NEM1 antes e após paratireoidectomia, considerando-se os três sítios ósseos clássicos: um terço distal do rádio proximal, coluna lombar, e fêmur.
- B - Caracterizar o perfil clínico, bioquímico, hormonal e densitométrico de pacientes com hiperparatireoidismo associado à neoplasia endócrina múltipla tipo 1.

3. MÉTODOS

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CAPPesq). Os pacientes deram seu consentimento informado por escrito para a realização do presente estudo, através de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. O número do Protocolo de Pesquisa é 1059/05.

3.1 PACIENTES

3.1.1 Grupo A

3.1.1.1 Critérios de inclusão do grupo A

- Pacientes com diagnóstico de HPT/NEM1.
- Faixa etária acima de 20 anos de idade.

Foram incluídos inicialmente neste estudo, 36 pacientes com diagnóstico clínico e gênico prévio de HPT/NEM1 pertencentes a 8 famílias não relacionadas (Lourenço-Jr et al., 2007; Toledo et al., 2007).

O objetivo de incluir este grupo no estudo foi analisar a DMO e verificar possíveis correlações clínicas e bioquímicas relacionadas ao padrão densitométrico do HPT/NEM1.

3.1.1.2 Caracterização clínica do grupo A

Este grupo era constituído por 18 pacientes do sexo masculino e 18 pacientes do sexo feminino, com idade cronológica média de $41,5 \pm 15,23$ anos.

A caracterização clínica deste grupo estudado em relação aos outros tumores relacionados à NEM1 era: 28 (77,8%) dos 36 pacientes tinham diagnóstico de tumores neuroendócrinos enteropancreáticos: 14 (38,8%) gastrinomas, 6 (16,6%) insulinomas, 1 (2,7%) a associação de gastrinoma e insulinoma, e 19 (52,8%) tumores neuroendócrinos enteropancreáticos não-funcionantes. A prevalência de tumores hipofisários neste grupo era: 15 (41,7%) tinham adenoma hipofisário: 9 (25%) eram prolactinomas, 5 (13,8%) tumores hipofisários não-funcionantes e em 1 (2,7%) havia associação de prolactinoma e LHoma (Lourenço-Jr et al., 2006).

3.1.1.3 Caracterização gênica do grupo A

Após seqüenciamento automático de toda região codificadora do gene *MEN1* (ABI 3130 x/l, Applied Biosystems, USA), foram encontradas mutações germinativas em todos os casos incluídos neste estudo (Toledo et al., 2007). Todos os ensaios dos seqüenciamentos foram realizados no LIM-25, Unidade de Genética, Endocrinologia, FMUSP. As mutações identificadas por família foram:

a) Família 1: 308delC (*frameshift*)

Figura 1: Seqüenciamento automático do gene *MEN1* de casos NEM1 da família 1. Foram encontradas alterações em heterozigose no padrão do seqüenciamento do gene *MEN1* no éxon 2.

b) Família 2: I147F (*missense*)

Figura 2: Seqüenciamento automático do gene *MEN1* de casos NEM1 da família 2. Foram encontradas alterações em heterozigose no padrão do seqüenciamento do gene *MEN1* no éxon 2.

c) Família 3: 1059delC (*frameshift*)

Figura 3: Seqüenciamento automático do gene *MEN1* de casos NEM1 da família 3. Foram encontradas alterações em heterozigose no padrão do seqüenciamento do gene *MEN1* no éxon 7.

d) Família 4: L413R (*missense*)

Figura 4: Seqüenciamento automático do gene *MEN1* de casos NEM1 da família 4. Foram encontradas alterações em heterozigose no padrão do seqüenciamento do gene *MEN1* no éxon 9.

e) Família 5: 360delTCTA (*frameshift*)

Figura 5: Seqüenciamento automático do gene *MEN1* de casos NEM1 da família 5. Foram encontradas alterações em heterozigose no padrão do seqüenciamento do gene *MEN1* no éxon 2.

f) Família 6: 375del21 (del 21)

Figura 6: Seqüenciamento automático do gene *MEN1* de casos NEM1 da família 6. Foram encontradas alterações em heterozigose no padrão do seqüenciamento do gene *MEN1*, uma grande deleção no éxon 2.

g) Família 7: 360delTCTA (*frameshift*)

Figura 7: Seqüenciamento automático do gene *MEN1* de casos NEM1 da família 7. Foram encontradas alterações em heterozigose no padrão do seqüenciamento do gene *MEN1* no éxon 2.

h) Família 8: R527X (*nonsense*)

Figura 8: Seqüenciamento automático do gene *MEN1* de casos NEM1 da família 8. Foram encontradas alterações em heterozigose no padrão do seqüenciamento do gene *MEN1* no éxon 10.

Frameshift

Figura 9: Esquema das proteínas menin transcritas pelas mutações *MEN1* de quadro de leitura, identificadas nas famílias (1,3,5,7) deste estudo

Missense

Figura 10: Esquema das proteínas menin transcrita por mutações pontuais de famílias (2,4) identificadas neste estudo.

3.1.2 Grupo B

Constituído por pacientes com HPT/NEM1 que foram submetidos à paratireoidectomia.

3.1.3 Critérios de inclusão

- Pacientes do grupo A com indicação para o tratamento cirúrgico de HPT (Bilezikian, 2002) e que foram submetidos à cirurgia em tempo hábil para serem incluídos neste estudo.

Este segundo grupo (advindo do grupo A) era constituído por pacientes com HPT/NEM1 que foram submetidos ao tratamento cirúrgico e nos quais foi realizada a análise da evolução da DMO após o tratamento cirúrgico do HPT/NEM1.

O grupo B foi inicialmente representado por 24 pacientes HPT/NEM1 operados (24/36; 66.6 %), os quais preenchiam o critério de seleção acima descrito. Entretanto, na análise estatística, 8 dentre os 24 (8/24; 33,3%) casos foram excluídos, considerando-se os seguintes critérios de exclusão abaixo relacionados.

3.1.4 Critérios de exclusão do grupo B

- a) Pacientes abaixo de 20 anos e acima de 60 anos;
- b) Mulheres na pós-menopausa em uso de terapia de reposição hormonal para menopausa;
- c) Pacientes em uso de drogas que pudessem eventualmente interferir com o metabolismo ósseo, tais como: glicocorticóides, bifosfonatos, lítio, anticonvulsivantes (fenitoína, barbitúricos e ácido valpróico), hidróxido de alumínio, warfarina, heparina e quimioterápicos;

- d) Hipogonadismo sem tratamento;
- e) Síndrome de Cushing;
- f) Mieloma múltiplo;
- g) Hepatopatia crônica;
- h) Insuficiência renal crônica;
- i) Pacientes com níveis alterados de prolactina ou hormônios tireoidianos durante o período do estudo;
- j) Tabagismo;
- k) Alcoolismo;
- l) Pacientes com hiperparatireoidismo recorrente ou persistente no período do estudo.

Deste grupo, foram excluídos 8 (33,3%) casos: 2 (25%) tiveram recidiva do HPT no período pós-cirúrgico; 1 (12,5%) tinha insuficiência renal crônica; 1 paciente engravidou durante o estudo; 1 (12,5%) paciente faleceu durante o estudo; e 3 (37,5%) casos foram operados previamente ao estudo, não tendo sido possível obter dados pré-cirúrgicos da DMO, em tempo hábil para inclusão no estudo.

O grupo B, portanto, era constituído por 16 pacientes (10 do sexo masculino e 6 do sexo feminino) pertencentes a 6 famílias (Famílias 1 a 6) com média de idade de $43,6 \pm 11,16$ anos. A prevalência de tumores relacionados à NEM1 neste grupo era:

- a) 14 (87,5%) com diagnóstico de PETs: 8 (50%) tumores não-funcionantes, 7 (43,7%) gastrinomas e 2 (12,5%) insulinoimas;
- b) 8 (50%) pacientes com diagnóstico de tumores hipofisários, sendo 4 (25%) adenomas não-funcionantes e 4 (25%) prolactinomas.

Resumindo, os pacientes analisados foram então divididos em 2 subgrupos, A e B segundo o objetivo do estudo (Grupo A: expandir a análise do perfil densitométrico na HPT/NEM1; Grupo B: analisar a evolução da DMO após a cirurgia).

3.2 PROCEDIMENTOS

3.2.1 Avaliação clínica

O critério para diagnóstico clínico de NEM1 foi estabelecido de acordo com Consenso de NEMs publicado em 2001 (Brandi et al., 2001).

A investigação clínica inicial necessária para o diagnóstico de HPT foi realizada através de dosagens séricas repetidas de:

- a) Cálcio total (Ca);
- b) Fósforo (P);
- c) Magnésio (Mg);
- d) Paratormônio (PTH);
- e) Calciúria de 24 h (CA U);
- f) Proteínas totais e frações

Os exames de imagem incluíram:

- a) cintilografia de paratireóides com Sestamibi;
- b) ultra-sonografia cervical.

Para avaliação laboratorial, foi realizada a coleta de sangue venoso periférico após 12 horas de jejum, no período da manhã (8:00 – 9:00h).

Estes exames foram realizados pelo Laboratório Central do HC-FMUSP e pelo Laboratório de Hormônios e Genética Molecular LIM/42 da Disciplina e Serviço de Endocrinologia, HC-FMUSP.

O critério diagnóstico para HPT foi baseado no achado de hipercalcemia ou valores de cálcio sérico no limite superior da normalidade, associados a valores de PTH elevados ou inadequadamente normais diante de hipercalcemia.

3.2.2 Avaliação bioquímica e hormonal

- As concentrações de cálcio foram determinadas pelo método colorimétrico automatizado e o valor de referência foi de 8,6 a 10,2 mg/dL.
- As concentrações de fósforo foram determinadas pelo método enzimático colorimétrico automatizado que estabelece valores de referência entre 2,7 e 4,5 mg/dL.
- As concentrações de magnésio foram determinadas pelo método colorimétrico automatizado e os valores de referência foram de 1,58 a 2,55 mg/dL.
- As dosagens de PTH foram obtidas pelo método imunorradiométrico (IRMA), com valores de referência variando entre 11 e 62 pg/mL. A partir de 8/2/2007, as dosagens de PTH foram realizadas pelo método imunoquímio-luminométrico (ICMA).

Os valores obtidos por este método acima de 87 pg/mL foram convertidos a valores de (IRMA) aplicando a equação: $PTH-IRMA = 0,6 \times PTH-ICMA + 23$.

- Os valores de Cálcio Total (Urina de 24 h) foram obtidos pelo método colorimétrico automatizado. Os intervalos de referência considerados como valores normais para este método são de 100 a 320 mg/vol 24 h.
- As dosagens de interligadores C-terminais (CTX) foram determinadas pelo método eletroquimioluminométrico utilizando kit Roche Elecsys (EUA). O valor de referência para homens entre 50 a 70 anos é de até 0,70 ng/mL e para mulheres na pré-menopausa, até 0,57 ng/mL.
- As dosagens de osteocalcina foram determinadas pelo método eletro-quimioluminométrico utilizando kit Roche Elecsys. Os valores de referência determinados para homens eram: entre 18 a 29 anos: 24,0 a 70,0 ng/mL; de 30 a 50 anos: 14,0 a 42,0 ng/mL; de 51 a 70 anos: 14,0 a 46,0 ng/mL. Os valores de referência para mulheres na pré-menopausa (> 20 anos) são: 11,0 a 43,0 ng/mL; na pós-menopausa (sem reposição hormonal): 15,0 a 46,0 ng/mL; com osteoporose: 13,0 a 48,0 ng/mL.
- A 25-hidroxivitamina D (25-OHD) foi dosada pelo método radioimunoensaio (Diasorin Lab), e o valor de referência foi de 9,0 a 37,6 ng/mL.

Para a avaliação de PTH, 25-OHD, CTX e osteocalcina, todas as dosagens apresentaram coeficiente de variação intra-ensaio $< 3,5\%$ e interensaio $< 10\%$.

Para a avaliação de Ca, P, Mg, Ca U, todas as dosagens apresentavam coeficiente de variação intra-ensaio $< 7\%$ e interensaio $< 3\%$.

3.2.3 Procedimento cirúrgico

Todos os 36 casos analisados preenchiam os critérios estabelecidos pelo Consenso NIH sobre HPT (Bilezikian et al., 2002), para a recomendação e realização da paratireoidectomia. Dentre estes 36 pacientes, 24 (66.6 %) deles foram submetidos ao tratamento cirúrgico. Os outros 16 casos encontravam-se aguardando cirurgia a ser realizada pela Equipe da Cirurgia de Cabeça e Pescoço, do HC-FMUSP, na época do início desta pesquisa.

A técnica cirúrgica utilizada para todos os casos foi sempre a mesma: paratireoidectomia total, seguida por auto-implante em músculo braquioradial do antebraço não-dominante.

Este procedimento cirúrgico seguiu o seguinte protocolo: Ressecção de todas as paratireóides encontradas, incluindo a busca minuciosa de possíveis glândulas supranumerárias ou ectópicas com o intuito de prevenir HPT persistente ou recorrente. Após a ressecção de todas as glândulas encontradas, a paratireóide com volume e aspecto mais próximo da normalidade foi selecionada para ser implantada. Parte desta glândula foi fragmentada em 20 a 25 pedaços com cerca de 1mm e implantada em

“poços” (1 a 5) criados no músculo braquioradial do antebraço não-dominante. A parte restante desta glândula também foi fragmentada e criopreservada, para ser implantada caso o implante não se tornasse funcionante. Todos os pacientes também foram submetidos à timectomia cervical profilática, na tentativa de evitar possíveis tumores carcinóides tímicos e HPT persistente por paratireóide ectópica intra-tímica. A cirurgia foi realizada pela equipe de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital das Clínicas – FMUSP, sempre supervisionada pelo Dr. Fábio M. Montenegro. Concomitantemente, o exame anatomopatológico foi realizado no Serviço de Patologia do HC-FMUSP.

As paratireóides retiradas foram medidas (comprimento, largura e altura). O volume e o peso foram estimados usando as seguintes fórmulas:

- peso (g) = $0,585 \text{ RV (em cm}^3\text{)} + 0,134$ (Parfitt et al., 1993)
- Volume = produto das três medidas $\times \frac{4}{3} \pi$ (Randhawa et al., 2007)

3.2.4 Seguimento clínico pós- cirúrgico

Os pacientes, após a paratireoidectomia, foram submetidos a repetidas dosagens de cálcio, fósforo, magnésio, PTH (amostras colhidas nos 2 antebraços) e calciúria de 24 horas. Foi realizada a avaliação da necessidade de ajustes de doses de suplementação com cálcio e vitamina D (carbonato de cálcio e calcitriol). Todos os pacientes necessitaram de reposição de cálcio (Carbonato de cálcio) e vitamina D ativa (calcitriol) no período pós-cirúrgico imediato, em razão da presença de sinais e sintomas de hipocalcemia, associados a calcemias abaixo da faixa do normal.

Seguimento pós-cirúrgico - No primeiro mês, as dosagens hormonais foram semanais e nos três meses subseqüentes, foram mensais; ou em intervalos menores, caso necessário. Os pacientes foram tratados por meio de reposição de cálcio via oral (doses de 1 a 2 gramas ao dia de Carbonato de cálcio), associado a calcitriol (doses de 0,25 a 1,0 mcg/dia). Estas doses foram monitorizadas a fim de se manter o paciente normocalcêmico (cálcio total > 8,5 mg/dL). Ao longo dos meses, foi feita retirada gradual das drogas até, quando possível, sua suspensão completa.

Critérios de sucesso no auto-implante

A paratireóide reimplantada foi considerada funcionante quando - após o período máximo de 180 dias da paratireoidectomia - o paciente manteve níveis de PTH circulantes e cálcio dentro dos limites da normalidade, sem necessidade de reposição de cálcio e / ou vitamina D.

Foram também realizadas, dosagens de marcadores ósseos séricos (osteocalcina, CTX) no período de 3, 6, 9 e 12 meses após a cirurgia.

3.2.5 Densitometria Mineral Óssea

Os exames de densitometria óssea (DO) foram realizados na Serviço de densitometria óssea do Instituto de Radiologia do Hospital das Clínicas de São Paulo (INRAD). O aparelho utilizado foi sempre o mesmo, o densitômetro HOLOGIC QDR-4500A (S/N 45130, USA) do INRAD. O coeficiente de variação do aparelho para a coluna lombar e fêmur total é de até 3% e para o colo do fêmur é de até 5%. Para o rádio distal, não está ainda definido o coeficiente de variação dsse aparelho.

A DMO foi avaliada em todos os 16 casos com HPT/NEM1, imediatamente antes e 12 a 18 meses após a paratireoidectomia (média de $15,2 \pm 2,66$ meses). Os sítios ósseos analisados por DMO foram:

- a) coluna lombar (regiões L1-L4);
- b) fêmur proximal (colo do fêmur e fêmur total);
- c) rádio distal (terço proximal do rádio distal – 1/3RD).

Para esta análise, foram seguidos os procedimentos padronizados na literatura (Miller et al., 1999; Blake et al., 1999; Bakalov et al., 2003).

No estudo da densitometria óssea de dupla emissão com fonte de raios X (DXA), a DMO é relatada em valores absolutos e expressos em g/cm^2 . Outro parâmetro muito útil é o índice T, o qual se refere ao desvio padrão (DP) da média de DMO de um indivíduo adulto jovem. Já o índice Z, refere-se a uma comparação dada em desvio padrão da DMO esperada para uma dada idade e em relação ao sexo.

Os critérios densitométricos aqui usados foram aqueles sugeridos por Kanis et al. (1994) e adotados pela Organização Mundial de Saúde (OMS). Segundo este critério, que leva em consideração somente o índice T, é considerada normal aquela DMO que apresente valor maior que -1.00 DP. Osteopenia é definida para valores de DMO entre abaixo de -1.00 DP e acima de -2.5 DP. A presença de osteoporose é definida por valores de DMO abaixo de $-2,5$ DP.

3.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram expressos em média $\pm$ desvio padrão e valores máximo e mínimo. As correlações entre as variáveis foram testadas pela correlação de Pearson. Para comparar as diferenças entre os parâmetros clínicos e bioquímicos e parâmetros densitométricos, antes e após a cirurgia, foi usado o teste T de Student e a regressão linear. Quando adequado, usou-se o teste do chi-quadrado. A análise foi realizada usando-se o programa de estatística StataTM (versão 8.0. College Station, TX: Stata Corporation; 2003).

Valores de $P < 0,05$ foram considerados significantes.

4. RESULTADOS

4.1 Resultados do grupo A

4.1.1 Padrão clínico, bioquímico e hormonal do grupo A

Os dados clínicos, laboratoriais e densitométricos do grupo A (36 casos com HPT/NEM1) estão resumidos nas tabelas 1 e 4.

Idade:

No grupo A, a média de idade ao diagnóstico de HPT foi de $38,9 \pm 14,46$ anos (17-73 anos). Dezoito (18) pacientes eram do sexo feminino (50%). As médias de idades dos homens e das mulheres eram: $41,4 \pm 13,48$ e $36,3 \pm 15,31$ anos, respectivamente. Esta diferença de idade não foi estatisticamente significativa ($p=0,19$).

Nefrolitíase, fraturas:

Na avaliação clínica dos pacientes, constatamos que 32 pacientes (88,9%) tinham diagnóstico de nefrolitíase: 28 (77,8%) com história de nefrolitíase de repetição antes do diagnóstico de HPT, e 4 (11,1%) tiveram pelo menos um episódio de calculose renal ao longo do seguimento clínico (período de 6 a 36 meses após o diagnóstico de HPT). Havia relato de fraturas em 7 pacientes (19,4%). Apenas um dentre os 36 casos (2,8%) teve fratura espontânea do rádio distal aos 48 anos, como primeira manifestação clínica de HPT, sendo que este caso não tinha nefrolitíase. Portanto, o total de

HPT sintomáticos na casuística de 36 HPT/NEM1 foi de 33 casos (91,7%), e o sintoma mais freqüente foi decorrente da nefrolitíase (Tabela 1S).

O tempo médio avaliado entre o relato de sintomas clínicos iniciais sugestivos de HPT e o diagnóstico de HPT associado à NEM1, foi de $17,8 \pm 10,50$ anos (3 a 38 anos).

No momento da análise da DMO, a média de idade deste grupo era de $41,6 \pm 15,19$ anos de idade. As médias de idades dos homens e das mulheres eram: $44,1 \pm 14,18$ e $39,1 \pm 16,16$ anos, respectivamente (Tabela 1S). Esta diferença de idade não foi estatisticamente significativa ($p=0,31$).

Os valores séricos médios de PTH neste grupo eram de $113,9 \pm 91,14$ pg/mL (44-592 pg/mL). A média do cálcio total sérico era de $11,0 \pm 0,52$ mg/dL (10,2-12,2 mg/dL). Todos os pacientes apresentavam níveis séricos normais de albumina. Os valores médios de 25-OHD ($n=20$) eram $23,9 \pm 11,12$ ng/mL (11 - 46 ng/mL). Os valores do fósforo sérico foram $2,7 \pm 0,58$ mg/dL (1,5-4,5mg/dL). Todos os pacientes analisados tinham concentrações de magnésio sérico dentro dos limites da normalidade. Estes pacientes apresentavam valores médios pouco elevados de cálcio urinários de 24 horas; porém com uma ampla diferença interindividual, variando de valores normais até valores muito elevados. Em relação aos marcadores ósseos: CTX estava elevado em 7 (46,7%) dentre os 15 casos analisados; osteocalcina estava elevada em 6 (30%) de 20 pacientes analisados para este parâmetro. A fosfatase alcalina foi analisada em 30 pacientes e estava elevada em 11 (36.7%) deles (Tabela1, Tabela 1S).

Tabela 1- Parâmetros clínicos e bioquímicos de pacientes com HPT/NEM1

Característica HPT/NEM1	n	Média ± DP	mínimo-máximo	Valores de Referência
Idade ao diagnóstico de HPT (anos)	36	38,9 ± 14,46	17 - 73	-
Sexo (F/M)	18 / 18	-	-	-
Idade de nefrolitíase (anos)	28	26,0 ± 9,28	16 - 55	-
PTH (pg/mL)	36	113,9 ± 91,14	44 - 592	11 - 62
Cálcio total (mg/dL)	36	11,0 ± 0,52	10,2 - 12,2	8,6 - 10,2
Fósforo (mg/dL)	32	2,7 ± 0,58	1,5 - 4,5	2,7 - 4,5
Magnésio (mg/dL)	30	1,99 ± 0,374	1,24 - 2,54	1,58-2,55
Calciúria 24 h (mg/vol)	27	319,1 ± 138,64	139,5 - 648,0	100 - 320
25-OHD (ng/mL)	20	23,9 ± 11,12	11 - 46	9 - 37,6
Osteocalcina (ng/mL)	M=12	35,9 ± 21,01	13,7 - 85,6	M:14 - 46
	F=8	43,7 ± 28,72	17,5 - 85,2	F: 11 - 43
CTX (ng/mL)	M=10	0,86 ± 0,563	0,27 - 2,07	M: < 0,70 *
	F=5	0,58 ± 0,192	0,26 - 0,73	F:< 0,57
Fosfatase alcalina (U/L)	M=17	114,5 ± 27,87	83 - 188	M: 40 -129
	F=13	111,7 ± 52,49	58 - 246	F: 35 - 104

HPT/NEM1, hiperparatireoidismo primário relacionado à Neoplasia Endócrina Tipo 1; F, feminino; M, masculino; HPT, hiperparatireoidismo primário; PTH, paratormônio; CTX, interligadores carboxiterminais; DP, desvio padrão; * idade entre 50-70 anos

4.1.2 Padrão densitométrico do grupo A

Considerando-se os três sítios ósseos analisados nos 36 pacientes do grupo A, foram obtidos 106 valores de índice T. Não foi possível obter o resultado da DMO do 1/3 RD de dois pacientes (casos 31 e 32), pois estes foram submetidos ao tratamento cirúrgico antes do início do atual estudo. Assim, dentre estes 106 valores de DMO obtidos, 78 (73,6%) mostravam desmineralização evidente ($T < -1,00$) e compatíveis com diferentes graus de perda mineral óssea. Aplicando os critérios da OMS (1994) para a realização do diagnóstico densitométrico de osteoporose, verificou-se que em 61,1% (22/36) dos casos havia osteoporose em, no mínimo, um dos sítios ósseos: 41,7% (15/36) dos pacientes apresentavam osteoporose em somente um dos sítios ósseos; 5,5% (2/36), em dois dos três sítios; e até 13,9% (5/36), nos 3 sítios. Quanto à osteopenia, 72,2% (26/36) dos casos apresentaram este padrão de perda óssea em pelo menos 1 dos sítios ósseos: 27,8% (10/36) apresentavam osteopenia em um dos sítios; 38,9% (14/36), em dois sítios, e somente dois pacientes nos três sítios ósseos (5,5%) (Tabela 2).

Tabela 2- Prevalência de osteoporose e osteopenia em casos com NEM1 (n=36), em relação ao número de sítios ósseos afetados

	1 sítio	2 sítios	3 sítios	total
DMO normal	33,3%	16,7%	2,8%	52,8%
osteopenia	27,8%	38,9%	5,5%	72,2%
osteoporose	41,7%	5,5%	13,9 %	61,1%

DMO , densidade mineral óssea

Somando-se os casos com osteopenia e/ou osteoporose, 97,2 % dos pacientes apresentavam DMO alterada em algum dos três sítios ósseos considerados, sendo que em apenas um paciente (2,8%) documentou-se densidade mineral óssea normal em todos os três sítios (tabela 2S).

A osteoporose foi diagnosticada em 38,2% dos casos (13/34) no 1/3 RD; em 38,9% dos casos (14/36) na coluna lombar, e em 19,4% (7/36) dos casos no colo do fêmur (tabela 3, tabela 2S).

Em relação à osteopenia, ela foi mais prevalente no colo do fêmur (52,8%; 19/36) que no 1/3 RD (41,2%; 14/34) e na coluna lombar (30,5%; 11/36) (tabela 3, tabela 2S).

Tabela 3- Prevalência de osteoporose e osteopenia em casos com HPT/NEM1, segundo os sítios ósseos afetados

	L1-L4	Colo do fêmur	1/3 RD
DMO normal	30,5%	27,8%	20,6%
osteopenia	30,6%	52,8%	41,2%
osteoporose	38,9%	19,4%	38,2%

DMO: densidade mineral óssea; L1-L4: coluna lombar região L1-L4; 1/3 RD: terço proximal do rádio distal

Exames com DMOs diminuídas ($T, < -1.00$; ou seja, somando-se osteopenia + osteoporose) foram mais prevalentes no 1/3 RD (79,4%; 28/34), mas também observamos uma elevada prevalência no colo do fêmur (72,2%; 26/36) e na coluna lombar (69,5%; 25/36).

A gravidade da desmineralização óssea foi notada ser mais acentuada no 1/3 RD, com valores médios de T de $-2,46 \pm 1,436$ (variação, -0,20 a -5,65); seguida pela coluna lombar (L1-L4), com valores médios de

T de $-2,05 \pm 1,539$ (de $+1,82$ até $-5,11$); e, em menor grau, no colo do fêmur, com valores médios de T de $-1,60 \pm 1,138$ (variação, $+1,16$ a $-3,81$) (Tabela 4, Tabela 2S).

Em três casos, a análise da DMO no rádio distal permitiu a identificação de desmineralização óssea restrita a esse sítio, havendo DMO normal tanto no colo do fêmur como na coluna lombar. Por outro lado, observou-se cinco casos com DMO diminuída somente no colo do fêmur e/ou na coluna lombar, estando normal a DMO no rádio distal (Tabela 2S).

Tabela 4- Parâmetros densitométricos dos pacientes do grupo A (média $\pm$ desvio padrão)

	L1-L4 n=36	Colo do fêmur n=36	1/3 RD n=34
DMO (g/cm ²)	$0,838 \pm 0,177$	$0,762 \pm 0,124$	$0,613 \pm 0,095$
Índice - T	$-2,05 \pm 1,539$	$-1,60 \pm 1,138$	$-2,46 \pm 1,436$
Índice - Z	$-1,64 \pm 1,427$	$-0,86 \pm 1,233$	$-2,10 \pm 1,294$

DMO: densidade mineral óssea; L1-L4: coluna lombar região L1-L4; 1/3 RD: terço proximal do rádio distal

4.1.3 Padrão bioquímico, hormonal e densitométrico do grupo A, estratificado por idade

Quando analisamos os parâmetros bioquímicos, hormonais e densitométricos, estratificados por idade, não encontramos diferenças significativas em relação aos parâmetros laboratoriais entre pacientes até 40 anos de idade e acima de 40 anos. Porém, em relação aos parâmetros densitométricos, os pacientes acima de 40 anos de idade apresentavam

menor o índice-T ($-2,97 \pm 1,511$) ($p=0,003$) e DMO em valor absoluto ($0,736 \pm 0,178$) ($p=0,007$) da coluna lombar (L1-L4) que os pacientes até 40 anos de idade (T, $-1,39 \pm 1,204$; g/cm^2 , $0,910 \pm 0,140$). Outro parâmetro densitométrico que diferiu estes grupos, segundo a idade, foi o índice-T do 1/3 RD ($p=0,002$). Os pacientes acima de 40 anos de idade apresentavam valores menores ($-3,37 \pm 1,372$), quando comparados aos dos pacientes com até 40 anos de idade ($-1,90 \pm 1,185$).

4.1.4 Padrão bioquímico, hormonal e densitométrico do grupo A, estratificado por sexo

Ao avaliarmos os parâmetros bioquímicos, hormonais e densitométricos, estratificado segundo o sexo, encontramos diferença estatisticamente significativa em relação apenas ao índice-T e a DMO em valor absoluto do 1/3 RD. Os pacientes do sexo masculino apresentavam tendência para menor índice-T ($-2,98 \pm 1,281$) ($p=0,02$), índice Z ($-2,63 \pm 1,216$) ($p=0,009$) e valor absoluto de DMO (g/cm^2) ($0,642 \pm 0,097$) ($p=0,05$), em relação às mulheres (T, $-1,88 \pm 1,409$; Z, $-1,45 \pm 1,102$; g/cm^2 , $0,579 \pm 0,083$) (tabela 5).

O tempo estimado de doença também diferiu entre os sexos, os pacientes do sexo masculino tinham maior tempo estimado de doença ($17,9 \pm 14,39$ anos) comparado às pacientes do sexo feminino ($9,7 \pm 9,31$ anos) ($p=0,05$).

Tabela 5- Parâmetros bioquímicos e densitométricos do grupo A, estratificado por sexo.

	masculino	feminino	p
PTH (pg/mL)	100,5 ± 28,92	128,1 ± 129,87	0,38
Cálcio total (mg/dL)	10,9 ± 0,46	11,1 ± 0,59	0,52
Fósforo (mg/dL)	2,5 ± 0,51	2,9 ± 0,60	0,07
Calciúria 24 h	337,2 ± 134,27	296,5 ± 146,6	0,45
25-OHD (ng/mL)	24,6 ± 12,59	22,8 ± 9,19	0,73
Osteocalcina (ng/mL)	35,9 ± 21,01	43,7 ± 28,72	0,48
CTX (ng/mL)	0,86 ± 0,563	0,58 ± 0,192	0,28
Fosfatase alcalina (U/L)	114,5 ± 27,87	111,7 ± 52,49	0,85
Índice -T (CL)	-2,41 ± 1,662	-1,68 ± 1,354	0,16
Índice Z (CL)	-2,09 ± 1,479	-1,18 ± 1,249	0,05
DMO (CL)	0,823 ± 0,201	0,858 ± 0,154	0,49
Índice-T (CF)	-1,87 ± 1,090	-1,34 ± 1,153	0,16
Índice Z (CF)	-0,93 ± 1,015	-0,78 ± 1,457	0,71
DMO (CF)	0,776 ± 0,132	0,755 ± 0,120	0,75
Índice-T(1/3RD)	-2,98 ± 1,281	-1,88 ± 1,409	0,02 *
Índice Z (1/3 RD)	-2,63 ± 1,216	-1,45 ± 1,102	0,009*
DMO (1/3RD)	0,642 ± 0,097	0,579 ± 0,083	0,05*

PTH: paratormônio; 25-OHD: 25 hidroxivitamina D; CTX: interligadores carboxiterminais; 1/3 RD: terço proximal do rádio distal; CF: colo do fêmur; CL: coluna lombar (L1-L4); DMO: densidade mineral óssea

4.1.5 Padrão bioquímico, hormonal e densitométrico do grupo A, estratificado por tempo de doença: correlações

Para análise do tempo estimado de exposição à doença HPT, consideramos o intervalo de tempo entre o primeiro sinal clínico do HPT (primeira crise de cólica renal, p.ex.) e a análise da DMO e os parâmetros bioquímicos e hormonais. Para os pacientes assintomáticos, o intervalo considerado foi o período de tempo entre a idade ao diagnóstico de HPT/NEM1 e a idade ao se analisar a DMO e os parâmetros bioquímicos e hormonais.

Observamos uma correlação inversa entre o índice-T da coluna lombar ($r=-0.35$), o índice-T do 1/3 RD ($r=-0.46$) e o clearance de creatinina ($r=-0.42$) com o tempo de doença HPT ($p<0.05$). Não observamos correlação significativa entre o tempo de doença e os demais parâmetros: valores de PTH, cálcio total, fósforo, calciúria e os marcadores ósseos (CTX, osteocalcina, fosfatase alcalina). Também não observamos correlação significativa com os demais parâmetros densitométricos: índice Z dos três sítios ósseos, índice T do colo do fêmur e DMO em valor absoluto (g/cm^2) nos três sítios ósseos.

Grupos por tempo de exposição ao HPT:

Com relação à perda da DMO, no grupo com mais de dez anos de doença, o índice T do 1/3 RD (-3.02 ± 1.504 DP) foi significativamente menor ($p=0.02$) quando comparado ao grupo com menos de dez anos de doença (-1.90 ± 1.151 DP). Não houve diferença estatisticamente significativa quando comparamos estes grupos em relação ao índice-T da coluna lombar ($p=0.29$) (tabela 6). Não houve diferença estatisticamente significativa,

quando analisamos os valores de índice-T do colo do fêmur e fêmur total entre estes dois grupos (Tabela 6).

O tempo de doença dos pacientes do sexo masculino ($17,9 \pm 14,39$ anos) foi significativamente maior ($p=0.05$) quando comparado às pacientes do sexo feminino ($9,7 \pm 9,31$ anos).

Tabela 6- Parâmetros bioquímicos e densitométricos do grupo A, estratificado por tempo de doença

Tempo de HPT	≤ 10 a	> 10 a	p
PTH (pg/mL)	$106,0 \pm 49,64$	$122,3 \pm 124,12$	0,15
Cálcio total (mg/dL)	$10,9 \pm 0,41$	$11,1 \pm 0,63$	0,46
Fósforo (mg/dL)	$2,6 \pm 0,46$	$2,7 \pm 0,67$	0,08
Cálcúria 24 hs	$337,7 \pm 151,33$	$301,8 \pm 128,98$	0,24
25-OHD (ng/mL)	$21,2 \pm 8,53$	$27,1 \pm 13,47$	0,26
Osteocalcina (ng/mL)	$45,4 \pm 24,41$	$31,2 \pm 22,25$	0,07
CTX (ng/mL)	$0,82 \pm 0,512$	$0,68 \pm 0,468$	0,21
Fosfatase Alcalina (U/L)	$100,4 \pm 19,23$	$123,2 \pm 48,27$	0,42
Índice -T (CL)	$-1,78 \pm 1,211$	$-2,31 \pm 1,805$	0,29
Índice-Z (CL)	$-1,56 \pm 1,069$	$-1,71 \pm 1,743$	0,53
DMO (CL)	$0,856 \pm 0,164$	$0,819 \pm 0,192$	0,11
Índice-T (CF)	$-1,60 \pm 1,130$	$-1,61 \pm 1,178$	0,16
Índice-Z (CF)	$-1,31 \pm 1,146$	$-0,43 \pm 1,187$	0,08
DMO (CF)	$0,751 \pm 0,138$	$0,773 \pm 0,112$	0,46
Índice-T(1/3 RD)	$-1,90 \pm 1,151$	$-3,02 \pm 1,504$	0,02 *
Índice-Z(1/3 RD)	$-1,83 \pm 1,232$	$-2,35 \pm 1,337$	0,07
DMO (1/3 RD)	$0,632 \pm 0,072$	$0,594 \pm 0,112$	0,33

PTH: paratormônio; 25-OHD: 25 hidroxivitamina D; CTX: interligadores carboxiterminais; 1/3 RD: terço proximal do rádio distal; CF: colo do fêmur; CL: coluna lombar (L1-L4); DMO: densidade mineral óssea; * estatisticamente significativa ($p<0,05$)

4.1.6 Análise do padrão densitométrico do grupo A, segundo a associação com prolactinoma

Na análise comparativa de pacientes com diagnóstico de prolactinoma (n=10) associado a NEM1 e pacientes sem prolactinoma (n=26), não observamos diferenças significantes em relação à perda de DMO (Tabela 6S).

4.1.7 Análise do padrão densitométrico do grupo A, segundo a associação com menopausa

Neste grupo de pacientes estudados com HPT/NEM1 havia seis (16,7%) mulheres que estavam no período pós-menopausa. Quando analisamos comparativamente, o grupo de mulheres antes da menopausa (n=12) com o grupo pós-menopausa (n=6), não encontramos diferença estatisticamente significante na DMO dos três sítios ósseos (Tabela 1S).

4.2 Resultados do grupo B

4.2.1 Análise do padrão clínico, bioquímico e hormonal do grupo B

No grupo de pacientes com HPT/NEM1 submetidos ao tratamento cirúrgico, 16 deles foram selecionados para a análise da DMO pré e pós-cirurgia. Como descrito na tabela 7, a média de idade deste grupo era $43,6 \pm 11,16$ anos (28-59 anos). A distribuição por sexo foi 6 mulheres (37,5%) com média de idade de $35,8 \pm 8,33$ anos (29-51anos) e 10 homens

(62,5%) com média de idade de $48,2 \pm 10,26$ anos (29-51 anos). Houve diferença estatisticamente significativa entre a média de idade dos homens e das mulheres ($p=0,03$).

A idade de diagnóstico do HPT neste grupo foi de $40,4 \pm 10,88$ anos (26-59 anos). Treze pacientes (81%) tinham história prévia de litíase renal, e a média de idade da primeira crise de cólica renal foi aos $24,8 \pm 6,43$ anos (17-41 anos).

Tabela 7- Parâmetros clínicos e bioquímicos do grupo B antes da paratireoidectomia total seguida de auto-implante

Característica grupo operado	Média $\pm$ DP	Mínimo - Máximo	Valores de referência (unidade)
Idade (anos)	$43,6 \pm 11,16$	28 - 59	-
Sexo (F/M)	6 / 10	-	-
PTH (n=16)	$108,7 \pm 42,31$	52,6 - 232	11 – 62 (pg/mL)
Cálcio total (n=16)	$11,1 \pm 0,50$	10,2 – 11,8	8,6 - 10,2 (mg/dL)
Fósforo (n=16)	$2,5 \pm 0,42$	1,5 – 3,2	2,7 - 4,5 (mg/dL)
Magnésio (n=16)	$1,90 \pm 0,397$	1,24 – 2,45	1,58 - 2,55 (mg/dL)
Cálcúria 24 h (n=14)	$287,9 \pm 121,97$	151,60 – 520,70	100 – 320 (mg/vol)
25-OHD (n=11)	$23,3 \pm 12,57$	11,0 – 46,0	9 - 37,6 (ng/mL)
Osteocalcina (M=7)	$30,4 \pm 16,23$	13,7 – 63,0	H: 14-46 (ng/mL)
(F=4)	$32,0 \pm 19,82$	17,5 – 61,2	M: 11-43 (ng/mL)
CTX (M=5)	$0,6 \pm 0,34$	0,3 – 1,1	M*: < 0,70 (ng/mL)
(F=3)	$0,6 \pm 0,26$	0,3 – 0,7	F < 0,57 (ng/mL)
Fosfatase alcalina (M=10)	$109,4 \pm 24,64$	83,0 – 159,3	M: 40 -129 (U/L)
(F=5)	$82,0 \pm 22,62$	58 - 110	F: 35 – 104 (U/L)

F: feminino; M: masculino; PTH: paratormônio; 25-OHD: 25 hidroxivitamina D; CTX: interligadores carboxiterminais; FA: fosfatase alcalina; * 50-70 anos

4.2.2 Resultados cirúrgicos

Glândulas retiradas

O número de glândulas paratireóideas encontradas e retiradas: 56

O volume glandular total das paratireóides (cm³): $16,6 \pm 16,09$

Peso glandular total das paratireóides (g): $3,0 \pm 2,25$

Resultado anatomopatológico: 46 (82,2%) foram descritas como hiperplasia, 3 (5,3%) como adenoma e 7 (12,5%) normais.

4.2.3 Evolução da bioquímica e hormonal após PTx

Os valores médios de PTH pré-cirurgia eram $108,7 \pm 42,30$ pg/mL (52,6-232 pg/mL). Estes valores pós-cirurgia caíram significativamente para a faixa da normalidade, $28,3 \pm 11,28$ pg/mL (16-52 pg/mL). Neste grupo, a média do cálcio total sérico antes da cirurgia era de $11,1 \pm 0,51$ mg/dL (10,1-11,8 mg/dL) e após a cirurgia caíram para valores normais, de $9,0 \pm 0,72$ mg/dL (8-10 mg/dL). Os níveis pré-cirurgia médios da 25-hidroxivitamina D eram $21,0 \pm 10,60$ ng/mL (10,5 – 46 ng/mL) e não se modificaram significativamente após a cirurgia: $23,4 \pm 8,89$ (17 - 40 ng/mL) (tabela 8, figuras 11-18).

Tabela 8- Perfil bioquímico e hormonal de 16 casos com HPT/NEM1 antes e 12 meses após cirurgia

	Pré (n=16)	Pós (n=16)	p
PTH (pg/mL)	108,72 ± 42,31	28,31 ± 11,28	<0,0001*
Cálcio total (mg/dL)	11,1 ± 0,50	9,0 ± 0,72	<0,0001*
Fósforo (mg/dL)	2,5 ± 0,42	3,5 ± 0,50	0,0001*
Cálcúria 24 hs (mg/vol)	222,8 ± 67,52	128,94 ± 59,29	0,11
25-OHD (ng/mL)	21,0 ± 10,60	23,4 ± 8,89	0,62
Osteocalcina (ng/mL)	33,8 ± 17,05	12,4 ± 4,41	0,007*
CTX (ng/mL)	0,49 ± 0,203	0,15 ± 0,089	0,014*
Fosfatase alcalina (U/L)	99,2 ± 27,40	71,3 ± 28,33	0,003*

PTH: paratormônio; 25-OHD: 25 hidroxivitamina D; CTX: interligadores carboxiterminais

Figura 11: Valores (média e DP) de PTH sérico antes e 12 meses após paratiroidectomia

Figura 12: Valores (média e DP) de cálcio total sérico antes e 12 meses após paratiroidectomia

Figura 13: Valores (média e DP) de fósforo sérico antes e 12 meses após paratiroidectomia

Figura 14: Valores (média e DP) de cálcio urinário de 24 h antes e 12 meses após paratiroidectomia

Figura 15: Valores (média e DP) de 25-hidroxivitamina D antes e 12 meses após paratiroidectomia

Figura 16: Valores (média e DP) de osteocalcina antes e 12 meses após paratiroidectomia

Figura 17: Valores (média e DP) de CTX antes e 12 meses após paratiroidectomia

Figura 18: Valores (média e DP) de fosfatase alcalina antes e 12 meses após paratiroidectomia

4.2.4 Análise do padrão densitométrico do grupo B:

A análise de DMO neste grupo de 16 pacientes operados mostrou que 62,5% (10/16) dos casos apresentavam osteoporose: em 43,7% deles (7/16) havia osteoporose em somente um dos sítios ósseos; em 6,2% (1/16), em dois dos três sítios; e em 12,5% (2/16) deles ocorria osteoporose nos três principais sítios ósseos (Tabela 2S).

Quanto à presença de osteopenia, notamos que 81,2% (13/16) dos casos apresentavam a lesão: em 31,5% (5/16) deles tinha osteopenia em um dos sítios, e em 50% (8/16) dos casos havia osteopenia em dois sítios. Apenas um paciente deste grupo apresentava DMO normal em todos os três sítios ósseos.

A desmineralização esquelética, considerando-se cada sítio ósseo, mostrou predomínio de osteoporose na coluna lombar (43,7%; 7/16). O 1/3 RD (25%; 4/16) e o colo do fêmur (25%; 4/16) apresentavam frequências semelhantes de osteoporose. A osteopenia foi mais prevalente no colo do fêmur (56,2%; 9/16), seguida pelo rádio distal (50%; 8/16) e, em menor proporção, na coluna lombar (25%; 4/16).

Quando analisada a perda mineral óssea de maneira geral (osteopenia e/ou osteoporose), foi observado que o colo do fêmur (81,2% - 13/16) foi o sítio ósseo mais afetado, seguido pelo 1/3 RD (75% - 12/16) e coluna lombar (68,7% - 11/16).

Apesar do predomínio de osteoporose na coluna lombar (índice-T médio, $-2,11 \pm 1,73$), o grau de maior severidade da desmineralização óssea foi encontrado no 1/3 RD, com valores médios de T de $-2,38 \pm 1,63$. Enquanto isto, no colo do fêmur observou-se perda da massa mineral óssea (T $-1,89 \pm 1,03$) (tabela 9) menos severa do que nos dois outros sítios.

Tabela 9- Densidade mineral óssea da coluna lombar, fêmur e 1/3 rádio distal de 16 pacientes com HPT/NEM1 antes do tratamento cirúrgico

Sítios ósseos	Índice-T	Índice-Z	DMO (g/cm ²)
Coluna lombar(L1-L4)	$-2,12 \pm 1,731$	$-1,84 \pm 1,602$	$0,843 \pm 0,1831$
Colo do fêmur	$-1,89 \pm 1,029$	$-1,08 \pm 1,117$	$0,745 \pm 0,1059$
Fêmur total	$-1,73 \pm 0,914$	$-1,29 \pm 0,899$	$0,818 \pm 0,1128$
1/3 RD	$-2,39 \pm 1,627$	$-2,00 \pm 1,534$	$0,627 \pm 0,0892$

DMO, densidade mineral óssea; 1/3 RD, terço proximal do rádio distal.

4.2.5 Densidade mineral óssea de pacientes com HPT/NEM1 antes e após a cirurgia (~15 meses)

Ao compararmos a DMO antes e após paratiroidectomia total nos 16 pacientes com HPT/NEM1, observamos que em relação à coluna lombar (região L1-L4) houve um incremento médio de $+8,4 \pm 9,84\%$ ($p=0,001$) (tabela 10; figura 19). Em relação ao fêmur, observamos um aumento de $+6,9 \pm 3,17\%$ no fêmur total ($p<0,0001$), e um aumento médio de $+7,7 \pm 6,85\%$ ($p<0,0001$) no colo do fêmur (tabela 11 e 12; figura 19).

Entretanto, quando analisamos a região do 1/3 RD, observamos um decréscimo mínimo na massa mineral óssea, em média de $-0,6 \pm 15,73 \text{ g/cm}^2$ (tabela 13; figura 19), o que não representou uma diferença estatisticamente significativa ($p=0,76$).

Tabela 10- Parâmetros densitométricos da coluna lombar (região L1-L4) de 16 casos HPT/NEM1, antes e após paratiroidectomia

	L1-L4 pré	L1-L4 pós	p
DMO (g/cm^2)	$0,843 \pm 0,183$	$0,909 \pm 0,183$	0,001*
Índice-T	$-2,12 \pm 1,73$	$-1,51 \pm 1,72$	0,0007*
Índice-Z	$-1,84 \pm 1,60$	$-1,18 \pm 1,59$	0,0004*

DMO, densidade mineral óssea; L1-L4, região L1-L4 da coluna lombar

Tabela 11- Parâmetros densitométricos do colo do fêmur de 16 casos HPT/NEM1, antes e após paratireoidectomia.

	Colo do fêmur pré	Colo do fêmur pós	p
DMO (g/cm ²)	0,745 ± 0,106	0,798 ± 0,087	0,0001*
Índice-T	-1,89 ± 1,029	-1,40 ± 0,81	0,0001*
Índice -Z	-1,08 ± 1,117	-0,53 ± 0,99	<0,0001*

DMO, densidade mineral óssea

Tabela 12- Parâmetros densitométricos do fêmur total em 16 pacientes HPT/NEM1, antes e após paratireoidectomia

	Fêmur total pré	Fêmur total pós	p
DMO (g/cm ²)	0,818 ± 0,113	0,874 ± 0,120	< 0,0001*
Índice-T	-1,72 ± 0,914	-1,27 ± 1,006	< 0,0001*
Índice-Z	-1,29 ± 0,899	-0,78 ± 1,008	< 0,0001*

DMO, densidade mineral óssea

Tabela 13- Parâmetros densitométricos do terço proximal do rádio distal em 16 pacientes com HPT/NEM1, antes e após paratireoidectomia

	1/3 RD pré	1/3 RD pós	p
DMO (g/cm ²)	0,627 ± 0,089	0,622 ± 0,075	0,76
Índice-T	-2,39 ± 1,627	-2,46 ± 1,547	0,53
Índice-Z	-2,00 ± 1,534	-2,00 ± 1,447	0,96

DMO, densidade mineral óssea; 1/3 RD, terço proximal do rádio distal

Figura 19: Valores da densidade mineral óssea (g/cm^2) antes e 15 meses após paratireoidectomia total, nos 3 sítios ósseos analisados em 16 pacientes com HPT/NEM1

Figura 20: Valores do índice T antes e 15 meses após paratireoidectomia total, nos 3 sítios ósseos analisados em 16 pacientes com HPT/NEM1

Figura 21: Valores do índice Z antes e 15 meses após paratireoidectomia total, nos 3 sítios ósseos analisados em 16 pacientes com HPT/NEM1

4.2.6 Densidade mineral óssea pré e pós-cirurgia, estratificada por sexo

Coluna lombar

Na análise da coluna lombar, quando estratificamos segundo o sexo, um incremento da massa óssea, estatisticamente significante foi observado em ambos os sexos: nas mulheres, o incremento médio foi de $0,058 \pm 0,028$ g/cm² ($\Delta 6,7\%$) ($p=0,004$); nos homens, o incremento médio foi de $0,070 \pm 0,025$ g/cm² ($\Delta 9,33\%$) ($p=0,02$).

Fêmur

Quando analisamos o fêmur total, no sexo feminino, o incremento médio foi de $0,067 \pm 0,022$ g/cm² ($\Delta 8,5\%$) ($p=0,0007$). Em pacientes do sexo masculino, o incremento médio foi de $0,049 \pm 0,027$ g/cm² ($\Delta 6,0\%$) ($p=0,0003$).

Rádio distal

Quando realizamos a análise, estratificado por sexo, do 1/3 RD, as pacientes do sexo feminino apresentaram um pequeno decréscimo, média $0,0005 \pm 0,015$ g/cm² ($p=0,98$); também no sexo masculino houve um pequeno decréscimo de $0,007$ ($p=0,76$).

Portanto, quando comparamos o incremento médio da DMO após a paratireoidectomia nos três sítios ósseos, observamos que não houve em geral diferença estatisticamente significante entre sexo feminino e masculino.

6. DISCUSSÃO

DMO e HPT

No HPT esporádico, está bem estabelecido o padrão de perda da massa mineral óssea, onde usualmente há desmineralização preferencial do osso cortical e relativa preservação da massa óssea da coluna lombar (Silverberg et al., 1989; Parisien et al., 1990; Abdellhadi et al., 1998; Bakallov et al., 2003). Entretanto, dados sobre o perfil densitométrico no HPT/NEM1 ainda são muito escassos. A única investigação disponível da DMO na NEM1, até recentemente, era a realizada por Burgess et al (1999). Estes autores estudaram a DMO do colo do fêmur e da coluna lombar em 29 mulheres afetadas por HPT/NEM1. Entretanto, estes autores não incluíram nesse estudo a análise da DMO do antebraço (Burgess, 1999), onde exatamente ocorre uma perda preferencial da massa mineral óssea nos casos com HPT esporádico (Silverberg et al., 1995). Em 2008, analisamos a DMO, na fase pré-paratireoidectomia, em 20 indivíduos com HPT/NEM1 advindos de uma única família, na qual foi identificada uma mutação fundadora no MEN1 (Lourenço-Jr et al., 2008). Nesses casos, notamos presença de severa desmineralização óssea tanto em 1/3 RD como na coluna lombar demonstrando que o osso trabecular não estava relativamente protegido, como foi relatado no HPT esporádico (Silverberg et al., 1989, 1996b; Duan et al., 1999; Chappard et al., 2001; Chen et al., 2003).

Assim, com o intuito de analisarmos o padrão da DMO na fase pós-paratireoidectomia na HPT/NEM1, estudamos aqui a DMO nos três sítios ósseos clássicos - coluna lombar, fêmur e rádio distal- em 16 pacientes com

HPT/NEM1 que foram submetidos a paratireoidectomia total, seguida de auto-implante de paratireóide no antebraço. Além disto, expandimos a análise da DMO na fase pré-cirúrgica para outros 16 pacientes com HPT/MEN1, originários de 7 famílias NEM1 adicionais.

Perfil clínico da HPT/NEM1

Com relação ao HPT, a média de idade do aparecimento dos sintomas de HPT ($26,0 \pm 9,28$ anos) nos casos com NEM1 aqui estudados, não diferiu de relatos anteriores (Christopoulos, 2005).

Observamos também elevada prevalência (91,7%) de casos NEM1 com HPT sintomático, representado sobretudo por casos com história de nefrolitíase de repetição. Dados recentes no Brasil relataram alta prevalência (66%) de casos sintomáticos no HPT esporádico (Oliveira, 2007). Em conjunto, esses dados contrastam com os observados em países nos quais há rastreamento rotineiro da calcemia na população. Nessas áreas geográficas, os casos de HPT são diagnosticados usualmente durante as suas fases iniciais, o que leva à existência de uma elevada prevalência (80%) de casos HPT assintomáticos (Mundy et al., 1980; Melton, 1991). Igualmente, a prevalência de nefrolitíase em nossa casuística (88,9%) foi muito superior à observada em séries mais “modernas” de HPT esporádico (~20%), como ocorre na Europa e EUA (Bilezikian et al., 2001). Estes dados tomados em conjunto sugerem que, no nosso meio, o subdiagnóstico desta patologia ainda é bastante freqüente.

A nefrolitíase, como complicação do HPT na NEM1, faz parte da história natural da doença (Skogseid, 1994; Christopoulos, 2005). Apesar da elevada frequência de nefrolitíase de repetição em nossa casuística (28/36; 77,8%), a grande maioria dos pacientes tinha função renal normal, quando o clearance de creatinina foi considerado. A ocorrência de insuficiência renal crônica secundária à lesão renal por nefrolitíase de repetição foi observada em apenas dois (casos 18 e 32) dos 36 casos (5,5%).

A investigação mais sistemática de HPT em pacientes com nefrolitíase, sobretudo naqueles apresentando quadros recorrentes, é altamente recomendada (Christopoulos, 2005). Este procedimento poderia evitar complicações renais, uma vez que se definiria a etiologia da nefrolitíase e o tratamento adequado (p.ex., adenomectomia de paratireóides, no HPT esporádico; ou paratireoidectomia total com auto-implante, no HPT/NEM1).

Apesar de um período relativamente prolongado entre os sintomas relacionados ao HPT e o seu diagnóstico e tratamento (tempo de exposição à doença), não houve nenhum caso em nossa casuística com manifestações esqueléticas mais pronunciadas, tais como osteíte fibrosa cística.

Há controvérsias no que se refere ao risco de fratura no HPT. Wilson et al. (1988) analisando a incidência de fraturas ósseas no HPT, não encontraram incidência maior de fraturas em relação a um grupo controle pareado para idade. Outros, porém, observaram presença de risco de fratura no HPT estimada em 1,5 vezes maior que na população em geral (Kosla et al., 1999). No presente estudo, sete de 36 pacientes (19,4%) com

HPT/NEM1 relataram história de fratura óssea; uma prevalência próxima à encontrada por Burgess (1999) (20,7%). O risco de fratura no HPT/NEM1 não está bem estabelecido. Vale ressaltar que a NEM1 pode também estar associada a outros fatores predisponentes à desmineralização óssea, tal como o hipogonadismo secundário ao prolactinoma (Marx, 2005).

Os valores médios relativamente baixos de vitamina D observados nos nossos casos têm se mostrado um achado comum no HPT (Miedlich et al, 2003; Moosgaard et al 2005). Como sugerido, a deficiência total ou parcial de vitamina D poderia estar relacionada à apresentação clínica mais agressiva do HPT, com comprometimento ósseo mais pronunciado e achado de volume de adenoma maiores (Rao et al., 2002).

DMO no HPT/NEM1

A análise da densitometria óssea é considerada o padrão-ouro na determinação da DMO (Kanis, WHO, 1994). Trata-se de método não-invasivo e que fornece um dos parâmetros para avaliação da atividade do metabolismo ósseo. No presente estudo, constatou-se a ocorrência freqüente e precoce da redução da densidade mineral óssea, avaliada por este método.

A maioria dos nossos casos com HPT/NEM1 apresentava osteopenia e/ou osteoporose no antebraço (79,4%), confirmando o forte distúrbio do metabolismo ósseo no HPT em regiões ricas em osso cortical, representada aqui pelo 1/3 proximal do rádio distal (Silverberg, 1999a). Uma explicação para o achado de valores baixos de DMO no 1/3 RD no HPT é o efeito

catabólico de concentrações moderadamente elevadas de PTH, preferencialmente no osso cortical (Silverberg et al., 1995, Kulak et al., 1998), como verificado em nossos casos e também no HPT primário esporádico. Outro fator que poderia estar associado a esta prevalência elevada de desmineralização óssea é o tempo prolongado de exposição à doença HPT. Assim, observamos nos nossos casos, correlação inversa significativa ($p = -0,46$; $p < 0,05$) entre o tempo estimado de doença e o índice-T do 1/3 RD. Note-se que esta correlação não foi observada em relação ao índice-Z, o qual talvez fosse também aqui aplicável, pois estaria “corrigido” para a idade. Além disto, os pacientes do sexo masculino deste estudo apresentaram uma tendência ao maior comprometimento em 1/3 RD em relação às mulheres ($p = 0,02$). Vale ressaltar porém, que os homens apresentavam maior tempo de exposição à doença, em relação às mulheres ($p = 0,05$).

Níveis PTH moderadamente elevados (2-3 vezes acima do limite superior, da faixa de variação normal) são: a) caracteristicamente encontrados no HPT assintomático; e b) são frequentemente encontrados entre os casos HPT/NEM1 (Burgess et al, 1999; Silverberg et al., 2001). Estes valores de PTH parecem apresentar uma surpreendente ação metabólica dupla, caracterizada por: a) efeitos catabólicos no osso cortical; e b) efeitos anabólicos em osso trabecular (Parisien et al., 1990). Este efeito anabólico em osso trabecular é sugerido pela relativa preservação da DMO, observada na coluna lombar em casos com HPT esporádico (Silverberg, 1989; Dempster, 1999; Chappard, 2001). Entretanto, este achado é discordante do observado nos nossos casos HPT/NEM1, pois 69,5 % dos

nossos casos apresentaram perda óssea na coluna lombar ($T, < -1.0$; o que engloba casos com osteopenia e osteoporose). Esta porcentagem se aproxima aos valores da série de Burgess, em 20 pacientes com NEM1 apresentando quadro de HPT não-controlado (12/20 casos; 60%; $p=0.10$). Tanto os dados de DMO de Burgess, como os nossos, contrastam com as séries modernas de HPT, nas quais apenas uma pequena porção (15%) dos casos exibe desmineralização da coluna lombar (Silverberg et al., 1996). A razão para esta aparente ausência de proteção do PTH na coluna lombar no HPT/NEM1 é desconhecida. Condições que poderiam, eventualmente, interferir na DMO, como prolactinoma e menopausa (Parisien et al., 1995; McCormick, 2007), foram analisadas. Entretanto, não encontramos diferenças significantes quando comparamos a DMO dos subgrupos com e sem prolactinoma, assim como quando comparamos DMO de mulheres antes e após menopausa. Alternativamente, as altas prevalências de perda óssea vertebral nos casos com HPT/NEM1, poderiam eventualmente estar relacionadas às ações da MENIN diretamente no osso (Balogh, 2006). Todos os casos do presente estudo foram analisados genicamente e todos albergavam mutação germinativa no gene *MEN1* (Toledo et al., 2007), o que hipoteticamente poderia interferir no osso, uma vez que todas as células (incluindo as células ósseas) teriam um alelo do gene inativo. Recentes estudos experimentais sugerem que a MENIN, além de sua função supressora tumoral, pode exercer também ação na formação óssea (Naito, 2005). A MENIN, através da interação e inativação do fator transcricional JunD, age em dois eventos: 1) estimulando o direcionamento das células

mesenquimais multipotenciais para a linhagem osteoblástica e 2) inibindo uma fase mais tardia de maturação dos osteoblastos (Sowa et al., 2003, 2004). Mais recentemente, estudo *in vivo* demonstrou que a JunD, que na condição de inativação do *MEN1* encontra-se ativada, exerce uma função de supressão da formação óssea e nesta condição (ativada) contribui para menor massa óssea trabecular (Kawamata, 2008).

Ao analisarmos a DMO do colo do fêmur nos nossos casos, a osteopenia foi o achado mais prevalente (52,8%). Estes resultados novamente são concordantes com achados prévios de Burgess (1999) em casos com NEM1, bem como aqueles observados em casos com HPT esporádico, descritos por Silverberg (1995). (tabela 3).

Tomando-se estes dados em seu conjunto, 106 resultados densitométricos puderam ser gerados neste estudo, advindos do estudo da DMO em três sítios ósseos, em 36 casos. A presença de osteoporose ($T, < -2,5$ DP) em pelo menos um dos três sítios ósseos aqui analisados, foi encontrada em 22 pacientes (61,1%), prevalência esta, maior ($p=0.02$) que a relatada por Burgess (45%). Esse nosso achado pode possivelmente ser explicado pela inclusão, no presente trabalho, da avaliação da DMO do 1/3 RD. Isto porque houve assim, substancial acréscimo do número de diagnósticos densitométricos de osteoporose, ou seja, 6 (16,7%) pacientes que apresentavam osteoporose restrita ao 1/3 RD. Portanto, estes casos não teriam sua perda óssea diagnosticada, caso não tivessem tido o antebraço analisado.

Em nosso estudo, também foi constatado elevada prevalência de exames densitométricos compatíveis com osteopenia (72,2%) em pelo menos um dos três sítios ósseos. Se considerarmos pacientes que apresentavam somente osteopenia (com ausência de osteoporose em qualquer sítio ósseo), esta prevalência foi de 36,1%. Estes dados são compatíveis com os de Burgess et al., que revelam predomínio de osteoporose em relação à osteopenia. Tomando em consideração, em nossa casuística, resultados de DMO advindos de apenas dois sítios ósseos (coluna lombar e fêmur), então as frequências de osteoporose (44,4%) e osteopenia (41,7%) seriam próximas às relatadas por Burgess. Assim, mais uma vez fica claro que a inclusão da análise densitométrica do 1/3 RD na nossa amostra foi importante, sobretudo para a apreciação mais correta do diagnóstico da osteoporose nestes casos.

Apesar do predomínio da osteoporose em coluna lombar (38,9%) em nossos casos, o sítio esquelético mais gravemente afetado pela desmineralização óssea foi o 1/3 RD ($T, -2,46 \pm 1,436$), seguido pela coluna lombar ($T, -2,05 \pm 1,539$) (tabela 4).

Acrescente-se que o rádio distal representou o sítio com menor número de laudos densitométricos normais: 1/3 RD: 20,6%; colo do fêmur: 27,8%; coluna lombar: 30,5%. Isto reforça a noção que o osso cortical é severamente afetado no HPT/NEM1.

Quando consideramos o tempo estimado de duração de sinais/sintomas compatíveis com a doença HPT (pacientes com exposição menor ou maior que 20 anos), não se encontrou diferença estatisticamente significativa quanto aos

níveis de PTH, cálcio, fósforo, calciúria e de marcadores ósseos (fosfatase alcalina, CTX e osteocalcina). Notou-se porém que os nossos pacientes com mais de dez anos de HPT, apresentaram tendência para menores valores de DMO na coluna e no rádio, em relação aos casos com menos de dez anos de duração da doença. Isto sugere que, apesar de não se ter notado indicações clínicas de evidente progressão de piora dos marcadores clínicos e bioquímicos do HPT durante a evolução do HPT, verificou-se ter havido concomitante piora nos valores da DMO. Isso reforça a idéia de que a osteoporose possa evoluir de maneira insidiosa, “silenciosa”, podendo assim se constituir em um importante fator de risco para fratura patológica e co-morbidades associadas, assim como piora da qualidade de vida, tanto no HPT como no HPT/NEM1.

Marcadores ósseos

O aumento do *turnover* ósseo é característico do HPT, esporádico ou familiar, e ocorre mesmo nas formas brandas da doença (Valdemarsson et al., 1998). Este aumento do metabolismo ósseo pode ser estimado na prática clínica através de dosagens dos marcadores do metabolismo ósseo. No presente estudo, notamos elevação dos níveis médios do marcador de reabsorção óssea, CTX, nos pacientes analisados. Enquanto isto, os níveis médios da osteocalcina – marcador da síntese óssea – se encontravam normais, apesar do amplo desvio padrão (DP), denotando grande dispersão dos resultados.

Após a cirurgia, os níveis de CTX se normalizaram, após queda inicial significativa ($p=0,001$). Enquanto isto, níveis de osteocalcina após a cirurgia

não variaram significativamente, talvez devido ao número relativamente pequeno de casos analisados para este parâmetro.

Outros estudos em HPT esporádico revelam o padrão de normalização dos marcadores ósseos pós-paratireoidectomia (Thorsen et al., 1997; Christiansen et al., 1999; Kaji et al., 2006).

DMO após paratireoidectomia total com implante em antebraço

Vários estudos estudaram a evolução da DMO após a cirurgia em casos com HPT esporádicos (Silverberg et al., 1995, 1999; Kulak et al., 1998; Abe et al., 2000; Nomura et. al., 2004; Rubin et al., 2008). Entretanto, a BMO no período pós-paratireoidectomia na HPT/NEM1 só foi até o momento estudada por Burgess (1999) em cinco casos com HPT/NEM1 e, além disto, somente em coluna lombar e colo do fêmur. A DMO do 1/3 RD não foi analisada até o momento.

Vários trabalhos referem incremento significativo da DMO durante o pós-cirúrgico de paratireoidectomia, em casos com HPT esporádico (Silverberg et al., 1995, 1999; Kulak et al., 1998; Abe et al., 2000; Nomura et. al., 2004; Rubin et al., 2008). Não seria adequado postular que a evolução pós-cirúrgica da DMO no HPT/NEM1 fosse exatamente semelhante à observada no HPT primário esporádico, uma vez que se tratam de doenças clínica e genicamente distintas, especialmente pelo: a) acometimento multiglandular; b) o início da doença precoce, podendo-se manifestar antes do pico de massa óssea; c) a inativação da *MENIN* ; e d) o tratamento cirúrgico completamente diferente, além da taxa de recorrência pós cirurgia

no HPT/MEN1. Considerando estas diferenças, e a raridade de dados de DMO no pós-cirúrgico no HPT/NEM1, o presente estudo se propôs a analisar a recuperação óssea após o tratamento cirúrgico nestes casos.

No presente estudo, observamos que o incremento dos valores da DMO na coluna lombar (L1-L4) após a cirurgia foi significativa ($p < 0,0001$), tendo assim ocorrido, no período médio de 15 meses, incremento de 8,4% (g/cm^2). Aumento similar da DMO vertebral (~ 8-12%) foi observado por outros autores em casos de HPT esporádico (Silveberg et al., 1995; Abe et al., 2000). Vale ressaltar que, quanto ao HPT esporádico, este ocorre sobretudo em mulheres com mais de 40 anos, muitas delas na pós-menopausa. Portanto, este grupo apresentaria maior risco para perda mineral óssea preferencialmente em osso trabecular (coluna lombar). No nosso grupo de pacientes estudados na fase pós-cirúrgica, apenas uma paciente se encontrava no período pós-menopausa, e este caso apresentou recuperação mineral óssea similar à da média do grupo (incremento de +8,57%).

Na pós-cirurgia, em relação ao fêmur – que é constituído por proporções similares de osso trabecular e osso cortical – houve, nos nossos casos, ganho significativo da massa óssea, avaliada pela DMO: + 6,9% em fêmur total ($p < 0,0001$) e + 7,7% em colo do fêmur ($p < 0,0001$). Similar recuperação da massa óssea foi notada no fêmur em estudos prévios envolvendo casos com HPT esporádico (Silverberg et al., 1995). O incremento da DMO em nossos casos foi superior aos encontrados por Burgess et al. (1999) (+ 5,2% no colo do fêmur e + 3,2% na coluna lombar),

possivelmente devido a este último autor ter estudado um número reduzido de pacientes (n=5).

Ao analisarmos a DMO do 1/3 RD - região rica em osso cortical – antes e após um período de aproximadamente 15 meses após a cirurgia, não foram observadas diferenças significantes nos valores de DMO, como foi demonstrado na tabela 13. Contrariamente, incremento menos expressivo (comparados aos outros sítios ósseos) porém significativo e sustentado foi observado 12 meses após cirurgia, em casos com HPT esporádico relatados por Silverberg (2008). O osso cortical, por ser metabolicamente menos ativo que o trabecular, apresenta grau e velocidade de re-mineralização mais lenta. Além disto, outro fator a ser considerado é o tempo de duração geralmente maior do hipoparatiroidismo transitório pós-cirurgia, que ocorre nos casos HPT/NEM1 submetidos à PTX total com auto-implante de paratireóide. Assim, na fase pós-cirúrgica desta estratégia terapêutica cirúrgica, os níveis de PTH tendem a ser bastante baixos e a se manter rebaixados por períodos maiores que no pós do HPT esporádico. Isto seria um fator adicional que poderia levar a taxas diminuídas de remodelação óssea e, portanto, uma recuperação mineral óssea mais lenta na pós-cirurgia. Uma avaliação a longo prazo (mínimo de 3 anos) poderia ser importante para eventualmente se constatar uma recuperação significativa da massa óssea no 1/3 RD, tanto em casos com HPT (Silverberg et al, 1999), como no HPT/NEM1.

7. CONCLUSÕES

- 1 – Documentamos originalmente valores de DMO no 1/3 RD (osso cortical) no período pós-paratireoidectomia total seguida de auto-implante de paratireóide, em 16 casos com HPT/NEM1; não tendo havido incremento da massa mineral óssea neste sítio, no período estudado.
- 2 – Confirmamos a presença de incremento significativo da massa mineral óssea tanto na coluna lombar (osso trabecular) como no colo do fêmur (osso misto cortical/trabecular) após paratireoidectomia, nestes 16 casos com HPT/NEM1.
- 3 – Expandimos o número de famílias com NEM1 e casos com HPT/NEM1, que tiveram estudados os valores basais de DMO; e confirmamos que o padrão da perda mineral óssea no HPT/NEM1 é, em parte, diferente daquele encontrado no HPT primário esporádico.

8. ANEXOS

Tabelas suplementares

Tabela 1S- Parâmetros clínicos e bioquímicos dos pacientes com HPT/NEM1 (Grupo A)

Pacientes	sexo	idade (anos)	PTH (pg/mL)	Cálcio total (mg/dL)	Fósforo (mg/dL)	Magnésio (mg/dL)	Cálcio urinário (mg/24h)	25-OHD (ng/mL)	Osteocalcina (ng/mL)	CTX (ng/mL)
1	M	52	127.7	11.0	2.8	1.24	447.92	-	-	-
2	F	31	89.0	11.5	2.6	1.60	201.78	-	-	-
3	M	47	116.0	11.8	1.5	1.62	520.70	-	-	-
4	M	48	120.7	11.3	2.2	1.49	165.75	-	-	-
5	F	51	232.0	11.7	2.7	1.55	162.48	-	22.7	-
6	M	59	70.8	11.4	2.3	1.56	151.60	46	13.7	-
7	F	29	94.0	10.5	3.2	1.68	-	32	26.6	-
8	M	52	110.0	10.1	2.7	1.57	205.10	12	17.0	-
9	M	59	78.0	11.8	2.5	2.07	260.00	27	28.0	0.57
10	F	40	119.0	11.0	2.5	2.32	369.60	11	-	0.73
11	M	33	130.0	10.8	2.9	2.28	451.00	18	24.4	0.45
12	M	51	126.0	10.5	1.8	2.45	340.50	14	32.9	0.38
13	F	30	59.0	11.6	2.9	2.26	-	20	61.5	0.69
14	M	54	79.0	10.6	2.6	2.17	247.97	32	33.8	0.27
15	F	32	52.6	11.0	2.6	2.37	185.00	10	17.5	0.26
16	M	28	136.4	11.1	2.4	2.24	321.00	12	63.0	1.14
17	F	19	44.0	10.9	2.7	2.15	356.04	15	85.2	0.67
18	F	56	592.0	12.2	3.2	1.58	-	18	-	-
19	M	45	67.4	10.6	2.3	2.30	-	18	85.6	1.34
20	M	56	92.0	10.6	3.1	2.16	403.00	43	41.5	1.18
21	F	24	128.0	10.9	2.2	2.19	154.16	-	-	0.53
22	M	22	118.0	10.8	2.1	2.19	514.00	19	48.2	0.63
23	F	24	130.0	11.3	2.8	1.68	283.59	-	84.0	-
24	F	20	53.0	10.8	3.7	-	210.90	35	33.0	-
25	M	24	69.2	10.8	2.4	2.13	440.32	-	-	-
26	M	23	60.0	11.5	2.8	2.49	450.00	20	22.0	0,56
27	F	40	105.0	11.4	2.9	2.50	450.00	-	19.5	-
28	M	24	97.4	10.9	2.8	1.90	139.50	21	21.1	2,07
29	M	60	61.0	10.4	3.7	1.54	-	-	-	-
30	F	61	52.0	10.5	4.5	1.76	192.00	-	-	-
31	F	55	-	-	-	-	-	-	-	-
32	F	58	172.0	10.2	-	-	-	-	-	-
33	F	74	137.0	12.1	2.0	2.54	344.00	-	-	-
34	F	25	50.0	10.4	-	-	-	32.8	5.3	-
35	F	32	69.3	10.8	2.8	-	648.00	-	-	-
36	M	57	150.0	11.0	-	-	-	-	4.3	-

Tabela 1S (complemento)- Parâmetros clínicos dos pacientes com HPT/NEM1

MEN1 TUMORS				
Pacientes	Idade do primeiro cálculo renal	Tempo estimado de doença (anos)	Menopausa	Tempo de suplementação (meses)*
1	27	25		6
2	17	14		6
3	20	27		12
4	27	21		4
5	41	10	+	7
6	25	34		15
7	25	4		6
8	18	34		10
9	28	31		9
10	30	10		10
11	20	13		8
12	-	1		7
13	-			10
14	25	29		5
15	19	13		9
16	-	1		12
17	-	3		
18	40	16	+	
19	19	26		
20	23	23		
21	21	3		
22	-			
23	-			
24	-			
25	18	6		
26	-			
27	16	24		
28	23	1		
29	22	38		
30	27	34	+	
31	41	14	+	
32	28	30	+	
33	55	19	+	
34	22	3		
35	26	6		
36	25	32		

*Tempo de suplementação de carbonato de cálcio e calcitriol após paratireoidectomia

Tabela 2S- Parâmetros da densitometria óssea dos pacientes com HPT/NEM1 (grupo A)

paciente	L1-L4			Colo do fêmur			1/3 distal radius		
	T	Z	DMO	T	Z	DMO	T	Z	DMO
1	-0.81	-0.40	1.002	-1.13	0.12	0.855	-4.42	-3.90	0.571
2	1.82	1.83	1.247	-0.47	-0.37	0.847	-0.29	-0.15	0.667
3	-2.53	-2.27	0.813	-2.59	-1.54	0.695	-4.34	-3.98	0.575
4	-0.53	-0.24	1.032	-1.89	-0.80	0.771	-2.41	-2.01	0.687
5	-2.10	-1.28	0.816	-1.78	-0.72	0.716	-0.77	0.04	0.639
6	-4.69	-4.13	0.576	-2.25	-0.80	0.731	-5.65	-5.03	0.374
7	-1.92	-1.91	0.868	-3.70	-3.62	0.525	-2.42	-2.31	0.544
8	-3.73	-3.31	0.681	-1.35	-0.08	0.831	-1.69	-1.16	0.729
9	-4.68	-4.07	0.576	-3.74	-2.20	0.567	-4.53	-3.76	0.564
10	-2.20	-1.96	0.805	-0.08	0.39	0.886	-1.80	-1.42	0.580
11	-1.96	-1.96	0.875	-2.87	-2.36	0.663	-2.37	-2.26	0.689
12	-3.58	-3.22	0.697	-2.02	-0.84	0.757	-2.47	-2.00	0.684
13	-0.33	-0.33	1.010	-2.35	-2.25	0.660	-0.20	-0.08	0.672
14	-3.01	-2.55	0.760	-0.92	0.41	0.878	-2.40	-1.82	0.688
15	-3.03	-2.99	0.714	-1.43	-1.26	0.751	-0.46	-0.28	0.657
16	-0.62	-0.62	1.023	-1.68	-1.36	0.794	-1.99	-1.94	0.711
17	-1.86	-1.56	0.843	-0.41		0.854	-1.08		0.621
18	-0.55	0.62	0.987	1.16	2.54	1.010	-4.00	-2.90	0.452
19	-3.12	-2.91	0.748	-1.98	-1.01	0.762	-1.64	-1.33	0.732
20	-4.32	-3.80	0.616	-2.82	-1.42	0.668	-3.65	-3.00	0.615
21	-1.04	-0.95	0.933	-1.08	-1.08	0.786	-0.65	-0.61	0.646
22	-0.68	-0.68	1.017	-1.03	-0.92	0.866	-0.77	-0.75	0.783
23	-1.89	-1.82	0.840	-0.73	-0.72	0.822	-3.21	-3.16	0.498
24	-1.53	-1.28	0.878	-1.77	-1.77	0.718	-1.16	-1.16	0.617
25	-1.92	-1.92	0.880	-2.24	-2.07	0.733	-3.20	-3.17	0.641
26	-0.81	-0.81	1.002	-1.03	-0.90	0.866	-1.86	-1.84	0.719
27	0.08	0.32	1.055	-0.15	0.33	0.880	-3.44	-3.05	0.485
28	-0.39	0.39	1.048	0.57	0.74	1.042	-3.66	-3.63	0.615
29	-0.89	-0.27	0.993	-0.83	+0.73	0.888	-2.48	-1.69	0.683
30	-3.68	-2.15	0.642	-2.67	-0.94	0.628	-2.98	-1.54	0.511
31	-2.92	-1.80	0.726	-0.90	0.44	0.805	-	-	-
32	-1.36	-0.18	0.898	-1.40	-0.01	0.755	-	-	-
33	-3.11	-0.77	0.705	-2.14	0.39	0.680	-4.63	-2.10	0.416
34	-3.17	-2.43	0.637	-2.32	-1.85	0.614	-1.15	-1.15	0.647
35	-1.64	-2.67	0.819	-2.03	-2.79	0.640	-1.90	-1.90	0.610
36	-5.11	-4.14	0.372	-3.81	-2.52	0.465	-4.15	-4.15	0.503

Table 3S- Valores da densidade mineral óssea de 16 pacientes (grupo B) antes e após paratiroidectomia na coluna lombar (A), colo do fêmur (B) e 1/3 rádio distal (C)

A

L1-L4						
paciente	T	antes Z	DMO	T	após Z	DMO
1	-0.81	-0.40	1.002	-0.60	-0.16	1.025
2	1.82	1.83	1.247	2.15	2.18	1.284
3	-2.53	-2.27	0.813	-1.26	-0.95	0.952
4	-0.53	-0.24	1.032	0.06	0.39	1.098
5	-2.10	-1.28	0.816	-1.46	-0.46	0.886
6	-4.69	-4.13	0.576	-2.93	-2.32	0.768
7	-1.92	-1.91	0.868	-1.53	-1.52	0.878
8	-3.73	-3.31	0.681	-3.14	-2.67	0.746
9	-4.68	-4.07	0.576	-4.92	-4.27	0.550
10	-2.20	-1.96	0.805	-1.38	-1.08	0.895
11	-1.96	-1.96	0.875	-0.81	-0.81	1.002
12	-3.58	-3.22	0.697	-2.42	-2.02	0.825
13	-0.33	-0.33	1.010	0.29	0.32	1.078
14	-3.01	-2.55	0.760	-3.64	-3.14	0.691
15	-3.03	-2.99	0.714	-2.38	-2.33	0.785
16	-0.62	-0.62	1.023	-0.12	-0.12	-1.078

B

Colo do fêmur						
paciente	T	antes Z	DMO	T	após Z	DMO
1	-1.13	0.12	0.855	-0.54	0.76	0.919
2	-0.47	-0.37	0.847	-0.36	-0.19	0.859
3	-2.59	-1.54	0.695	-2.24	-1.14	0.732
4	-1.89	-0.80	0.771	-1.96	-0.81	0.764
5	-1.78	-0.72	0.716	-1.08	0.14	0.786
6	-2.25	-0.80	0.731	-1.35	0.19	0.830
7	-3.70	-3.62	0.525	-2.77	-2.65	0.618
8	-1.35	-0.08	0.831	-0.69	0.63	0.903
9	-3.74	-2.20	0.567	-2.54	-0.94	0.699
10	-0.08	0.39	0.886	-0.10	0.44	0.885
11	-2.87	-2.36	0.663	-2.16	-1.60	0.741
12	-2.02	-0.84	0.757	-1.71	-0.47	0.791
13	-2.35	-2.25	0.660	-1.59	-1.4	0.736
14	-0.92	0.41	0.878	-0.51	0.87	0.923
15	-1.43	-1.26	0.751	-1.56	-1.35	0.738
16	-1.68	-1.36	0.794	-1.28	-0.92	0.839

C 1/3 rádio distal

paciente	antes			após		
	T	Z	DMO	T	Z	DMO
1	-4.420	-3.900	0.571	-4.350	-3.790	0.575
2	-0.290	-0.150	0.667	-0.660	-0.480	0.646
3	-4.340	-3.980	0.575	-4.540	-4.130	0.434
4	-2.410	-2.010	0.687	-2.720	-2.290	0.669
5	-0.770	0.040	0.639	-0.700	0.250	0.643
6	-5.650	-5.030	0.374	-5.200	-4.320	0.525
7	-2.420	-2.310	0.544	-1.140	-1.000	0.618
8	-1.690	-1.160	0.729	-2.050	-1.470	0.708
9	-4.530	-3.760	0.564	-4.770	-3.940	0.550
10	-1.800	-1.420	0.580	-2.090	-1.660	0.563
11	-2.370	-2.260	0.689	-2.640	-2.510	0.674
12	-2.470	-2.000	0.684	-2.700	-2.018	0.671
13	-0.200	-0.080	0.672	-0.620	-0.340	0.642
14	-2.400	-1.820	0.688	-2.090	-1.470	0.706
15	-0.460	-0.280	0.657	-0.700	-0.490	0.644
16	-1.990	-1.940	0.711	-2.38	-2.32	0.689

Tabela 4S- Parâmetros bioquímicos dos pacientes do grupo B imediatamente antes do tratamento cirúrgico (paratiroidectomia)

pacientes	Ca	P	PTH	VD	OC	CTX	FA	FAO pr
1	11.0	2.8	127.06					
2	11.5	2.6	89.00				76	20.0
3	11.8	1.5	116.00					
4	11.3	2.2	120.70					
5	11.7	2.7	232.00					
6	11.4	2.3	70.82	46.00	13.7		138	
7	10.5	3.2	94.00	32.00	26.6		58	22.0
8	10.1	2.7	110.00	20.00	17.0		113	
9	11.8	2.5	78.00	18.00	28.0	0.57	86	
10	11.0	2.5	119.00	11.00	22.7	0.73	110	20.9
11	10.8	2.9	130.00	18.00	24.4	0.45	99	24.2
12	10.5	1.8	126.00	14.00	32.9	0.38	101	17.0
13	11.6	2.9	59.00	22.00	61.5	0.69	101	18.9
14	10.6	2.6	79.00	46.00	33.8	0.27	86	21.3
15	11.0	2.6	52.00	17.00	17.5	0.26	102	21.6
16	11.1	2.4	136.40	12.00	63.0	1.14	83	26.4

Ca, Cálcio total; P, fósforo; PTH, paratormônio; VD, 25-hidroxivitamina D; OC, osteocalcina; CTX, interligadores carboxiterminais; FA, fosfatase alcalina; Fao, Fosfatase alcalina fração óssea

Tabela 5S- Parâmetros bioquímicos dos pacientes do grupo B 12 meses após paratiroidectomia

pacientes	Ca	P	PTHd	OC	CTX	AF	FA O
1	9.4	4.3	25			160	
2	9.6	3.3	29			87	
3	9.5	3.5	25			69	18.2
4	9.6	2.8	42	13.1		68	19.7
5	9.9	3.6	52			68	
6	8.15	3.7	16				
7	9.2	4.4	20	21.3	0.83	53	22.4
8	9.1	3.4	29	11	0.6	78	22.5
9	9.7	3.7	41	15	0.23	82	27.6
10	8.5	3.9	24	18.6	0.23	61	
11	8.2	4.2	35	10.7	0.07	55	33.6
12	7.8	2.9	23	5		57	28.9
13	8.2	3.4	11	13.7	0.02	49	
14	10.1	2.8	38	14.2	0.21	74	
15	8.9	3.1	31	10.5	0.14	56	30.2
16	8.3	3.9	12	11		49	

Ca, Cálcio total; P, fósforo; PTHd, paratormônio coletado em antebraço dominante; VD, 25-hidroxivitamina D; OC, osteocalcina; CTX, interligadores carboxiterminais; FA, fosfatase alcalina; Fao, Fosfatase alcalina fração óssea

Tabela 6S- Caracterização clínica dos 36 pacientes com HPT/NEM1 estudados

Familia	Pacientes	Sexo M:F (18:18)	Idade de Diagnóstico de HPT (anos)	Tumores clássicos relacionados a NEM1			Outros tumores NEM1	
				HPT	PIT	PET	CT	AT
1	1	M	48	sHPT	PRL/LH-oma	G + aNFPT	-	+
1	2	F	26	sHPT	-	-	-	-
1	3	M	41	sHPT	NFPiT	G + aNFPT	-	+
1	4	M	47	sHPT	-	I + aNFPT	-	+
2	5	F	51	sHPT	PRL	G	-	+
1	6	M	57	sHPT	PRL	-	-	-
3	7	F	29	sHPT	-	I + aNFPT	-	-
2	8	M	36	sHPT	NFPiT	aNFPT	-	-
1	9	M	59	sHPT	-	G	BC	+
4	10	F	35	sHPT	PRL	I	-	+
1	11	M	33	sHPT	-	G	-	+
1	12	M	50	aHPT	-	G	-	+
5	13	F	30	aHPT	-	aNFPT	-	-
1	14	M	50	sHPT	NFPiT	G + aNFPT	-	-
2	15	F	30	sHPT	NFPiT	aNFPT	-	-
6	16	M	27	aHPT	-	aNFPT	-	-
7	17	F	17	aHPT	-	-	-	-
1	18	F	53	sHPT	-	G + aNFPT	-	+
1	19	M	39	sHPT	NFPiT	aNFPT	-	+
1	20	M	56	sHPT	-	-	-	-
1	21	F	22	sHPT	PRL	G + aNFPT	-	-
2	22	M	22	aHPT	-	-	-	-
1	23	F	24	aHPT	-**	aNFPT	-	-
2	24	F	20	aHPT	PRL	aNFPT	-	-
1	25	M	24	sHPT	-	-	-	-
1	26	M	23	aHPT	-	-	-	-
1	27	F	37	sHPT	-	G + aNFPT	GC	-
1	28	M	23	aHPT	PRL	G + I + aNFPT	GC	-
1	29	M	60	sHPT	-	-	-	+
1	30	F	61	sHPT	PRL	G + aNFPT	BC	+
7	31	F	45	sHPT	PRL	I	-	+
2	32	F	55	sHPT	-	aNFPT	-	-
8	33	F	73	sHPT	-	G	-	-
6	34	F	22	sHPT	-	I	-	-
6	35	F	29	sHPT	PRL	G + aNFPT	-	-
6	36	M	54	sHPT	-	G	-	+

+, presente; -, ausente; †, falecido; F, feminino; M, masculino; HPT, hiperparatireoidismo a, assintomático; s, sintomático; PIT, adenoma hipofisário; PET, tumor neuroendócrino gastroenteropancreático; CT, tumor carcinóide; AT, tumor adrenal; NFPiT, adenoma hipofisários não-funcionantes; PRL, prolactinoma; LH-oma, tumor hipofisário produtor de LH; G, gastrinoma; I, insulinoma; NFPT, tumor pancreático não funcionante; GC,carcinóide gástrico; BC, carcinóide brônquico; NA, no applicable.

Tabela 7S- Parâmetros densitométricos do rádio total em 16 casos com HPT/NEM1, antes e após paratireoidectomia

	Rádio total pré	Rádio total pós	p
DMO (g/cm ²)	0,501 ± 0,0469	0,497 ± 0,0518	0,43
Índice- T	-2,53 ± 1,375	-2,62 ± 1,330	0,81
Índice- Z	-2,15 ± 1,348	-2,14 ± 1,207	0,74

Tabela 8S- Parâmetros densitométricos do rádio ultra-distal em 16 casos com HPT/NEM1, antes e após paratireoidectomia

	Rádio ultra distal pré	Rádio ultra distal pós	p
DMO (g/cm ²)	0,351 ± 0,0405	0,357 ± 0,0455	0,24
Índice-T	-2,23 ± 1,227	-2,12 ± 1,003	0,55
Índice-Z	-1,27 ± 1,772	-1,63 ± 0,857	0,43

Tabela 9S- Parâmetros densitométricos do rádio médio distal em 16 casos com HPT/NEM1, antes e após paratireoidectomia

	Rádio médio distal pré	Rádio médio distal pós	p
DMO (g/cm ²)	0,518 ± 0,0485	0,506 ± 0,0556	0,24
Índice-T	-2,53 ± 1,371	-2,64 ± 1,365	0,59
Índice-Z	-2,18 ± 1,379	-2,22 ± 1,288	0,84

9. REFERÊNCIAS

Abdelhadi M, Nordenström J. Bone mineral recovery after parathyroidectomy in patients with primary and renal hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:3845-51.

Abe Y, Ejima E, Fujiyama K, Kiriya T, Ide A, Sera N, Tominaga T, Ashizawa K, Yokoyama N, Eguchi K. Parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism induces positive uncoupling and increases bone mineral density in cancellous bones. *Clin Endocrinol.* 2000; 52:203-9.

Agarwal SK, Guru SC, Heppner C, Erdos MR, Collins RM, Park SY, Saggart S, Chandrasekharappa SC, Collins FS, Spiegel AM, Marx SJ, Burns AL. Menin interacts with the AP1 transcription factor JunD and represses JunD-activated transcription. *Cell.* 1999; 96:143-52.

Bakalov V, Axelrod L, Baron J, Hanton L, Nelson Lm, Reynolds Jc, Hill S, Troendle J, Bondy Ca. Selective reduction in cortical bone mineral density in Turner syndrome independent of ovarian hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:5717-22.

Balogh K, Rácz K, Patócs A, Hunyady L. Menin and its interacting proteins: elucidation of menin function. *Trends Endocrinol Metab.* 2006;17:357-64.

Bilezikian JP, Silverberg SJ. Clinical Spectrum of Primary Hyperparathyroidism. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders.* 2000; 1:237-45.

Bilezikian JP, Potts Jr. JT, Fuleihan Geh, Kleerekoper M, Neer R, Peacock M, Rastad J, Silverberg SJ, Udelsman R, Wells SA. Summary statement from a Workshop on Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: a Perspective for the 21st Century. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:5353-61.

Blake GM, Wahner HW, Fogelman I. *The evaluation of osteoporosis: dual energy X-ray absorptiometry and ultrasound in clinical practice.* 2nd ed. London: Martin Dunitz; 1999. p.301-12.

Bone HG III. Diagnosis of the multiglandular endocrine neoplasias. *Clin Chem.* 1990;36:711-8.

Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C, Conte-Devolx B, Falchetti A, Gheri RG, Libroia A, Lips CJM, Lombardi G, Mannelli M, Pacini F, Ponder BAJ, Raue F, Skogseid B, Tamburrano G, Thakker RV, Thompson NW, Tomassetti P, Tonelli F, Wells JR SA, MARX SJ. Consensus: Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 type 2. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:5658-71.

Bringhurst FR, Demay MB, Kronenberg H.M. Hormones and Disorders of Mineral Metabolism. In Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed, Polonsky. *Williams Textbook of Endocrinology*. 10th ed. Philadelphia, Pennsylvania: Saunders;2003.1303-71

Brown EM, Pollak M, Hebert SC. The extracellular calcium-sensing receptor: its role in health and disease. *Ann Rev Med*. 1998; 49:15-29.

Burgess JR, Shepherd JJ, Parameswaran V, Holffman L, Greenaway TM. Prolactinomas in a large kindred with Multiple Endocrine Neoplasia Type 1: clinical features and inheritance pattern. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996a;81: 1841-5.

Burgess JR, Shepherd JJ, Parameswaran V, Hoffman L, Greenaway TM. Spectrum of pituitary disease in multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN 1): clinical, biochemical, and radiological features of pituitary disease in a large MEN 1 kindred. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996b;81:2642-6.

Burgess JR, Greenaway TM, Shepherd JJ. Expression of the MEN-1 gene in a large kindred with Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. *J Intern Med*. 1998;243: 465-70.

Burgess JR, David R, Parameswaran V, Greenaway TM, Shepherd JJ. The outcome of subtotal parathyroidectomy for the treatment of hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 1. *Arch Surg*. 1998;133:126-9.

Burgess JR, David RB, Greenaway TM, Parameswaran V, Shepherd JJ. Osteoporosis in Multiple Endocrine Neoplasia Type 1: severity, clinical significance, relationship to primary hyperparathyroidism, and response to parathyroidectomy. *Arch Surg*. 1999;134:1119-23.

Carling T, Udelsman R. Parathyroid surgery in familial hyperparathyroid disorders. *J Intern Med*. 2005;257: 27-37.

Carty SE, Helm AK, Amico JA, Clarke MR, Foley TP, Watson CG, Mulvihill JJ. The variable penetrance and spectrum of manifestations of multiple endocrine neoplasia type 1. *Surgery*. 1998;124: 1106-14.

Chandrasekharappa SC, Guru SC, Manickam P, Olufemi SE, 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;276:404-7.

Chappard C, Houillier P, Paillard M. Bone status in primary hyperparathyroidism. *Joint Bone Spine*. 2001;68:112-9.

Chen Q, Kaji H, Iu MF, Nomura R, Sowa H, Yamauchi M, Tsukamoto T, Sugimoto T, Chihara K. Effects of an excess and a deficiency of endogenous parathyroid hormone on volumetric bone mineral density and bone geometry determined by peripheral quantitative computed tomography in female subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:4655-8.

Christiansen P, Steiniche T, Mosekilde L, Hesse I, Melsen F. Primary hyperparathyroidism: changes in trabecular bone remodeling following surgical treatment--evaluated by histomorphometric methods. *Bone*. 1990;11:75-9.

Christiansen P, Steiniche T, Brixen K, Hesse I, Melsen F, Heickendorff L, Mosekilde L. Primary Hyperparathyroidism: Short-Term Changes in Bone Remodeling and Bone Mineral Density Following Parathyroidectomy. *Bone*. 1999; 25:237-44.

Christiansen P. The skeleton in primary hyperparathyroidism: a review focusing on bone remodeling, structure, mass and fracture. *APMIS Suppl*. 2001;102: 1-52.

Christopoulos C, Antoniou N, Thempetioti A, Calender A, Economopoulos P. Familial multiple endocrine neoplasia type I: the urologist is first on the scene. *Bju Int*. 2005; 96: 884-7.

Corbetta S, Pizzocaro A, Peracchi M, Beck-Peccoz P, Faglia G, Spada A. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 in patients with recognized pituitary tumors of different types. *Clin Endocrinol*. 1997;47:507-12.

Cormier C, Bouberbielle JC, Kahan A. Primary hyperparathyroidism and osteoporosis in 2004. *Joint Bone Spine*. 2004;71:183-9.

DeLuca, HF. The metabolism and functions of vitamin D. *Adv Exp Med Biol*. 1986; 196:361-75.

Demeure MJ, Klonoff DA, Karam JH, Duh QY, Clarck OH. Insulinomas associated with multiple endocrine neoplasia type I: the need for a different surgical approach. *Surgery*. 1991;110:998-1005.

Dempster DW, Müller R, Zhou H, Kohler T, Shane E, Parisien M, Silverberg SJ, Bilezikian JP. Preserved three-dimensional cancellous bone structure in mild primary hyperparathyroidism. *Bone*. 2007;41:19-24.

Diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism. National Institutes of Health Consensus Development Conference. *Consensus Statement*. 1990;29-31;8:1-18.

Duan Y, De Luca V, Seeman E. Parathyroid hormone deficiency and excess: similar effects on trabecular bone but differing effects on cortical bone. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:718-22.

Gagel RF, Marx SJ. Multiple endocrine neoplasia. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, editors. *Williams Textbook of Endocrinology*. 10th ed. Philadelphia: Saunders; 2002. p.1717-62.

Goudet P, Cougard P, Vergès B, Murat A, Carnaille B, Calender A, Faivre J, Proye C. Hyperparathyroidism in Multiple Endocrine Neoplasia Type I: Surgical Trends and Results of a 256-Patient Series from Groupe d'Etude des Néoplasies Endocriniennes Multiples Study Group. *World J. Surg*. 2001; 25:886-90.

Hakaim AG, Esselstyn CB Jr. Parathyroid carcinoma: 50-year experience at the Cleveland Clinic Foundation. *Cleve Clin J Med*. 1993;60:331-5.

Health H III, Hodgson SF, Kennedy M. Primary hyperparathyroidism: incidence, morbidity and potential economic impact in a community. *N Engl J Med*. 1980; 302:189-93.

Hendy G N, Kaji H, Sowa H, Lebrun JJ, Canaff L. Menin and TGF- β Superfamily Member Signaling via the Smad Pathway in Pituitary, Parathyroid and Osteoblast. *Horm Metab Res*. 2005; 37: 375-9.

Hoff AO, Cote GJ, Gagel RF. Multiple Endocrine Neoplasias. *Annu Rev Physiol*. 2000;62:377-411.

Kaji H, Nomura R, Yamauchi M, Chihara K, Sugimoto T. The Usefulness of bone metabolic indices for the prediction of changes in bone Mineral density after parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism. *Horm Metab Res*. 2006; 38:411-6.

Kanis JA, Melton LJ, Christiansen C. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 1994;9: 1137-41.

Kanis JA, WHO Study Group. Assessment of fracture risk and its applications to screening for postmenopausal osteoporosis. Synopsis of a WHO Report. *Osteoporosis Int.* 1994; 4:368-81

Katai M, Sakurai A, Ikeo Y, Hashizume K. Primary hyperparathyroidism in patients with multiple endocrine neoplasia type 1: comparison with sporadic parathyroid adenomas. *Horm Metab Res.* 2001;33:499-503.

Kawamata A, Izu Y, Yokoyama H, Amagasa T, Wagner EF, Nakashima K, Ezura Y, Hayata T, Noda M. JunD suppresses bone formation and contributes to low bone mass induced by estrogen depletion. *J Cell Biochem.* 2008;103:1037-45.

Khosla S, Melton LJ 3rd, Wermers RA, Crowson CS, O'Fallon W, Riggs B. Primary hyperparathyroidism and the risk of fracture: a population-based study. *J Bone Miner Res.* 1999;14:1700-7.

Koea JB, Shaw JH. Parathyroid cancer: biology and management. *Surg Oncol.* 1999;8:155-65.

Komminoth P. Review: Multiple Endocrine Neoplasia Type 1, sporadic neuroendocrine tumors, and MENIN. *Diag Mol Pathol.* 1999;8:107-12.

Kopp I, Bartsch D, Wild A, Schilling T, Christoph N, Bergenfelz A, Rieder H, Simon B, Rothmund M. Predictive genetic screening and clinical findings in Multiple Endocrine Neoplasia Type I families. *World J Surg.* 2001;25:610-6.

Kulak AM, Sobieszczyk S, Silverberg SJ, Bilezikian JP, Bandeira C, Voss D, Bandeira F. Marked improvement in bone mass after parathyroidectomy in osteitis fibrosa cystica. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:732-5.

Lemmens I, Van De Ven WJM, Kas K, Zhang CX, Giraud S, Wautot V, Buisson N, De Witte K, Salandre J, Lenoir G, Pugeat M, Calender A et al. Identification of the Multiple Endocrine Neoplasia type 1 (MEN1) gene. The European Consortium on MEN 1. *Hum Molec Genet.* 1997;6:1177-83.

Lima JG, Nóbrega LHC, Pereira AFF. Fisiologia do osso. In: Bandeira F, Macedo G, Caldas G, Griz L, Faria MS. editors. *Endocrinologia e diabetes.* Rio de Janeiro: MEDSI Ed; 2003. P.365-70.

Lo CY, Lan KY, Fan ST. Surgical strategy for insulinomas in Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. *Am J Surg*. 1998;175:305-7.

Lourenço Jr DM, Abelin N, Ezabella MC, TOLEDO SPA. Prolactinoma como primeira manifestação clínica de Neoplasia Endócrina Múltipla Tipo 1 (NEM-1). *Arq Bras Endocr Metab*. 1998;42(5 supl 1):72.

Lourenço Jr DM, Toledo RA, Coutinho FL, Margarido LC, Siqueira SAC, Santos MACG, Montenegro FLM, Machado MCC, Toledo SPA. The impact of clinical and Ggenetic screenings on the management of the multiple endocrine neoplasia type 1. *Clinics*. 2007; 62:465-76.

Lourenço Jr DM, Toledo RA, Mackowiak II, Coutinho FL, Cavalcanti MG, Correia-Deur E M, Montenegro F, Siqueira SAC, Margarido LC, Machado, MC, Toledo SPA. Multiple endocrine neoplasia type 1 in Brazil: MEN1 founding mutation, clinical features and bone mineral density profile. *Eur J Endocrinol*. 2008;159:259-74.

Lowe H, McMahon DJ, Rubin MR, Bilezikian JP, Silverberg SJ. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: further characterization of a new clinical phenotype. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92:3001-5.

Lundgren E, Rastad J, Thrurfjell E, Akerstrom G, Ljunghall S. Population-based screening for primary hyperparathyroidism with serum calcium and parathyroid hormone values in menopausal women. *Surgery*. 1997;121:287-94.

Mallette LE. Management of hyperparathyroidism in the multiple endocrine neoplasia syndromes and other familial endocrinopathies. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1994;23:19-36.

Marx SJ, Spiegel AM, Skarulis MC, Doppman JL, Collins FS, Liotta LA. Multiple endocrine neoplasia type I: clinical and genetic topics. *Ann Intern Med*. 1998;29:484-94.

Marx SJ, Agarwal SK, Heppner C, Kim YS, Kester MB, Goldsmith PK, Skarulis MC, Spiegel AM, Burns AL, Debelenko LV, Zhuang Z, Lubenski IA, Liotta LA, Emmert-Buck MR, Guru SC, Manickam P, Crabtree JS, Collins FS, Chandrasekharappa SC. The gene for multiple endocrine neoplasia type 1. *Bone*. 1999;25:119-229.

Marx SJ. Multiple endocrine neoplasia type I. In: Bilezikian JP, Marcus R., Levine MA, editors. The parathyroids. New York: Raven Press. 2001. p.535-84.

Marx SJ, Simonds WF, Agarwal SK, Burns AL, Weinstein LS, Cochran C, Skarulis MC, Spiegel AM, Libutti SK, Alexander HR Jr, Chen CC, Chang R, Chandrasekhareppa SC, Collins FS. Hyperparathyroidism in hereditary syndromes: special expression and special managements. *J Bone Miner.* 2002;17:37-43.

McCormick RK. Osteoporosis: integrating biomarkers and other diagnostic correlates into the management of bone fragility. *Alternat Med Rev.* 2007;12:113-45.

Mckeeby JL, Li X, Zhuang Z, Vortmeyer AO, Huang S, Pirner M, Skarulis MC, James-Newton L, Marx SJ, Lubensky IA. Multiple leiomyomas of the esophagus, lung, and uterus in Multiple Endocrine Neoplasia type 1. *Am J Pathol.* 2001;159: 1121-7.

Melton LJ III: Epidemiology of primary hyperparathyroidism. *J Bone Mineral Res.* 1991; 6:25-30.

Miedlich S, Krohn K, Paschke R. Update on genetic and clinical aspects of primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol.* 2003;59:539-54.

Miller PD, Zapalowski C, Kulak CAM, Bilezikian JP. Bone densitometry: The best way to detect osteoporosis and to monitor therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:1867-71.

Miller PD, Bilezikian JP. Bone densitometry in asymptomatic primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 2002;17:98-102.

Moosgaard B, Vestergaard P, Heickendorff L, Melsen F, Christiansen P, Mosekilde L. Vitamin D status, seasonal variations, parathyroid adenoma weight and bone mineral density in primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol.* 2005;63:506-13.

Mosekilde L. Primary hyperparathyroidism and the skeleton. *Clin Endocrinol.* 2008; 69:1-19.

Nakaoka D, Sugimoto T, Kobayashi T, Yamagushi T, Kobayashi A, Chihara K. Prediction of bone change after parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:1901-7.

Naito J, Kaji H, Sowa H, Hendy G N, Sugimoto T, Chihara K. Menin suppresses osteoblast differentiation by antagonizing the AP-1 factor, JunD. *J Biol Chem.* 2005;280;6:4785-91.

Nomura R, Sugimoto T, Tsukamoto T, Yamauchi M, Sowa H, Chen Q, Yamaguchi T, Kobayashi A, Chihara K. Marked and sustained increase in bone density after parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism; a six-year longitudinal study with or without parathyroidectomy in a Japanese population. *Clin Endocrinol*. 2004;60:335-42.

Oliveira UEM, Ohe MN, Santos RO, Cervantes O, Abrahão M, Lazaretti-Castro M, Vieira JGH, Hauache OM. Analysis of the diagnostic presentation profile, parathyroidectomy indication and bone mineral density follow-up of Brazilian patients with primary hyperparathyroidism. *Brazil J Med Biol Res*. 2007;40:519-26.

Parisien M, Silverberg SJ, Shane E, Cruz L, Lindsay R, Bilezikian JP, Dempster DW. The histomorphometry of bone in primary hyperparathyroidism: preservation of cancellous bone structure. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990;70:930-8.

Parisien M, Mellish RWE, Silverberg SJ, Shane E, Lindsay R, Bilezikian JP, Dempster DW. Maintenance of cancellous bone connectivity in primary hyperparathyroidism: trabecular and strut analysis. *J Bone and Min Res*. 1992;7: 913-20.

Parisien M, Cosman F, Mellish RWE, Schnitzer M, Nieves J, Silverberg SJ, Shane E, Kimmel K, Recker R, Bilezikian JP, Lindsay R, Dempster DW. Bone structure in postmenopausal hyperparathyroid, osteoporotic and normal women. *J Bone Min Res* 1995;10:1393-9.

Parfitt AM, Braunstein GD, Katz A. Radiation-associated hyperparathyroidism: comparison of adenoma growth rates, inferred from weight and duration of latency, with prevalence of mitosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993 ;77:1318-22.

Perry RR, Vinik AI. Endocrine tumors of the gastrointestinal tract. *Annu Rev Med*. 1996;47:57-68.

Rao DS, Wallace EA, Antonelli RF, Talpost GB, Ansari MR, Jacobsen G, Divine GW, Parfitt AM. Forearm bone density in primary hyperparathyroidism: long-term follow-up with and without parathyroidectomy. *Clin Endocrinol*. 2003; 58:348-54.

Randhawa PS, Mace AD, Nouraei SA, Stearns MP. Primary hyperparathyroidism: do perioperative biochemical variables correlate with parathyroid adenoma weight or volume? *Clin Otolaryngol*. 2007 ;32:179-84.

Rao DS, Wilson RJ, Kleerekoper M, Parfitt AM. Lack of biochemical progression or continuation of accelerated bone loss in mild asymptomatic primary hyperparathyroidism: evidence for biphasic disease course. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;67:1294-8.

Rubin MR, Bilezikian JP, McMahon DJ, Jacobs T, Shane E, Siris E, Udesky J, Silverberg SJ. The natural history of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery after 15 years. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:3462-70.

Schussheim DH, Skarulis MC, Agarwal SK, Simonds WF, Burns AL, Spiegel AM, Marx SM. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1: new clinical and basic finding. *Trends Endocrinol Metab.* 2001;12:173-8.

Silverberg SJ, Shane E, Cruz L, Dempster DW, Feldman F, Seldin D, Jacobs TP, Siris ES, Cafferty M, Parisien MV. Skeletal disease in primary HPT. *J Bone Miner Res.* 1989;4: 283-91.

Silverberg SJ, Gartenberg F, Jacobs TP, Shane E, Siris E, Ataron RB. Longitudinal measurements of bone density and biochemical indices in untreated primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995a; 80:723-8.

Silverberg SJ, Gartemberg F, Jacobs TP, SHANE E, Siris E, Staron RB, McMahon DJ, Bilezikian JP. Increased bone mineral density after parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995b; 80 729-34.

Silverberg SJ, Bilezikian J. Evaluation and management of primary hyperparathyroidism. Extensive personal experience. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996a; 81:2036-40.

Silverberg SJ, Locker FG, Bilezikian JP. Vertebral osteopenia: a new indication for surgery in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996b;81:4007-12.

Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, Siris E, Bilezikian JP. A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery. *N Engl J Med.* 1999a;341:1249-55.

Silverberg SJ, Bilezikian JP, Bone HG, Talpos GB, Horwitzm J, Stewart AF. To treat or not treat: conclusions from the NIH Consensus Conference. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999b; 84:2275-8.

Skogseid B, Rastad J, Öberg K. Multiple endocrine neoplasia type I: clinical features and screening. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1994; 23:1-18.

Skogseid B, Öberg K. Experience with multiple endocrine neoplasia type 1 screening. *J Int Med*. 1995;238:255-61.

Sowa H, Kaji H, Canaff L, Hendy G N, Tsukamoto T, Yamaguchi T, Miyazono K, Sugimoto T, Chihara K. Inactivation of menin, the product of the multiple endocrine neoplasia type 1 Gene, Inhibits the commitment of multipotential mesenchymal stem cells into the osteoblast lineage. *J Biol Chem*. 2003;278:21058-69.

Sowa H, Kaji H, Hendy GN, Canaff L, Komori T, Sugimoto T, Chihara K. Menin is required for bone morphogenetic protein 2- and transforming growth factor beta-regulated osteoblastic differentiation through interaction with Smads and Runx2. *J Biol Chem*. 2004;279 :40267-75.

Svetlana P, Turner ML, Zhuang Z, Vortmeyer AO, Boni R, Skarulis M, Marx SJ, Darling TN. Cutaneous tumors in patients with Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 show allelic deletion of the MEN 1 gene. *J Invest Dermatol*. 1998;110:438-40.

Thompson NW, Czako PF, Fritts LL, Bude R, Bansal R, Nostrant T, Scheiman JM. Role of endoscopic ultrasonography in the localization of insulinomas and gastrinomas. *Surgery*. 1994;116:131-8.

Thompson NW. The surgical management of hyperparathyroidism and endocrine disease of the pancreas in the Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 patient. *J Intern Med*. 1995; 238 269-80.

Thorsen K, Kristofferson AO, Lorentzon RP. Changes in bone mass and serum markers of bone metabolism after parathyroidectomy. *Surgery*. 1997; 122:882-7.

Toledo RA, Lourenco DM, 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*. 2007;67:377-84.

Tonelli F, Marcucci T, Fratini G, Tommasi MS, Falchetti A, Brandi ML. Is Total parathyroidectomy the treatment of choice for hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia Type 1? *Ann Surg*. 2007 ; 246:1075-82.

Vieira JGH. Conceitos gerais sobre o metabolismo do cálcio. In Coronho V,

Petroianu A, Santana EM, Pimenta LG., editors. Tratado de endocrinologia e cirurgia endócrina. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001. p.611-4.

Valdemarsson S, Lindergard B, Tibblin S, Bergenfelz A. Increased biochemical markers of bone formation and resorption in primary hyperparathyroidism with special reference to patients with mild disease. *J Intern Med.* 1998; 243:115-22.

Valdés N, Nanclares PG, Alvarez V, Castaños L, Diaz-Cadorniga F, Aller J, Coto E. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1(MEN-1): clinical heterogeneity in a large family with a nonsense mutation in the MEN 1 gene (Trp471Stop). *Clin Endocrinol.* 1999;50:309-13.

Vergès B, Boureille F, Goudet P, Murat A, Beckers A, Sassolas G, Cougard P, Chambe B, Montvernay C, Calender A. Pituitary disease in MEN type 1 (MEN1): data from the France-Belgium MEN1 multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 ; 87:457-65.

Wada, T, Nakashima T, Hiroshi N, Phenninnger JM. RANKL-RANK signalling in osteoclastogenesis and bone disease. *Trends Mol Med.* 2006;12:17-25.

Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, Achenbach SJ, Oberg AL, Grant CS, Melton LJ3rd. Incidence of primary hyperparathyroidism in Rochester, Minnesota, 1993-2001: an update on the changing epidemiology of the disease. *J Bone Miner Res.* 2006; 21:171-7.

Wilson RJ, Rao S, Ellis B, Kleerekoper M, Parfitt AM. Mild asymptomatic primary hyperparathyroidism is not a risk factor for vertebral fractures. *Ann Intern Med.* 1988;109:959-62.