

# Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 1

## *Multiple Endocrine Neoplasia type 1*

Joana Mesquita<sup>1,2</sup>, Ana Varela<sup>1,2</sup>, José Luís Medina<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Serviço de Endocrinologia do Hospital de São João-EPE

<sup>2</sup> Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

**Correspondência:** Joana Mesquita › Serviço de Endocrinologia › Hospital São João-EPE › Alameda Prof. Hernâni Monteiro 4200-319 – Porto › joanamesquita1@gmail.com

**Aceitação:** Artigo recebido em 21/10/2009, revisto em 09/12/2009 e aceite para publicação em 15/12/2009.

### RESUMO

A síndrome *MEN1* é rara, atinge todos os grupos etários e apresenta uma distribuição idêntica em ambos os sexos. Resulta da inativação do gene supressor tumoral *MEN1*, tem transmissão autossômica dominante e a penetrância é de quase 100% com a idade.

Consiste fundamentalmente na combinação de tumores a nível das paratiróides, do pâncreas endócrino e da hipófise anterior, sendo necessária a presença de pelo menos dois destes três tumores para se estabelecer o diagnóstico. Contudo, existem outras manifestações, nomeadamente angiofibromas faciais, collagenomas, lipomas que podem contribuir para o diagnóstico. O hiperparatiroidismo primário é a manifestação mais frequente e mais precoce na maioria dos casos. Por seu lado, os gastrinomas são a principal causa de mortalidade desta síndrome.

Está indicado realizar-se um rastreio bioquímico e imagiológico periódicos nos indivíduos portadores da mutação, permitindo diagnosticar e tratar mais precocemente os tumores associados a esta síndrome.

### PALAVRAS-CHAVE

Síndrome *MEN1*; Hiperparatiroidismo primário; Tumores pancreáticos; Tumores hipofisários.

### SUMMARY

*MEN syndrome is rare, affects all ages and presents an identical distribution in both sexes. It results from the inactivation of the tumor suppressor gene MEN1, it has an autosomal dominant transmission and the penetrance is almost 100% with age.*

*It consists mainly in the combination of tumors in the parathyroids, endocrine pancreas and the anterior pituitary, the presence of two of these tumors is necessary for establishing the diagnosis. However, there are other manifestations, namely facial angiofibromas, collagenomas, and lipomas that may contribute to the diagnosis. Primary hyperparathyroidism is the most frequent and the earliest manifestation in the majority of the cases. On the other hand, gastrinomas are the main cause of mortality in this syndrome.*

*It is indicated to perform the periodic biochemical and imaging screening in the individual with the mutation, allowing to diagnose and treat sooner the tumors associated with this syndrome.*

### KEY-WORDS

*MEN 1 syndrome; Primary hyperparathyroidism; Pancreatic tumors; Pituitary tumors.*

## INTRODUÇÃO

As neoplasias endócrinas múltiplas (MEN) ou síndromes de adenomatose endócrina múltipla foram descritas no início do século XX.<sup>1,2</sup> Caracterizam-se pela ocorrência de tumores benignos ou malignos, envolvendo duas ou mais glândulas endócrinas.<sup>3,4</sup> O termo “múltipla” aplica-se não só para descrever a multiplicidade de tumores que ocorrem num mesmo órgão, mas também para descrever a ocorrência em diferentes órgãos endócrinos.<sup>3,5</sup>

Existem outras síndromes que se podem associar a tumores endócrinos múltiplos, com diferentes variantes, como é o caso da síndrome Von Hippel Lindau, da Neurofibromatose tipo 1, do Complexo de Carney<sup>1,2,4</sup> e da síndrome de McCune-Albright.<sup>1</sup>

São reconhecidas duas formas principais de síndrome MEN: MEN1 e MEN2, sendo ambas herdadas de forma autossómica dominante.<sup>3,4,6</sup> Apesar de ocorrerem como entidades distintas, alguns doentes portadores destas síndromes desenvolvem tumores associados aos dois tipos de MEN.<sup>6</sup>

A síndrome MEN1, descrita inicialmente em 1954 por Wermer,<sup>2,3,7</sup> e por esta razão também conhecida por síndrome de Wermer,<sup>3,6,8</sup> consiste fundamentalmente na combinação de tumores a nível das paratiróides, do pâncreas endócrino e da hipófise anterior, sendo necessário estarem presentes pelo menos dois destes três tumores para se estabelecer o diagnóstico.<sup>3,5,6,9,10</sup> Contudo, existem outras manifestações, nomeadamente angiofibromas faciais, colagenomas, lipomas, tumores da supra-renal, tumores da tiróide, meningiomas e tumores carcinóides (os tímicos são mais frequentes no homem e os brônquicos na mulher).<sup>3,6</sup> A maioria dos tumores relacionados com a MEN1 é benigna, mas alguns tumores entero-pancreáticos, como os gastrinomas e tumores carcinóides, podem ser malignos, sendo estas as maiores causas de morte em doentes com MEN1.<sup>3</sup>

Pode apresentar-se sob duas formas:

familiar e esporádica. A forma familiar (mais frequente)<sup>11</sup> requer a existência de um caso de MEN1 e a presença de pelo menos uma das três manifestações mais frequentes num familiar em primeiro grau.<sup>4,5,6,11</sup> No entanto, podem existir casos atípicos, como por exemplo membros de uma família com uma ou mais manifestações menos comuns.<sup>1</sup> Por seu lado, a forma esporádica (sem história familiar) apresenta-se com dois dos três tumores endócrinos principais relacionados com a MEN, num único doente.<sup>4,11</sup>

A MEN1 é rara,<sup>4,6,11</sup> ocorrendo com uma prevalência de 0,001 a 0,25% e apresenta distribuição igual nos dois sexos, sem predileção racial.<sup>11</sup> Atinge todos grupos etários, particularmente dos 5 aos 81 anos,<sup>6,11</sup> sendo que, em 80% dos casos, as manifestações clínicas se desenvolvem aos 40-50 anos.<sup>6</sup> Ocorre com uma incidência de 1-18%, 16-38% e inferior a 3%, respectivamente, entre os casos de hiperparatiroidismo primário, gastrinomas e tumores hipofisários.<sup>6</sup>

## PENETRÂNCIA

No que respeita à penetrância esta atinge quase 100% com a idade.<sup>4,12</sup> A idade mais precoce em que as manifestações de MEN1 podem ocorrer foi reportada como sendo 5 anos.<sup>13</sup> Assim, a penetrância relacionada com a idade é quase nula abaixo dos 5 anos, sobe para mais de 50% aos 20 anos, e é de mais de 95% aos 40 anos.<sup>14</sup>

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas relacionam-se com o órgão afectado e resultam do tamanho do tumor (por efeito de massa), da secreção hormonal e do potencial de malignidade.<sup>3,6,15</sup> As características clínico-patológicas dos tumores na MEN1 são semelhantes às das formas esporádicas, mas estes tendem a ocorrer mais precocemente<sup>3,6</sup>, a ser múltiplos (no mesmo órgão e em órgãos

diferentes) e a apresentar maior potencial de malignidade.<sup>6</sup> De facto, o início do hiperparatiroidismo primário associada à MEN1 e do gastrinoma e insulinoma, antecipam o início das formas esporádicas três e uma década, respectivamente.<sup>3</sup>

Dividem-se, fundamentalmente, em manifestações endócrinas (hiperparatiroidismo primário – 94,5%, tumores enteropancreáticos – 40,5%, tumores da hipófise anterior – 29,5%, carcinóides – 3,6%, tumores do cortex supra-renal – 5%) e não endócrinas (angiofibromas faciais – 88%, colagenomas – 72%, lipomas – 0,9%), que podem coexistir em diferentes combinações.<sup>16</sup>

## 1 – HIPERPARATIROIDISMO PRIMÁRIO

O hiperparatiroidismo primário é a manifestação mais frequente e mais precoce,<sup>2,3,4,5,6,7</sup> constituindo a primeira manifestação de MEN1 em mais de 80-85% dos doentes.<sup>10</sup> Tem uma incidência de 80-100% aos 40-50 anos<sup>4,6</sup> e normalmente começa a manifestar-se entre os 20-25 anos<sup>1,4,5,11</sup> (versus 40-55 anos do hiperparatiroidismo esporádico).<sup>1,5,10</sup> Além disso, atinge igualmente ambos os sexos,<sup>1,4</sup> ao contrário do hiperparatiroidismo esporádico que apresenta predominio de 3:1 a favor do sexo feminino.<sup>1,2,10</sup>

Ao contrário do hiperparatiroidismo primário esporádico, que tem como etiologia mais frequente um adenoma único da paratiroide, na MEN1, o hiperparatiroidismo é, mais frequentemente, decorrente da hiperplasia de duas ou mais glândulas.<sup>3,5</sup> Contudo, podem ocorrer adenomas únicos ou múltiplos. Aliás, a hiperplasia de uma ou mais paratiroides é comum nos doentes mais jovens, enquanto os adenomas são normalmente encontrados em doentes mais idosos ou com doença há mais tempo.<sup>8</sup> Raramente progride para carcinoma,<sup>1,5</sup> sendo que este é menos frequente na MEN1 do que nos casos esporádicos.<sup>5</sup>

Demonstrou-se que há uma anomalia monoclonal subjacente ao aumento das

glândulas paratiroides, sugerindo que este possa não ser dependente de um factor circulante, mas sim da inactivação do gene MEN1 nas células precursoras.<sup>17</sup>

As manifestações clínicas são semelhantes à forma esporádica.<sup>3,11</sup> Normalmente não existem sintomas, ou seja, o mais frequente é a identificação de hipercalcemia assintomática.<sup>1,3,6</sup> com paratormona elevada.<sup>2</sup> Entretanto, quando esta não é diagnosticada precocemente, podem aparecer sinais e sintomas de hipercalcemia<sup>3</sup> que incluem, fundamentalmente, manifestações a nível do sistema nervoso central (alteração do estado de consciência, confusão, letargia, depressão, diminuição da atenção, défice de memória), do tracto gastro-intestinal (anorexia, obstipação, náuseas e vómitos), do sistema renal (incapacidade de concentrar urina, poliúria, noctúria, polidipsia, desidratação, hipercalcúria, nefrolitíase), do sistema osteo-articular (aumento da reabsorção óssea, osteopenia, osteoporose, aumento do risco de fractura), do sistema neuromuscular (prurido, fraqueza muscular) e do sistema cardiovascular (hipertensão, intervalo QT curto).<sup>1,11</sup> Além disso, a hipercalcemia pode aumentar a secreção de gastrina por um gastrinoma.<sup>11</sup>

O diagnóstico de hiperparatiroidismo baseia-se na detecção de hipercalcemia com PTH inapropriadamente elevada.<sup>1,2</sup> A imagiologia não invasiva pré-operatória (ecografia, tecnécio 99m sestamibi, TAC de alta resolução) tem sido utilizada cada vez com maior frequência.<sup>1</sup>

O tratamento definitivo é cirúrgico.<sup>1,3,4,6</sup> As técnicas mais usadas são a paratiroidectomia subtotal (três glândulas e parte da quarta glândula)<sup>4</sup> com timectomia ou a paratiroidectomia total com autotransplante de tecido paratiroideu no antebraço não dominante.<sup>1,2,3,17</sup> Quanto ao melhor procedimento e à altura mais adequada para a intervenção cirúrgica, ainda não existe consenso.<sup>1,3,6</sup> Não há nenhum estudo prospectivo randomizado que compare estes dois procedimentos, no entanto, o enxerto feito no antebraço não

dominante parece minimizar o risco de recidiva, apesar de resultar em maior risco de hipoparatiroidismo. Esta técnica facilita uma eventual intervenção cirúrgica subsequente e também torna mais fácil identificar se o hiperparatiroidismo recorrente é devido à hiperplasia do tecido enxertado ou do tecido residual deixado na região cervical.<sup>3</sup> Entretanto, no período de uma década, verifica-se recidiva em cerca de 50%.<sup>2,3</sup> Esta frequentemente, ocorre múltiplas vezes ao longo da vida, havendo necessidade de várias intervenções cirúrgicas.<sup>3</sup>

De referir que a timentomia parcial, aquando da paratiroidectomia, permite não só remover tecido paratiroideu intra-tímico, mas também remover tecido carcinóide tímico. Além disso, tecido cicatricial resultante da paratiroidectomia pode dificultar a timentomia num segundo tempo cirúrgico.<sup>1</sup>

Genericamente, pode dizer-se que as indicações cirúrgicas do hiperparatiroidismo associado à MEN1 são semelhantes às do hiperparatiroidismo primário esporádico.

Assim sendo, a cirurgia está indicada em caso de existirem sintomas ou nas formas assintomáticas se estiverem presentes os critérios representados na tabela I.<sup>18</sup> Há, no entanto, autores que consideram a presença de úlceras pépticas severas ou outros sintomas causados por gastrinoma (como a síndrome de Zollinger-Ellison – ZES) difíceis de controlar com fármacos como outra indicação adicional para paratiroidectomia em doentes com MEN1.<sup>1</sup>

A criopreservação de fragmentos de tumor paratiroide é uma opção útil na MEN1, atendendo à elevada taxa de hipoparatiroidismo pos-operatório. Esta técnica permite um auto-enxerto tardio.<sup>1</sup>

Os calcimiméticos demonstraram agir directamente nas glândulas paratiroides, diminuindo a libertação de PTH e, talvez, diminuindo o crescimento do tumor paratiroideu. Poderão adquirir um papel importante no tratamento da MEN1<sup>1,4</sup> nos doentes com hipercalcemia persistente ou recorrente após cirurgia.<sup>2</sup>

TABELA I: Indicações para cirurgia em doentes com hiperparatiroidismo primário assintomático<sup>18</sup>

Critério	Descrição
Cálcio sérico	>12mg/dL
Cálcio urinário	>400mg/24h
Clearance da Creatinina	<30% valor N para a idade (sem outra causa identificável)
Densidade Mineral Óssea	Score T < -2,5 SD
Idade	<50 anos
Calcifilaxia	Deposição de cálcio tecidual
Rx abdominal	Litíase renal

## 2 – TUMORES ENTERO-PANCREÁTICOS

A segunda manifestação mais comum em doentes com MEN1 é o desenvolvimento de tumores multicêntricos pluripotentes (que podem segregar um ou mais tipos de hormonas) dos ilhéus pancreáticos.<sup>1,3,11</sup> As manifestações clínicas dependem da quantidade e tipos hormonais.<sup>3</sup> As hormonas mais frequentemente produzidas são as seguintes: gastrina, somatostatina, insuli-

na, glucagon, péptido intestinal vasoactivo (VIP) e corticotrofina (ACTH).<sup>3,5,8,11</sup> Ao contrário dos tumores da paratiroide e da hipófise, os tumores pancreáticos têm potencial para malignizar: 30-60% dos doentes com lesões pancreáticas desenvolvem metástases hepáticas ao longo da vida.<sup>5,8</sup>

A ultrassonografia endoscópica é o procedimento imagiológico mais sensível para a detecção de tumores endócrinos pancreáticos pequenos ( $\leq 1$ cm) em doentes com

MEN1 assintomáticos. A sua sensibilidade é maior que 75%. O seu uso em associação à cintigrafia com análogos da somatostatina aumenta a taxa de detecção de tumores pancreáticos para 90%. Este último exame sobretudo dá mais informação sobre a disseminação da doença e detecta metástases hepáticas com uma sensibilidade de 92%.<sup>11</sup>

O tratamento é diferente do dos tumores esporádicos e deve ser individualizado de acordo com o tipo tumoral. Como na MEN1 os tumores são múltiplos e pequenos, a probabilidade de cura através de cirurgia é pequena.<sup>3</sup> Quando a intervenção cirúrgica não está indicada ou não resulta no controlo da hipersecreção hormonal, os pacientes são tratados medicamente, nomeadamente com análogos da somatostatina (octreotido, lanreotido), que inibem a secreção de quase todas as hormonas, inibidores da bomba de prótons (no caso dos gastrinomas) e infusão contínua de glucagon, glicose ou diazóxido (no caso dos insulinomas). Os análogos da somatostatina são particularmente eficazes no controlo da hipersecreção hormonal causada por VIPomas, glucagonomas e síndrome carcinóide.<sup>3</sup> As terapêuticas ablativas das metástases hepáticas e a quimioterapia podem ser usadas em doentes com metastização, consoante o grau de diferenciação do tumor.<sup>3</sup>

## 2.1 – GASTRINOMA

O tumor entero-pancreático mais frequente é o gastrinoma<sup>3,6</sup> que se associa ao MEN1 em 20-25% dos casos<sup>19</sup> e que normalmente é pequeno (menor que 0,5cm), múltiplo e com potencial metastático.<sup>3,11</sup> A maioria dos gastrinomas na MEN1 são malignos e mais de 50% terá metastizado antes do diagnóstico ser estabelecido.<sup>2,4,11</sup> Localiza-se mais frequentemente no duodeno<sup>5,6</sup> e frequentemente acompanha-se de outros tumores entero-pancreáticos.<sup>5</sup> Alguns estudos mostraram uma associação entre o tamanho do gastrinoma e o risco de metastização à distância.<sup>9</sup>

O diagnóstico baseia-se na combinação de níveis elevados de gastrina e ácido gástri-

co.<sup>1,6,7,15</sup> É importante excluir outras causas de elevação da gastrina, nomeadamente a hipocloridria, resultante de auto-imunidade ou fármacos.<sup>4</sup>

Cerca de 40% dos doentes com MEN1 têm gastrinoma que se manifesta como síndrome ZES,<sup>11</sup> caracterizada por sinais e sintomas de hipersecreção ácida gástrica,<sup>1</sup> úlceras pépticas comumente refractárias ao tratamento médico, diarreia crónica,<sup>1,3</sup> refluxo esofágico/esofagite<sup>1,8</sup>, azia e dor abdominal.<sup>11</sup> Entre os doentes com ZES, a síndrome MEN1 ocorre em 25%.<sup>1,8</sup>

Ainda é controversa qual a melhor opção terapêutica no gastrinoma, que pode ser cirúrgica ou médica, embora normalmente o tratamento médico (inibidor da bomba de prótons ou inibidor dos receptores H2)<sup>4,11</sup> seja a opção inicial.<sup>2,3</sup> De notar, contudo, que há casos relatados de carcinóides gástricos que se desenvolvem após tratamento prolongado com omeprazol. Não é consensual se a cirurgia precoce (tumores com menos de 3cm) acompanhada de duodenotomia (80% dos gastrinomas associados à MEN1 localizam-se no duodeno) resulte em melhor índice de cura da síndrome ZES, menor metastização e maior sobrevida. De facto, há autores que recomendam duodenotomia, esvaziamento completo dos gânglios peripancreáticos, pancreatectomia distal e exploração cuidadosa da cabeça e corpo do pâncreas, com enucleação de qualquer tumor encontrado. No que respeita à pancreatectomia total, apesar de resultar em cura, não está indicada por resultar em diabetes mellitus e insuficiência pancreática exócrina. Este procedimento só é aceitável em doentes de famílias que tenham uma incidência elevada de doença metastática.<sup>3</sup>

De referir ainda que cerca de 1/3 dos doentes com MEN1 morrem de carcinomas relacionados com esta síndrome, particularmente o gastrinoma.<sup>1</sup>

## 2.2 – INSULINOMA

O insulinoma é o segundo tumor entero-

pancreático mais frequente,<sup>1,3</sup> associando-se ao MEN1 em 4-5% dos casos.<sup>19</sup> Em 10% dos casos coexiste com o gastrinoma,<sup>6</sup> localizando-se em qualquer local do pâncreas.<sup>1</sup> Raramente é a primeira manifestação de MEN1.<sup>5</sup>

Manifesta-se, geralmente, por sintomas hipoglicémicos<sup>3,5,6</sup> de predomínio neuroglucopénico em jejum ou após exercício físico, que resolvem com a ingestão de hidratos de carbono.<sup>6</sup> O achado de níveis plasmáticos de insulina, pró-insulina e peptídeo C elevados num doente hipoglicémico é altamente sugestivo de insulinoma.<sup>2</sup>

O diagnóstico é semelhante ao dos casos esporádicos e baseia-se na combinação de hipoglicemia, associada a insulinemia e peptídeo C inapropriadamente elevados.<sup>1,6,8</sup> Poderá haver necessidade de realizar a prova de jejum prolongado.

O tratamento cirúrgico é o mais indicado,<sup>1,4,11</sup> mas pode não ser possível, porque estes tumores são frequentemente múltiplos e pequenos.<sup>6</sup> Consiste em pancreatectomia distal com enucleação dos tumores presentes na cabeça e corpo do pâncreas.<sup>3</sup> A doença metastática é tratada como os outros carcinomas neuroendócrinos.<sup>11</sup>

### 2.3 – TUMORES NÃO FUNCIONAIS

Estes tumores associam-se ao MEN1 em 18-44% dos casos.<sup>19</sup> Tal como os tumores hormonalmente activos da MEN1, podem ser malignos e metastizar. Aliás, a ausência de hipersecreção hormonal sintomática permite a progressão para um estadio mais avançado, antes do seu reconhecimento.<sup>1</sup>

Alguns grupos defendem a cirurgia quando o tumor tem mais de 3cm ou quando evidenciam crescimento. Outros defendem esta intervenção quando os tumores têm mais de 1 cm.<sup>6</sup>

### 2.4 – GLUCAGONOMA

É um tumor de células  $\alpha$  raro na MEN1 que se pode manifestar por hiperglicemia, anorexia, glossite, anemia, diarreia, depressão, trombose venosa, e um exantema

característico denominado eritema migratório necrolítico.<sup>8</sup> Associa-se a este síndrome em 1-20% dos casos.<sup>19</sup>

O diagnóstico inclui a presença de diabetes mellitus ligeira a moderada, e hiperglucagonemia. A cauda do pâncreas é o local mais frequente.<sup>2</sup> Normalmente é volumoso e metastático à apresentação, o que dificulta o seu tratamento. A palição frequentemente é possível com cirurgia ou outro procedimento ablativo. O eritema necrolítico responde aos análogos da somatostatina na maioria dos casos.<sup>1</sup>

### 2.5 – VIPOMA

Este tumor associa-se ao MEN1 em 6% dos casos.<sup>19</sup> Normalmente é maligno, volumoso e metastático na apresentação,<sup>1</sup> sendo mais frequentemente localizado na cauda do pâncreas.<sup>2</sup> Pode originar a síndrome da diarreia aquosa (Watery Diarrhea Syndrome) caracterizada por diarreia aquosa, hipocalcemia, hipocloridria<sup>2,8</sup> e acidose metabólica. Normalmente a diarreia é profusa e com características secretoras, conhecida como cólera pancreática. Este síndrome não se restringe, no entanto, a tumores dos ilhéus pancreáticos e já foi observado com carcinoides ou outros tumores. Embora se pense que esta síndrome se deva, a um excesso de produção de VIP, este nem sempre está elevado no plasma.<sup>8</sup>

### 2.6 – TUMOR SECRETOR DE POLIPEPTÍDEO PANCREÁTICO (PP) - PPOMA

Associa-se ao síndrome MEN1 em 18-44% dos casos.<sup>19</sup> É frequentemente volumoso, maligno e metastático na apresentação. Normalmente não origina nenhuma síndrome hormonal identificável.<sup>1</sup>

### 2.7 – SOMATOSTATINOMA

Este tumor, por seu lado, associa-se ao MEN 1 em 45% dos casos<sup>19</sup> e pode caracterizar-se por hiperglicemia, colelitíase, baixa secreção ácida, esteatorreia, diarreia, dor abdominal, anemia e perda de peso.<sup>1</sup>

### 3 – TUMORES DA HIPÓFISE ANTERIOR

Ocorrem em cerca de 1/3 dos doentes com MEN1.<sup>5,13</sup> São a primeira manifestação da MEN1 em 173 a 25% dos casos esporádicos e em menos de 10% dos casos familiares.<sup>6</sup> Apenas 25% dos adenomas hipofisários foram diagnosticados antes dos 26 anos de idade.<sup>3</sup>

A frequência geral de hipersecreção hormonal é a seguinte: prolactinoma em 60%, somatotrofinoma com ou sem hipersecreção de prolactina em 15%, não secretores em 25%, produtores de ACTH em 5%; a secreção excessiva de tirotrófina ou gonadotrofinas é rara.<sup>1</sup>

O envolvimento hipofisário é multicêntrico<sup>3,8</sup> e, geralmente, os sintomas são semelhantes aos tumores esporádicos,<sup>1</sup> dependendo do nível de hormonas pituitárias produzido e/ou de efeitos compressivos provocados pelo tamanho do tumor.<sup>4,11</sup> Os efeitos de massa incluem defeitos do campo visual, cefaleias e hipopituitarismo.<sup>3,15,16</sup> O prolactinoma causa galactorreia, amenorreia<sup>3,11,17</sup> e infertilidade<sup>17</sup> na mulher e hipogonadismo, disfunção erétil<sup>3,11</sup> e, mais raramente, ginecomastia no homem.<sup>11</sup> Por seu lado, o somatotrofinoma causa manifestações clínicas de acromegalia.<sup>3,11,17</sup>

Os tumores hipofisários podem ser detectados por TAC ou RMN. O tratamento varia consoante o tipo de tumor<sup>3,6</sup> e é idêntico ao dos tumores esporádicos,<sup>4,5</sup> passando, pois, pela terapêutica médica (por exemplo, agonistas da dopamina, análogos da somatostatina ou agonistas dos receptores da hormona de crescimento), intervenção cirúrgica e/ou radioterapia.<sup>4,6</sup>

### 4 – OUTRAS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 – TUMORES CARCINÓIDES

Os carcinóides associados à MEN1 envolvem o timo, os brônquios, ou o tracto gastrointestinal (particularmente o duodeno).<sup>2,3,5,8,11</sup>

São normalmente assintomáticos, mas podem secretar ACTH, calcitonina, GHRH, serotonina ou histamina. Raramente, causam síndrome carcinóide<sup>2,11</sup> caracterizada por diarreia, flushing, broncospasmo.<sup>3,8</sup>

Atendendo que são manifestações tardias de MEN1, ocorrem com cada vez com maior frequência porque a melhoria da abordagem dos doentes leva a um aumento da sobrevivência, que permite que estas manifestações se desenvolvam.<sup>8</sup>

O carcinóide do timo ocorre em até 8% dos doentes<sup>3</sup> e é mais frequente nos homens,<sup>2,3,8,11</sup> particularmente os fumadores. Por seu lado, o carcinóide do estômago pode ocorrer em até 30% dos doentes. Ocorre principalmente se houver história de gastrinoma (carcinóide gástrico tipo 2) e associado ao tratamento com IBPs.<sup>3</sup> Por fim, o carcinóide brônquico ocorre mais frequentemente nas mulheres<sup>2,3,8,11</sup> (80%) e 74% são benignos.

Podem ser detectados e localizados por TAC.<sup>11</sup> A cirurgia permanece o tratamento primário para os tumores carcinóides brônquicos e tímicos. Os análogos da somatostatina de longa acção podem controlar a hiperfunção secretória associada ao síndrome carcinóide.<sup>4</sup>

#### 4.2 – TUMORES SUPRA-RENAIS

Os tumores adreno-corticais ocorrem em 5-40% dos doentes com MEN1.<sup>2</sup> Entre os tumores supra-renais, as lesões mais frequentes são os adenomas não-funcionantes,<sup>3,4</sup> contudo, há casos raros de carcinoma supra-renal. Pode também haver hiperplasia.<sup>5</sup> O tratamento é semelhante aos casos esporádicos.<sup>3</sup>

O hipercortisolismo, hiperaldosteronismo ou feocromocitoma são raramente observados na MEN1.<sup>5</sup> Aliás, o feocromocitoma, sempre unilateral afecta menos de 1% dos doentes com MEN1. No entanto, o seu diagnóstico e tratamento antes da cirurgia é importante, para evitar picos tensionais durante a intervenção.<sup>4</sup>

### 4.3 – TUMORES DA TIROIDE

Em mais de 25% dos doentes com MEN1 ocorrem tumores da tiroide, consistindo em adenomas, bócio e carcinomas. Uma vez que a prevalência de distúrbios tiroideus na população geral é elevada, a ocorrência destas lesões em doentes com MEN1 pode ser incidental e sem significado.<sup>11</sup>

### 4.4 – ANGIOFIBROMAS FACIAIS

Em 85-88% dos doentes com MEN1 ocorrem angiofibromas faciais múltiplos.<sup>1,11</sup> Cerca de 50% dos doentes com MEN1 têm 5 ou mais destas lesões.<sup>1</sup> São benignos, compreendendo vasos sanguíneos e tecido conjuntivo, e consistem em pápulas acneiformes que não regridem.<sup>11</sup>

### 4.5 – COLAGENOMAS FACIAIS

Em mais de 70% dos doentes com MEN1 foram relatados colagenomas faciais,<sup>1,11</sup> consistindo em nódulos cutâneos múltiplos, da cor da pele, por vezes hipopigmentados.<sup>4</sup> Manifestam-se de forma simétrica no tronco, pescoço e extremidades superiores. Tipicamente são assintomáticos, de forma arredondada, de natureza firme elástica e podem variar de alguns milímetros até vários centímetros de tamanho.<sup>4,11</sup>

Note-se que os tumores cutâneos (angiofibromas, colagenomas e lipomas) podem ajudar ao diagnóstico pré-sintomático de MEN1, antes das manifestações de hipersecreção hormonal aparecerem.<sup>11</sup>

A combinação dos critérios de mais de três angiofibromas e algum colagenoma tem sensibilidade de 75% e especificidade de 95% para o diagnóstico de MEN1.<sup>20</sup>

## GENÉTICA

As síndromes MEN são caracterizadas pela presença de mutações germinativas, em que há inactivação de um gene supressor tumoral (MEN 1) ou activação de um proto-oncogene (MEN2).<sup>1,6</sup>

## 1 – CONSIDERAÇÕES GERAIS

O gene responsável pela síndrome MEN 1 é o *MEN1* que se localiza no braço longo do cromossoma 11 (11q13).<sup>2,3,5,7,21</sup> A sua localização foi mapeada em 1988 por Larsson e seus colaboradores. Estes autores também demonstraram a perda de heterozigotia (LOH) deste locus, sugerindo tratar-se de um gene supressor tumoral, o que é consistente com a hipótese de desenvolvimento tumoral elaborada por Knudson.<sup>3</sup> A inactivação do gene *MEN1* parece, pois, resultar num estímulo à proliferação celular.<sup>3,6</sup> Este consiste em 10 exões e codifica uma proteína de 610 aminoácidos chamada menina<sup>3,5,7,10</sup> que não apresenta sequência semelhante a qualquer outra proteína conhecida.<sup>20</sup> Esta proteína é ubiquamente expressa, consistindo predominantemente numa proteína nuclear nas células que não se dividem, mas nas células em divisão é encontrada sobretudo no citoplasma.<sup>13</sup> Interage com diferentes factores envolvidos na transcrição, como é o caso do JunD<sup>3,6,8</sup> e do SMAD3,<sup>8</sup> e está envolvida na regulação da transcrição, estabilidade do genoma e divisão celular.<sup>7,10,13</sup> Também parece ser importante no desenvolvimento embrionário de diferentes órgãos: estudos com ratos *MEN1*-/- homozigotos mostram morte embrionária no útero, anomalias de desenvolvimento de tamanho, craniofacial, tubo neural, fígado e coração.<sup>13</sup>

Esta patologia tem uma transmissão autossómica dominante, com penetrância quase completa.<sup>3,6,10</sup> Assim, há um risco de 50% dos parentes de primeiro grau desenvolverem a doença,<sup>3,6</sup> independentemente do sexo.<sup>11</sup>

Já foram identificadas mais de 650 mutações germinativas<sup>3,12,22</sup> em famílias com MEN1, distribuídas por 9 exões do gene *MEN1*, sendo que o exão 1 não é transcrito.<sup>3</sup> A maioria das mutações do gene *MEN1* são *frameshift* (41%) ou *nonsense* (23%), seguindo-se as *missense* (20%), local de *splice* (9%), deleções/inserções *in-frame* (6%) e deleções grosseiras (1%).<sup>13</sup> Todas são inactivadas

ras e resultam numa proteína truncada ou numa proteína com compromisso de função.<sup>3</sup> Não existe uma correlação genótipo-fenótipo,<sup>7,11</sup> ao contrário do que acontece na MEN2.<sup>6</sup> Mesmo gémeos homocigotos podem ter fenótipos diferentes, o que realça que a expressão da doença depende da interacção entre factores genéticos e ambientais.<sup>6</sup>

Em cerca de 75-77% dos casos é possível identificar-se as mutações do gene MEN1.<sup>6</sup> Nos restantes casos não são conhecidas provavelmente por afectarem regiões não codificadoras do gene, não existem – “hot spot” – e devido a limitações das técnicas actualmente utilizadas nos estudos genéticos.<sup>3,11</sup> Nestas situações, o diagnóstico baseia-se em critérios clínicos.<sup>6</sup>

Note-se que já foram descritas mutações germinativas do gene MEN1 em alguns doentes com apresentação clínica sugestiva desta síndrome, mas sem os seus critérios de diagnóstico, nomeadamente em doentes com hiperparatiroidismo familiar isolado.<sup>20</sup> Também já foram descritas mutações somáticas do gene MEN1 em tumores esporádicos,<sup>3,21</sup> incluindo adenomas das paratiroides, gastrinomas, insulinomas, tumores carcinoides, lipomas.<sup>3</sup>

Na MEN1, os rastreios genético e bioquímico são importantes pelo facto de o reconhecimento precoce de uma anomalia poder auxiliar na sua prevenção e/ou tratamento precoce. Um programa de rastreio pode ser interrompido em não portadores e intensificado em doentes em que se identificou a mutação. Assim, 50% dos membros de uma família com esta síndrome podem ser poupados da ansiedade e avaliação bioquímica ao longo da vida, após a análise mutacional.<sup>3</sup>

O programa de rastreio de doentes com MEN1 deve, pois, satisfazer três objectivos principais: identificar portadores MEN1, identificar tumores da MEN1, particularmente num estadio tratável, e custo-eficácia.<sup>1</sup>

## 2 – INDICAÇÕES PARA ESTUDO GENÉTICO

O estudo genético está indicado na sus-

peita de MEN1, na confirmação do diagnóstico clínico ou apresentação atípica, em todos os parentes em 1.º grau de indivíduos com esta síndrome, ou noutros familiares se existirem sinais/sintomas de MEN1.<sup>3,6</sup>

A probabilidade de ter a síndrome MEN1 num indivíduo da população geral é de 60% se um dos seguintes critérios estiver presente: idade inferior a 35 anos e um dos 5 principais tumores associados a esta síndrome (tumores das paratiroides, tumores da hipófise, tumores neuro-endócrinos do tracto gastro-intestinal, timo ou brônquios, tumores das supra-renais), mais de uma das lesões associadas à MEN1 num órgão, dois dos cinco tumores principais. Se um doente preencher um destes critérios justifica-se a pesquisa da mutação MEN1.<sup>15</sup>

## RASTREIO CLÍNICO

Uma vigilância custo-efectiva combina uma história clínica cautelosa focada na sintomatologia associada a estes tumores, análises hormonais e químicas limitadas, e uso cauteloso de imagiologia bem definida.<sup>1,10</sup>

Atendendo à incapacidade de prever a evolução clínica e a melhor intervenção, o rastreio bioquímico pré-sintomático (em portadores da mutação do gene *MEN1* e suspeitos) é controverso, bem como a idade em que deve ser iniciado. Contudo, a identificação precoce dos diferentes tumores associados a MEN1 permitirá uma intervenção mais precoce que poderá contribuir para a diminuição da morbi-mortalidade desta síndrome.<sup>6</sup>

Parece sensato iniciar o rastreio ao 5 anos,<sup>3,10</sup> atendendo a que a prevalência da doença é quase nula nesta idade.<sup>3</sup> Este deve incluir a pesquisa de sinais e sintomas, bem como um estudo analítico anual (cálcio, glicemia em jejum, insulina, peptídeo C, glucagon, gastrina, cromogranina A, prolactina, IGF-I,<sup>3,6</sup> cortisol sérico após teste de supressão com dexametasona<sup>3</sup>) e um estudo

imagiológico (hipófise e pâncreas) a cada 3-5 anos.<sup>3,6</sup> Estes exames não são realizados anualmente porque se sabe que, principalmente no caso dos tumores pancreáticos, o seu diagnóstico se baseia quase exclusivamente no rastreio bioquímico, uma vez que a

anomalia hormonal pancreática precede a detecção radiológica em pelo menos 5 anos.<sup>3</sup>

De acordo com o Consenso Internacional de diagnóstico e tratamento da MEN1, o rastreio bioquímico e imagiológico deve ser feito pelas indicações da tabela II.<sup>14</sup>

TABELA II: Protocolo de vigilância da expressão dos tumores associados a MEN1<sup>14</sup>

Tumor	Idade de Início do Rastreio	Bioquímica Anual	Imagiologia a cada 3-5 anos
Adenoma Paratiroide	8	Cálcio, PTH	Nenhuma
Hipófise Anterior	5	PRL; IGF-I	RMN
Carcinóide GI	20	Nenhuma	TAC
Gastrinoma	20	Gastrina; secreção de ácido gástrico (se gastrina elevada); teste de secretina (se gastrina elevada ou secreção de ácido gástrico elevada)	Nenhuma
Insulinoma	5	Glicose em jejum	Nenhuma
Outros tumores enteropancreáticos	20	Nenhuma	<sup>111</sup> In-DTPA octreotido; TAC ou RMN

## BIBLIOGRAFIA

1. Gagel RF, Marx SJ. Multiple endocrine neoplasia. In: Kronenberg HM, Melmed Shlomo, Polonsky KS, Larsen PR, editors. Williams Textbook of Endocrinology 11th edition; Saunders Elsevier 2008:1705-46
2. Lakhani VT, You YN, Wells SA. The multiple endocrine neoplasia syndromes. *Annu Rev Med.* 2007;58:253-65
3. Hoff AO, Hauache OM. Neoplasia Endócrina Múltipla Tipo 1: Diagnóstico Clínico, Laboratorial e Molecular e Tratamento das Doenças Associadas. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2005; 49: 735-46
4. Falchetti A, Marini F, Luzi E, Tonelli F, Brandt ML. Multiple endocrine neoplasms. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008;22:149-63
5. Piecha G, Chudek J, Wiecek A. Multiple endocrine neoplasia type 1. *Eur J Intern Med* 2008; 19:99-103
6. Guimarães J. Neoplasias Endócrinas Múltiplas. *Acta Med Port* 2007;20:65-72
7. Wilson SD, Krzywda EA, Zhu YR, *et al.* The influence of surgery in MEN-1 syndrome: observations over 150 years. *Surgery.* 2008;144:695-701
8. Sherman SI, Gagel RF. Multiple endocrine neoplasias and autoimmune endocrinopathies. In: Jameson JL, editor. *Harrison's Endocrinology*; McGraw-Hill, 2006:387-99
9. Sakurai A, Katai M, Yamashita K, Mori J, Fukushima Y, Hashizume K. Long-term follow-up of patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Endocr J.* 2007;54:295-302
10. Lourenço DM Jr, Toledo RA, Coutinho FL, *et al.* The impact of clinical and genetic screenings on the management of the multiple endocrine neoplasia type 1. *Clinics (Sao Paulo).* 2007;62:465-76
11. Marini F, Falchetti A, Del Monte F, *et al.* Multiple endocrine neoplasia type 1. 2006; 1:38
12. Waldmann J, Fendrich V, Habbe Nils, *et al.* Screening of patients with multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN-1): A critical analysis of its value. *World J Surg* 2009;33:1208-18
13. Lemos MC, Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): analysis of 1336 mutations reported in the first decade following identification of the gene. *Hum Mutat* 2008;29:22-32
14. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, *et al.* Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5658-71
15. Pieterman CR, Schreinemakers JM, Koppeschaar HP, *et al.* Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): its manifestations and effect of genetic screening on clinical outcome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;70:575-81
16. Trump D, Farren B, Wooding C, *et al.* Clinical studies of multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *QJM.* 1996;89:653-69
17. Doherty GM. Multiple endocrine neoplasia type 1. *J Surg Oncol.* 2005;89:143-50
18. NIH conference. Diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: consensus development conference statement. *Ann Intern Med.* 1991;114:593-7
19. Barakat MT, Meeran K, Bloom SR. Neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer.* 2004;11:1-18
20. Gibril F, Schumann M, Pace A, Jensen RT. Multiple endocrine neoplasia type 1 and Zollinger-Ellison syndrome: a prospective study of 107 cases and comparison with 1009 cases from the literature. *Medicine (Baltimore).* 2004;83:43-83
21. Tsukada T, Nagamura Y, Ohkura N. MEN1 gene and its mutations: Basic and clinical implications. *Cancer Sci.* 2008;100:209-15
22. Lemos MC, Harding B, Shalet SM, Thakker RV. A novel MEN1 intronic mutation associated with multiple endocrine neoplasia type 1. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;66:709-13