



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE FISIOLOGIA E FARMACOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA

MICHELE RENATA DE SOUZA

AVALIAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA, CLÍNICA E LABORATORIAL DE INDIVÍDUOS
SOB-RISCO DE NEOPLASIA ENDÓCRINA MÚLTIPLA TIPO 1 NA
MICRORREGIÃO DO BAIXO JAGUARIBE DO ESTADO DO CEARÁ

FORTALEZA – CEARÁ
2015

MICHELE RENATA DE SOUZA

AVALIAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA, CLÍNICA E LABORATORIAL DE INDIVÍDUOS
SOB-RISCO DE NEOPLASIA ENDÓCRINA MÚLTIPLA TIPO 1 NA
MICRORREGIÃO DO BAIXO JAGUARIBE DO ESTADO DO CEARÁ

Dissertação submetida à Coordenação do Curso de Pós-Graduação em Farmacologia do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Universidade Federal do Ceará como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Farmacologia.

Orientador: Prof. Dr. Manoel Odorico de Moraes

Coorientadora: Prof. Dra. Ana Rosa Pinto Quidute

FORTALEZA – CEARÁ

2015

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca de Ciências da Saúde

-
- S713a Souza, Michele Renata de.
Avaliação epidemiológica, clínica e laboratorial de indivíduos sob-risco de neoplasia endócrina múltipla tipo 1 na microrregião do baixo Jaguaribe do estado do Ceará / Michele Renata de Souza. – 2015.
99 f. : il. color.
- Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, Mestrado em Farmacologia, Fortaleza, 2015.
Área de Concentração: Farmacologia.
Orientação: Prof. Dr. Manoel Odorico de Moraes.
Coorientação: Profa. Dra. Ana Rosa Pinto Quidute.
1. Neoplasia Endócrina Múltipla Tipo 1. 2. Hiperparatireoidismo Primário. 3. Doenças da Hipófise. 4. Tumores Neuroendócrinos. I. Título.

CDD 616.4

MICHELE RENATA DE SOUZA

AVALIAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA, CLÍNICA E LABORATORIAL DE INDIVÍDUOS
SOB-RISCO DE NEOPLASIA ENDÓCRINA MÚLTIPLA TIPO 1 NA
MICRORREGIÃO DO BAIXO JAGUARIBE DO ESTADO DO CEARÁ

Dissertação submetida à Coordenação do
Curso de Pós-Graduação em
Farmacologia do Departamento de
Fisiologia e Farmacologia da
Universidade Federal do Ceará como
requisito parcial para a obtenção do grau
de Mestre em Farmacologia.

Aprovada em: ___/___/_____.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr.: Manoel Odorico de Moraes - UFC – Orientador

Profa. Dra.: Ana Karina de Melo Sodré – Universidade de Fortaleza (UNIFOR)

Prof. Dr.: Gustavo Rêgo Coelho – UFC

À minha família, amigos e colegas de trabalho pelo apoio, força, incentivo, companheirismo e amizade. Sem eles nada disso seria possível.

Aos Professores Manoel Odorico de Moraes e Ana Rosa Pinto Quidute, meus maiores agradecimentos por me ter permitido desenvolver este trabalho e cujo enorme conhecimento é capaz de despertar o desejo cada vez maior de continuarmos pesquisando e construindo a ciência.

AGRADECIMENTOS

Aos pacientes que participaram espontaneamente deste trabalho. Por causa deles é que essa dissertação se concretizou. Vocês merecem todo meu respeito e agradecimento!

Ao meu orientador e Prof. Manoel Odorico de Moraes, que acreditou em meu potencial e se mostrou sempre disponível e disposto a ajudar. Você é referência de profissional e pessoa para o crescimento de tantas pessoas. É uma enorme honra ser sua orientanda.

À minha querida coorientadora, a Profa. Dra. Ana Rosa Pinto Quidute, que transmitiu-me inúmeros ensinamentos com a alegria dos grandes sábios que desejam partilhar experiências e multiplicar os conhecimentos.

Ao Prof. Dr. Carlos Henrique Moraes de Alencar, coordenador do Mestrado em Saúde Pública da Universidade Federal do Ceará, por suas orientações esclarecedoras e por ser um amigo sempre disposto a ajudar.

Aos meus pais, João Bosco de Souza e Maria Luzenira Lima Dias, meu infinito agradecimento. Sempre acreditaram no meu potencial. O apoio e amor incondicional de vocês me fortaleceu e me deu coragem para fazer o melhor de mim. Amo vocês!

Aos meus irmãos, Graciele Ada de Souza e Michel Carlos de Souza, meu agradecimento especial, por todo apoio, carinho e incentivo. Vocês são parte incondicional da minha vida!

Aos meus queridos tios Agamenon, Edmilson, Cláudio e Flávio por todo carinho, atenção e apoio que me deram desde o início deste trabalho.

Aos meus grandes amigos (Adriana, Danyele, Inês, Eliude, Aparecida, Anibal), família que eu escolhi na vida, por demonstrarem tanto afeto e cuidado. Como é bom poder contar com vocês!

Aos pós-graduandos e amigos desta caminhada. Foi muito bom poder contar com vocês.

À todos os médicos do ambulatório de neuroendocrinologia do Serviço de Endocrinologia e Diabetes do Hospital Universitário Walter Cantídio, pela amizade, aprendizado e colaboração constante.

À todos os professores do Programa de Pós-Graduação em Farmacologia da Universidade Federal do Ceará, pelo convívio e aprendizado.

Aos residentes que também seguem na busca pelo conhecimento.

“Se eu vi mais longe, foi por estar sobre ombros de gigantes.”

Isaac Newton

RESUMO

AValiação Epidemiológica, Clínica e Laboratorial de Indivíduos Sob-Risco de Neoplasia Endócrina Múltipla Tipo 1 na Microrregião do Baixo Jaguaribe do Estado do Ceará

A Neoplasia Endócrina Múltipla Tipo 1 (NEM1) é uma patologia genética com padrão de herança autossômico dominante de alta penetrância (próximo 100% aos 50 anos) causada por uma mutação que inativa o gene *MEN1*. Define-se pela ocorrência combinada de dois dos três principais tumores endócrinos relacionados à NEM1: hiperparatireoidismo primário (HPT), tumores hipofisários (TH) e tumores endócrinos enteropancreáticos (TEP). Classifica-se como NEM1 familiar quando há um paciente com NEM1 e pelo menos um familiar com um dos três tumores clássicos. Devido ao padrão de herança os parentes de primeiro grau dos indivíduos afetados apresentam um risco teórico de 50% de serem portadores da mutação. Em estudo prévio realizado no Hospital Universitário Walter Cantídio foram diagnosticados clinicamente 56 pacientes com NEM1, sendo oriundos de 12 famílias e 4 casos esporádicos. Das 12 famílias, seis são procedentes de dois municípios situados numa microrregião do estado do Ceará conhecida como Baixo Jaguaribe. No presente trabalho objetivamos realizar rastreamento clínico-laboratorial e avaliar associações entre dados epidemiológicos, clínicos e laboratoriais sob o impacto no diagnóstico de NEM1 em parentes sob-risco de NEM1 provenientes da região supracitada e aferir o grau de concordância entre a pesquisa clínica através da aplicação de questionário e o diagnóstico bioquímico. Foram realizadas coleta dos dados clínicos dos parentes de primeiro grau ≥ 20 anos sob-risco, através de questionário clínico-epidemiológico e avaliação bioquímica, para diagnóstico dos principais tumores relacionados à síndrome (dosagem sérica de glicemia, insulina, cálcio total, cálcio ionizado, fósforo, PTH, 25-hidroxivitamina D, prolactina, IGF-1 e gastrina). Dos 27 indivíduos sob-risco avaliados a idade média foi de $45,1 \pm 13,1$ (22-65) anos, 59% destes realizavam atividade relacionada à tecelagem de rede. Do total da amostra, 11/27 (40,7%) apresentaram pelo menos uma queixa clínica possivelmente relacionada à presença de HPT, enquanto o diagnóstico bioquímico deste foi feito em 13/27 (48,1%). 18/27 (66,6%) dos indivíduos apresentaram um ou mais sinais/sintomas que podem estar associados aos TEP, enquanto o diagnóstico bioquímico foi feito em apenas 02/27 (7,4%) dos indivíduos (01 gastrinoma e 01 insulinoma). Manifestações sugestivas de TH foram encontradas em 17/27 (62,9%), enquanto a confirmação bioquímica foi feita em 05/27 (18,5%), todos com hiperprolactinemia. Encontramos uma concordância entre o diagnóstico clínico e bioquímico para pesquisa de HPT em 8/11 (72,7%) dos indivíduos ($\kappa = 0,40$, $p=0,054$) que é considerada moderada, sendo a mesma considerada fraca para TEP com 2/18 (11,1%; $\kappa = 0,07$ e $p=0,054$) e TH em 5/17 (29,4%; $\kappa = 0,23$ e $p=0,124$). Em conclusão, encontramos 14/27 (51,8%) novos casos com diagnóstico de NEM1 em uma população considerada de alto risco, estando de acordo com o padrão de transmissão da doença. Em média, o diagnóstico foi feito na quinta década de vida, demonstrando um atraso no diagnóstico. A aplicabilidade do questionário clínico mostrou-se de baixa confiabilidade para o diagnóstico uma vez que a relação entre a presença de um sinal e/ou sintoma e a confirmação bioquímica apresentou baixa concordância, havendo apenas uma concordância considerada moderada para o diagnóstico de HPT.

Palavras-chave: Neoplasia Endócrina Múltipla Tipo 1. Hiperparatireoidismo Primário. Doenças da Hipófise. Tumores Neuroendócrinos.

ABSTRACT

EPIDEMIOLOGICAL, CLINICAL AND LABORATORY EVALUATION OF INDIVIDUALS UNDER RISK FOR MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASIA TYPE 1 IN BAIXO JAGUARIBE MICRO-REGION OF CEARÁ STATE.

The Multiple Endocrine Neoplasia type 1 (MEN1) is a genetic disorder with autosomal dominant inheritance with high penetrance (near 100% at 50 years) caused by a mutation that inactivates the *MEN1* gene. It is defined by the combined occurrence of two of the three major endocrine tumors related to MEN1: Primary hyperparathyroidism (HPT), pituitary tumors (PT) and enteropancreatic endocrine tumors (PET). It is classified as familial MEN1 when there is one patient with MEN1 and at least one first degree relative with one of the three classic tumors. Due to this inheritance pattern, the first degree relatives of patients with MEN1 have a theoretical 50% risk of being carriers of the mutation. In a previous study conducted at the University Hospital Walter Cantídio were clinically diagnosed 56 patients with MEN1, divided into 12 families and four sporadic cases. Of the 12 families, six are coming from two cities located in micro-region of Ceará state known as Baixo Jaguaribe. In this work we aimed to perform clinical and laboratory screening and evaluating associations between epidemiological, clinical and laboratory data on the impact on the diagnosis of MEN1 in relatives under-risk MEN1 from that region and measuring the degree of correlation between clinical research by applying the questionnaire and the biochemical diagnosis. Collection of clinical data of first-degree relatives ≥ 20 years-old under-risk through clinical and epidemiological questionnaire and biochemical evaluation were performed for diagnosis of the main tumors-related syndrome (serum glucose, insulin, total calcium, ionized calcium, phosphorus, PTH, 25-hydroxyvitamin D, prolactin, IGF-1 and gastrin). Of the 27 individuals at-risk evaluated the average age was $45,1 \pm 13,1$ (22-65) years-old, 59% of them performed activities related to network weaving. Of the total sample, 11/27 (40,7%) had at least one clinical complaints possibly related to the presence of HPT, while the biochemical diagnosis of this was done in 13/27 (48,1%). 18/27 (66,6%) of subjects had one or more signs/symptoms that may be associated with PET, while the biochemical diagnosis was made in only 2/27 (7,4%) of the subjects (01 gastrinoma and 01 insulinoma). Suggestive complaint of PT were found in 17/27 (62,9%), while the biochemical confirmation was made in 5/27 (18,5%), all with hyperprolactinemia. We found a correlation between the clinical and biochemical research for HPT in 8/11 (72,7%) of the subjects ($\kappa = 0,40$, $p = 0,054$), which is considered moderate and on the other hand there were a weak correlation to both PET in 2/ 18 (11,1%; $\kappa = 0,076$ and $p = 0,054$) and PT in 5/17 (29,4%; $\kappa = 0,23$ and $p = 0,124$). In conclusion, we found 14/27 (51,8%) new cases diagnosed with MEN1 in a population considered high risk, which is consistent with the pattern of disease transmission. On average the diagnosis was made in the fifth decade of life, showing a delay in diagnosis. The clinical questionnaire had a poor applicability for diagnosis since the relationship between the presence of a sign and/or a symptom and biochemical diagnosis showed low consistency, with only moderate concordance considered for diagnosis of HPT.

Keywords: Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. Hyperparathyroidism Primary . Pituitary Diseases. Neuroendocrine Tumors.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Tumores mais frequentes na NEM1 e sua penetrância estimada.....	19
Figura 2 – Critérios (clínico, familiar e genético) para o diagnóstico de NEM1.....	21
Figura 3 – Distribuição por idade (A) e penetrância relacionada à idade (B) de NEM1 determinada com base na análise de 201 portadores do gene mutante.....	32
Figura 4 – Localização do gene <i>MEN1</i> no cromossomo 11 (11q13).....	34
Figura 5 – Representação esquemática da organização genômica do gene <i>MEN1</i> , sua proteína codificada (<i>menin</i>) e regiões que interagem com outras proteínas.....	35
Figura 6 – Mapa da distribuição geográfica dos pacientes com diagnóstico clínico de NEM1 acompanhados no ambulatório de neuroendocrinologia do SED-HUWC no estado do Ceará.....	38
Figura 7 – Proporção de pacientes segundo a ocupação habitual (dados absolutos).....	46
Figura 8 – Relação entre as glicemias séricas de indivíduos com e sem diagnóstico clínico e/ou bioquímico de NEM1.....	53
Figura 9 – Relação entre cálcio total e cálcio ionizado em toda a amostra de indivíduos submetidos à avaliação bioquímica.....	54

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Síndromes de Neoplasias Endócrinas Múltiplas, seus tumores característicos e anormalidades genéticas associadas.....	17
Quadro 2 – Expressão da NEM1 com penetrância estimada (entre parênteses) aos 40 anos de idade.....	20
Quadro 3 – Screening bioquímico e radiológico sugerido em indivíduos de alto risco para o desenvolvimento de NEM1.....	31
Quadro 4 – Exames laboratoriais, seus métodos e valores de referência respectivos realizados em pacientes sob-risco de NEM1.....	42
Quadro 5 – Valores de kappa para interpretação.....	44

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Distribuição dos pacientes sob-risco de NEM1 de acordo com a família estudada (número de pacientes e percentual sobre a amostra total).....	45
Tabela 2 –	Principais manifestações clínicas possivelmente relacionadas ao diagnóstico de HPT.....	46
Tabela 3 –	Principais manifestações clínicas possivelmente relacionadas ao diagnóstico de TEP.....	47
Tabela 4 –	Principais manifestações clínicas possivelmente relacionadas ao diagnóstico de TH.....	48
Tabela 5 –	Média, mediana, desvio-padrão e variação dos exames em pacientes com diagnóstico bioquímico de HPT.....	48
Tabela 6 –	Resultados de exames bioquímicos em pacientes com diagnóstico de TEP.....	49
Tabela 7 –	Média, mediana, desvio-padrão e variação dos exames bioquímicos em pacientes com suspeita diagnóstica de TH.....	50
Tabela 8 –	Análise de contingência 2x2 para cálculo de concordância entre dados clínicos e bioquímicos relacionados à pesquisa de HPT em indivíduos sob-risco de NEM1.....	50
Tabela 9 –	Análise de contingência 2x2 para cálculo de concordância entre dados clínicos e bioquímicos relacionados à pesquisa de TEP em indivíduos sob-risco de NEM1.....	51
Tabela 10 –	Análise de contingência 2x2 para cálculo de concordância entre dados clínicos e bioquímicos relacionados à pesquisa de TH em indivíduos sob-risco de NEM1.....	52

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

AD	Autossômico Dominante
EDA	Endoscopia Digestiva Alta
GA	Gastrinoma
GA/NEM1	Gastrinoma Associado à NEM1
GAe	Gastrinoma esporádico
GH	Hormônio do Crescimento
HPT	Hiperparatireoidismo
HPT/NEM1	Hiperparatireoidismo Associado à NEM1
HPTe	Hiperparatireoidismo Esporádico
INS	Insulinoma
INS/NEM1	Insulinoma Associado à NEM1
INSe	Insulinoma Esporádico
NEM1	Neoplasia Endócrina Múltipla Tipo 1
<i>MEN1</i>	Gene da Neoplasia Endócrina Múltipla Tipo 1
PRL	Prolactina
PTH	Paratormônio
SED-HUWC	Serviço de Endocrinologia e Diabetes do Hospital Universitário Walter Cantídio
TEP	Tumores Enteropancreáticos
TEP/NEM1	Tumores Enteropancreáticos Associados à NEM1
TH	Tumor Hipofisário
TH/NEM1	Tumor Hipofisário Associado à NEM1
TNF	Tumor Não-Funcionante
TEP/NF	TEP Não-Funcionantes

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
1.1	NEOPLASIAS ENDÓCRINAS MÚLTIPLAS.....	16
1.2	NEOPLASIA ENDÓCRINA MÚLTIPLA TIPO 1.....	18
1.3	ASPECTOS CLÍNICOS DA NEM1.....	22
1.3.1	Hiperparatireoidismo	22
1.3.2	Tumores enteropancreáticos	24
1.3.2.1	Tumores Enteropancreáticos Não-Funcionantes.....	25
1.3.2.2	Gastrinomas.....	26
1.3.2.3	Insulinomas.....	28
1.3.3	Tumores hipofisários	28
1.3.4	Outras manifestações associadas a NEM1	29
1.4	SEGUIMENTO CLÍNICO NA NEM1 BASEADO NO CONSENSO.....	31
1.5	ASPECTOS MOLECULARES DA NEM1.....	33
2	RELEVÂNCIA E JUSTIFICATIVA DA PESQUISA	37
3	OBJETIVOS	39
3.1	OBJETIVO GERAL.....	39
3.2	OBJETIVO ESPECÍFICO.....	39
4	MÉTODOS	40
4.1	ASPECTOS ÉTICOS.....	40
4.2	TIPO DE ESTUDO.....	40
4.3	PACIENTES.....	40
4.4	QUESTIONÁRIO EPIDEMIOLÓGICO E CLÍNICO.....	41
4.5	AVALIAÇÃO LABORATORIAL.....	41
4.6	ANÁLISES ESTATÍSTICAS.....	43
5	RESULTADOS	45
5.1	CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS E CLÍNICAS.....	45
5.2	AVALIAÇÃO LABORATORIAL.....	48
5.2.1	Pacientes com diagnóstico de HPT	48
5.2.2	Pacientes com diagnóstico de TEP	49
5.2.3	Pacientes com diagnóstico de TH	49

5.3	CORRELAÇÃO ENTRE DADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS.....	50
5.3.1	Análise de concordância no HPT	50
5.3.2	Análise de concordância no TEP	51
5.3.3	Análise de concordância no TH	51
5.4	RELAÇÃO ENTRE GLICEMIA DE PACIENTES COM DIAGNÓSTICO BIOQUÍMICO DE NEM1 <i>VERSUS</i> PACIENTES SEM DIAGNÓSTICO BIOQUÍMICO DE NEM1.....	52
5.5	RELAÇÃO DE CONFIANÇA ENTRE A DOSAGEM PLASMÁTICA DE CÁLCIO TOTAL E CÁLCIO IONIZADO.....	53
6	DISCUSSÃO.....	55
6.1	DOS DADOS EPIDEMIOLÓGICOS.....	55
6.2	DOS DADOS LABORATORIAIS.....	57
7	CONCLUSÕES	62
8	PERSPECTIVAS FUTURAS	63
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	64
	APÊNDICES	70
	APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PORTADORES DE NEM1.....	71
	APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO VOLUNTÁRIOS COM RISCO DE NEM1.....	75
	APÊNDICE C – QUESTIONÁRIO PARA PACIENTES ALTO RISCO NEM1.....	80
	APÊNDICE D – IDENTIFICAÇÃO E DADOS EPIDEMIOLÓGICOS DOS PACIENTES ESTUDADOS.....	82
	APÊNDICE E – RESULTADO QUESTIONÁRIO COM PERGUNTAS PARA PESQUISA DE SINAIS E/OU SINTOMAS RELACIONADOS À HPT.....	84
	APÊNDICE F – RESULTADO QUESTIONÁRIO COM PERGUNTAS PARA PESQUISA DE SINAIS E/OU SINTOMAS RELACIONADOS À TEP.....	85
	APÊNDICE G – RESULTADO QUESTIONÁRIO COM PERGUNTAS PARA PESQUISA DE SINAIS E/OU SINTOMAS RELACIONADOS À TH.....	86

APÊNDICE H – RESULTADOS DE EXAMES BIOQUÍMICOS PARA PESQUISA DE HPT.....	88
APÊNDICE I – RESULTADOS DE EXAMES BIOQUÍMICOS PARA PESQUISA DE TEP.....	90
APÊNDICE J – RESULTADOS DE EXAMES BIOQUÍMICOS PARA PESQUISA DE TH.....	92
ANEXOS	94
ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP.....	95
ANEXO B – VALORES DE REFERÊNCIA PARA IGF-1 POR FAIXA ETÁRIA.....	99

1 INTRODUÇÃO

1.1 NEOPLASIAS ENDÓCRINAS MÚLTIPLAS

As Neoplasias Endócrinas Múltiplas (NEMs) podem ser definidas como síndromes neoplásicas quase sempre herdáveis que envolvem múltiplas glândulas endócrinas. Usualmente as NEMs são transmitidas por um padrão de herança autossômico dominante (AD) e tem expressividade variável com a idade. Assim, parentes de primeiro grau dos indivíduos afetados apresentam um risco teórico de 50% para também desenvolverem NEM.

Quatro principais formas de NEM, que são patologias AD, reconhecidas e classificadas como: NEM tipo 1 (NEM1) devido basicamente a mutações na *menin*; NEM tipo 2 (NEM2), previamente denominada NEM2A devido a mutações no receptor de tirosina quinase decodificando um rearranjo durante a transfecção do protooncogene *RET*; NEM tipo 3 (NEM3), previamente denominada NEM2B devido a mutação no *RET*; e NEM4 devido a mutações no inibidor de quinase ciclino-dependente (*CDNK1B*). Cada tipo de NEM é associada à ocorrência de tumores específicos. Assim, NEM1 é caracterizada pela ocorrência de tumores em paratireoides, hipófise anterior e tecido enteropancreático; NEM2 é caracterizada pela ocorrência de carcinoma medular de tireóide (CMT) em associação com feocromocitoma e tumores de paratireoides; NEM3 é caracterizada pela ocorrência de CMT e feocromocitoma em associação com hábito marfanóide, neuromas de mucosa e disfunção ganglionar intestinal autonômica, levando ao megacólon; e NEM4, que é também denominada como NEMX e é caracterizada pela ocorrência de tumores de paratireoides e hipófise anterior em possível associação com tumores de adrenais, rins e órgãos reprodutivos (tabela 1), (THAKKER, 2014).

Outras síndromes com padrão de herança AD podem causar tumores endócrinos com a Doença de Von Hippel-Lindau, o complexo de Carney e a neurofibromatose hereditária.

Quadro 1 – Síndromes de neoplasias endócrinas múltiplas, seus tumores característicos e anormalidades genéticas associadas

(Continua)

Tipo(localização cromossômica)	Tumores(penetrância estimada)	Gene, códons mais frequentemente mutados
NEM1 (11q13)	Adenoma paratireoide(90%)	<i>MEN1</i> 83/84, 4-bp del(≈4%) 119,3-bp del(≈3%) 209-211, 4-bp(≈8%) 418, 3-bp del(≈4%) 514516, del ou ins(≈7%) Intron 4 ss, (≈10%)
	Tumor enteropancreático (30-70%) -Gastrinoma(40%) -Insulinoma(10%) -Não-funcionante e PPomas (20-55%) -Glucagonoma(<1%) -VIPoma(<1%)	
	Adenoma hipofisário(30-40%) -Prolactinoma(20%) -Somatotropinoma(10%) -Corticotropinoma(<5%) -Não-funcionante(<5%)	
	Tumores associados -Tumor adrenocortical(40%) -Feocromocitoma(<1%) -Carcinóide broncopulmonar(2%) -Carcinóide tímico(2%) -Lipomas(30%) -Angiofibromas(85%) -Colagenomas(70%) -Meningiomas(8%)	

(Conclusão)

NEM2(10 cen-10q.11.2) NEM2A	CMT(90%) Feocromocitoma(50%) Adenoma paratireóide(20-30%)	<i>RET</i> 634, missense ex.Cys→Arg(≈85%)
CMT apenas	CMT(100%)	<i>RET</i> 618, missense(>50%)
NEM2B(também conhecida como MEN3)	CMT(>90%) Feocromocitoma(40-50%) Anormalidades associadas(40-50%) Neuromas de mucosa Hábito marfanóide Megacólon	<i>RET</i> 918, Met→Thr(>95%)
NEM4(12p13)	Adenoma paratireóide Adenoma hipófise Tumores de órgãos reprodutores (ex. câncer testicular, carcinoma cervical neuroendócrino) Tumores renais + adrenais	<i>CDKN1B</i> Nenhuma mutação comum identificada até o momento

Del, deleção; ins, inserção; PPoma, tumor secretor de polipeptídeo pancreático; VIPoma, tumor secretor de polipeptídeo intestinal vasoativo; CMT, carcinoma medular de tireóide.

Fonte: Thakker, 2014

Dentre essas síndromes, as NEM1, NEM2 e NEM3 são as mais estudadas, tanto em seus aspectos clínicos como em seus aspectos genéticos. Estas síndromes já apresentam etiologia molecular conhecida o que contribui para o diagnóstico genético em pacientes clinicamente afetados assim como possibilita o rastreamento genético de familiares sob-risco da patologia.

1.2 NEOPLASIA ENDÓCRINA MÚLTIPLA TIPO 1

A Neoplasia Endócrina Múltipla Tipo 1 (NEM1; OMIN 131100) ou síndrome de Wermer é uma patologia genética autossômica dominante (AD), de etiologia familiar ou eventualmente esporádica, caracterizada pela predisposição a

ocorrência combinada de mais de 20 diferentes tumores endócrinos e não-endócrinos. Classicamente, é definida pela ocorrência de neoplasias envolvendo dois de três sítios: glândulas paratireoides, hipófise anterior e tecido enteropancreático (Figura 1, Tabela 2). Assim, nenhuma definição simplificada de NEM1 poderia cobrir todos os casos-índices ou todas as famílias (BRANDI et al., 2001; LOURENCO et al., 2008; WALDMANN et al., 2009). Uma definição simplificada de NEM1 é um caso com dois dos 3 principais tumores endócrinos relacionados a NEM1. NEM1 familiar é similarmente definida pela presença com ao menos um caso de NEM1 associado a um parente de primeiro grau com pelo menos uma das 3 principais manifestações da síndrome (BRANDI et al., 2001).

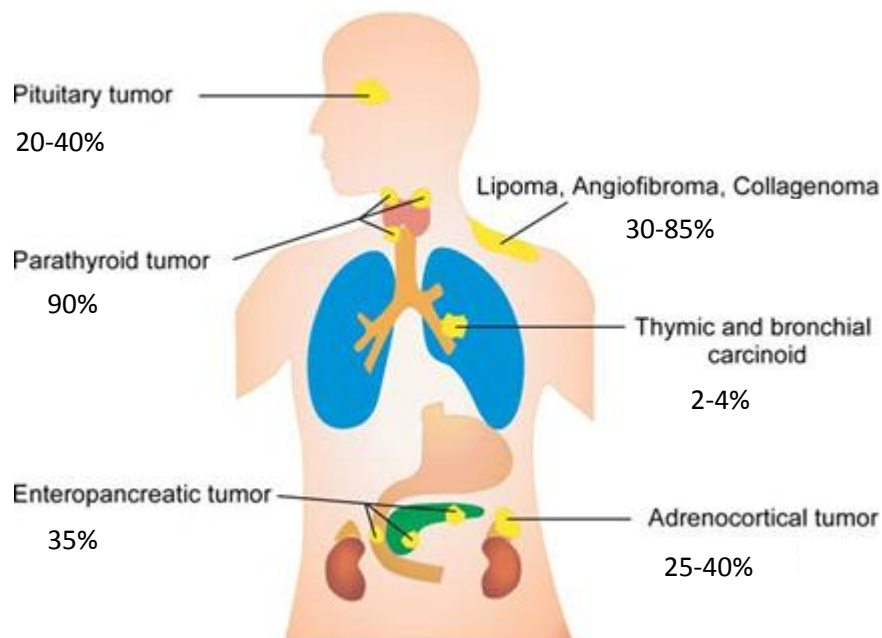


Figura. 1 – Tumores mais frequentes na MEN1 e sua penetrância estimada
 Fonte: TSUKADA et al, 2009, BRANDI et al, 2001

O diagnóstico de NEM1 pode ser estabelecido em um indivíduo por um de 3 critérios (Figura 2). Primeiramente, NEM1 pode ser diagnosticada clinicamente em um indivíduo com base na ocorrência de dois ou mais tumores relacionados a NEM1. Adicionalmente, o diagnóstico de NEM1 familiar é estabelecido quando um indivíduo é portador de um tumor relacionado à NEM1 e é parente de primeiro grau de um paciente com diagnóstico clínico de NEM1. E, finalmente, o diagnóstico genético de NEM1 é feito pela identificação da mutação germinativa *MEN1* em um indivíduo que pode ser assintomático e ainda não ter desenvolvido qualquer das

manifestações bioquímicas ou radiológicas relacionadas ao desenvolvimento dos tumores.

Quadro 2. Expressões da NEM1 com penetrância estimada (entre parênteses) aos 40 anos de idade

Manifestações endócrinas	Manifestações não-endócrinas
Adenoma de paratireóide (90%)	Lipomas (30%)
Tumores enteropancreáticos (35%): <i>Gastrinoma*</i> (40%) <i>Insulinoma</i> (10%) <i>Não-funcionantes*</i> , incluindo <i>PPomas</i> (20%) <i>Outros: glucagonomas*</i> , <i>VIPoma*</i> , <i>somatostinoma*</i> (2%)	Angiofibromas faciais (85%) Colagenomas (70%)
Adenomas hipofisários(20-40%): <i>Prolactinoma</i> (70%) <i>Co-secretores</i> (10%) <i>Somatotropinoma</i> (9%) <i>Não-funcionante</i> (20%) <i>ACTHoma</i> (4%) <i>TSHoma</i> (raro)	Meningioma (10%)
Tumores carcinóides: <i>Tímico*</i> (2%) <i>Brônquico*</i> (2%) <i>Gástrico*</i> (10%)	
Adenoma córtex adrenal NF(25%)	
Feocromocitoma (<1%)	

A ocorrência de fenocópias, que se referem ao desenvolvimento de manifestações de uma patologia que são usualmente relacionadas à mutação de um gene em particular, porém na realidade são devidas à outra etiologia, podem

confundir o diagnóstico clínico de desordens hereditárias. Na NEM1, a ocorrência de fenocópias acometem > 5% das NEM1 familiares e isso pode comprometer o seguimento e tratamento destes pacientes (MARX, 2005; THAKKER, 2014; TURNER et al., 2010).

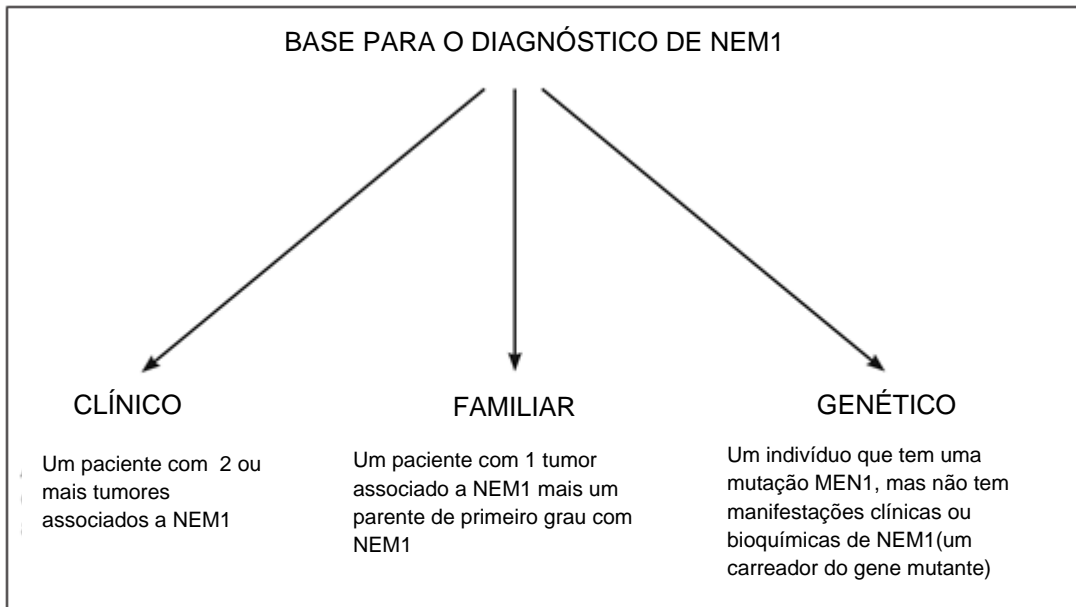


Figura 2 – Critérios (clínico, familiar e genético) para o diagnóstico de NEM1

O diagnóstico de NEM1 baseado em critérios clínico e/ou familiar pode ser confundido pela ocorrência de fenocópias.

Fonte: adaptado de Thakker, 2014

A maioria dos tumores relacionados com NEM1 são benignos, mas alguns tumores enteropancreáticos (TEP), especialmente os gastrinomas, e tumores carcinóides, podem ser malignos, sendo estas as principais causas de morte em pacientes com NEM1 (MARX, S. J. et al., 1999). O diagnóstico precoce dos TEP é de grande importância, uma vez que a ocorrência de metástases com efeito de massa e síndrome de secreção hormonal muda o prognóstico dos pacientes.

Mortalidade relacionada à Síndrome de Zollinger-Ellison (SZE), que é devida aos TEP funcionantes produtores de gastrina, ou às manifestações HPT tem sido praticamente eliminada devido a um bom controle metabólico. A maior expectativa de vida resultante leva a um aumento na morbimortalidade relacionada às malignidades associadas a NEM1. Cerca de um terço dos casos de morte na NEM1 são relacionados à malignidade (DOHERTY et al., 1998). Ao contrário do câncer de tireóide na NEM2, os tumores malignos relacionados à NEM1 não tem nenhum tratamento preventivo efetivo que vise a cura (exceto timectomia profilática

para carcinóide tímico). Isso ocorre especialmente por que os principais sítios tumorais na NEM1 (pâncreas, duodeno e pulmão) são difíceis de avaliar para a detecção de tumores precoces e não são apropriados para cirurgia ablativa (BRANDI et al., 2001).

Em séries de autópsias, a prevalência de NEM1 foi estimada em 2,2 por 1.000 na população geral (PIECHA; CHUDEK; WIECEK, 2010).

Existem recomendações para o rastreamento clínico e seguimento de pacientes com NEM1 comprovada ou suspeita, assim como seus parentes sob-risco. Análise da mutação seria indicada em indivíduos recentemente diagnosticados com NEM1, assim como é aconselhável em seus parentes de primeiro grau (que tem um risco teórico de 50% de ser também portador da mutação) e deveria ser realizado em idade precoce como na adolescência. Em indivíduos carreadores da mutação NEM1, rastreamento clínico e bioquímico anual (incluindo pelo menos dosagem sérica de cálcio total, PTH, gastrina e prolactina), assim como imagem de hipófise e pancreática rotineira e outros exames segundo a necessidade individual seriam indicados. Aconselhamento genético e cirurgia direcionada para os tumores relacionados à NEM1 devem ser parte integrante dos cuidados médicos da síndrome (KARGES et al., 2000).

1.3 ASPECTOS CLÍNICOS DA NEM1

1.3.1 Hiperparatireoidismo

O hiperparatireoidismo primário (HPT), causado pela hipersecreção do PTH, é uma patologia endócrina comum que é predominantemente diagnosticada de forma assintomática ou com sintomatologia inespecífica em cerca de 85% dos casos. Entretanto, mesmo nos casos assintomáticos o excesso de PTH endógeno aumenta o remodelamento ósseo levando a uma perda insidiosa de osso cortical e trabecular. A ocorrência frequente de deficiência e insuficiência de vitamina D pode contribuir para uma maior redução da densidade óssea (MOSEKILDE, 2008).

O diagnóstico bioquímico de HPT consiste num nível de cálcio total ou ionizado elevado, o fósforo sérico está em geral no limite inferior do normal e apenas 25% dos pacientes encontramos níveis de fósforo francamente baixos. Se a concentração sérica de 25-hidroxivitamina D tomada como normal for ≥ 30 ng/mL, a

maioria dos pacientes com HPT terão níveis baixos desta. Em contraste, os níveis de 1,25-dihidroxitamina D tendem a permanecer no limite superior normal e francamente elevado em 25% dos pacientes com HPT. O padrão sérico de 25-hidroxitamina D e 1,25-dihidroxitamina no HPT é devido a propriedade do PTH facilitar a conversão de 25-hidroxitamina D em 1,25-dihidroxitamina D. (SOUBERBIELLE et al, 2012 ; BILEZIKIAN, 2000).

HPT ocorre esporadicamente (HPTe) em mais de 90% dos casos, mas ele pode também ser componente de uma síndrome genética como a NEM1 (LOURENCO et al., 2010; SILVERBERG; BILEZIKIAN, 2006). HPT associado com NEM1 (HPT/NEM1) representa cerca de 2 a 4% de todos os casos de HPT. Na NEM1, o HPT é a expressão endócrina mais precoce na maioria dos casos e sua penetrância é quase completa aos 50 anos (82 a 100%), (ELLER-VAINICHER et al., 2009; LOURENCO et al., 2010; SILVERBERG; BILEZIKIAN, 2006).

HPT/NEM1 difere dos HPTe em vários aspectos porque ele apresenta-se como hiperplasia paratireoidiana multiglandular ao contrário de adenoma de paratireóide, início de apresentação mais precoce (20 a 30 anos *versus* 50 a 70 anos), uma relação entre os sexos de 1F:1M ao contraste a uma relação de 3F:1M no HPTe. Adicionalmente, diferenças nos padrões de perda mineral óssea entre HPT/NEM1 e HPTe tem sido enfatizadas recentemente. Assim, proteção relativa do osso trabecular tem sido documentada no HPTe. Contrariamente, frequências mais elevadas (> 40%) e graus mais severos de desmineralização da coluna lombar são encontradas em pacientes com HPT/NEM1(ELLER-VAINICHER et al., 2009; KATAI et al., 2001; LOURENCO et al, 2008).

O diagnóstico de HPT requer a presença de níveis séricos inadequadamente elevados de PTH para os níveis de cálcio sérico dosados no mesmo momento. Níveis elevados de cálcio associados a valores inadequadamente normais de PTH podem também fazer o diagnóstico bioquímico de NEM1.

Mais frequentemente, hiperplasia multinodular das paratireoides estão presentes, entretanto tumores solitários (frequentemente diagnosticados como adenomas) tem também sido observados, sendo raro o carcinoma de paratireóide.

A principal manifestação clínica do HPT/NEM1 é a desmineralização óssea e/ou litíase renal recorrente. Foi demonstrado que 44% dos pacientes com HPT/NEM1 não controlados tem osteopenia severa (T-score, < 2.0) aos 35 anos de

idade (BURGESS et al, 1999). Raramente os pacientes com NEM1 desenvolvem doença renal crônica (MOLINO et al, 2007).

O momento da cirurgia no HPT/NEM1 ainda é tema controverso. É possível seguir as mesmas recomendações utilizadas para o HPTe, levando em conta que HPT/NEM1 frequentemente tem níveis de cálcio e PTH séricos apenas levemente elevados. Entretanto, é importante lembrar que mesmo que HPT/NEM1 tenha uma longa fase assintomática há uma perda de massa óssea em uma faixa etária precoce. Correção precoce da hipercalcemia é útil em pacientes que mostram uma redução na densidade mineral óssea, podendo prevenir complicações renais e ser benéfica para outras endocrinopatias concomitantes, tais como a hipergastrinemia (NORTON et al., 2008; TONELLI; GIUDICI; CAVALLI; et al., 2012). Por outro lado, cirurgia tardia pode facilitar o procedimento cirúrgico (BRANDI et al., 2001).

Exames de imagem pré-cirúrgicos tem pouca importância nos casos de NEM1 que ainda não se submeteram a cirurgia pela necessidade de que todas as quatro glândulas devem ser examinadas durante a cirurgia. Tais exames podem ser úteis antes de uma eventual reoperação e cintilografia de paratireóide com Tc^{99m} sestamibi é o método mais útil entre vários que podem ser utilizados em combinação (DE FEO M.L., 2000).

No HPT/NEM1, cirurgia mais conservadora que paratireoidectomia subtotal, como remoção apenas das glândulas aumentadas, é associada com maior incidência de persistência/recorrência do HPT. Dessa forma, duas abordagens cirúrgicas são indicadas: paratireoidectomia subtotal, com remoção de pelo menos 3-3.5 glândulas ou paratireoidectomia total. Timectomia transcervical deve ser indicada em ambos os procedimentos já que o timo pode ser sítio de paratireóide ectópica e para prevenção de carcinoides tímicos (TONELLI; GIUDICI; CAVALLI; et al., 2012).

1.3.2 Tumores Enteropancreáticos

Os tumores neuroendócrinos enteropancreáticos (TEP) associados a NEM1 (TEP/NEM1) tem origem nas células das ilhotas pancreáticas ou duodeno e podem ser não-funcionantes (TEP-NF), caracterizado por síntese e liberação variável de polipeptídeos neuroendócrinos, sem uma síndrome clínica e muitas

vezes mostrando um curso maligno, ou funcionantes (TEP-F) com produção de hormônios ativos tais como gastrina, insulina, polipeptídeo intestinal vasoativo (VIP), glucagon e somatostatina levando a síndrome clínica específica (DOPPMAN, 1998; CALENDER; CADIOT; MIGNON, 2001; MARX S.; TONELLI; GIUDICI; GIUSTI; et al., 2012). TEP/NEM1 são caracterizados por início precoce, multiplicidade de lesões, expressão variável dos tumores e frequente propensão à degeneração maligna. A penetrância dos TEP/NEM1 é muito alta chegando a alcançar 80 a 90% dos casos em algumas séries (MARX S.; DOPPMAN, 1998; TONELLI; GIUDICI; GIUSTI; et al., 2012). O manejo do TEP/NEM1 é ainda controverso. Os objetivos no planejamento de uma abordagem cirúrgica são reduzir a progressão maligna da patologia e tratar as síndromes associadas à hipersecreção hormonal (DOHERTY, 2003; DOHERTY et al., 1998).

Desde que a indicação cirúrgica baseia-se nos diâmetros tumorais, os exames de imagem são de grande importância. Ultrassonografia (US), tomografia computadorizada (TC) e ressonância nuclear magnética (RNM) são os exames de imagem mais utilizados, embora de baixa sensibilidade, raramente localizando lesões menores que 1 cm de diâmetro (HAUSMAN et al., 2004). Cintilografia com análogo de somatostatina (OCTREOSCAN) mostra-se também com um eficiente instrumento no diagnóstico de TEP, mas sua sensibilidade depende do número e subtipo de receptores de somatostatina e da dimensão do tumor (WILD et al., 2003).

Ultrassonografia endoscópica (USE) parece emergir como o instrumento diagnóstico de maior utilidade devido sua alta sensibilidade (acima de 90%), mesmo que seja fortemente operador dependente. Recentes estudos mostram que USE diagnostica lesões de até 5 mm de diâmetro. Embora não exista um estudo randomizado prospectivo para validar o uso do USE na monitorização dos TEP/NEM1, este exame parece ser o de melhor acurácia para diagnóstico e seguimento de tais tumores (MCLEAN, 2004; TONELLI; GIUDICI; GIUSTI; et al., 2012).

1.3.2.1 Tumores Enteropancreáticos Não-Funcionantes

A ampla implementação dos procedimentos de rastreamento tem levado atualmente a um aumento na prevalência de TEP-NF, com estudos recentes mostrando que estes são os TEP/NEM1 mais comuns (TONELLI et al., 2012). Um

estudo identificou 19% dos pacientes com NEM1 com diagnóstico de TEP-NF com uma penetrância relacionada à idade de 3, 34 e 53% na idade de 20, 50 e 80 anos de idade, respectivamente (TRIPONEZ et al., 2006). Outro estudo empregando USE mostrou uma prevalência de 55% de TEP-NF em pacientes com NEM1 assintomáticos (THOMAS-MARQUES et al., 2006). Doença metastática é mais frequente no fígado que nos linfonodos perirregionais (TONELLI; GIUDICI; GIUSTI; et al., 2012). Estudo citado anteriormente observou uma correlação entre o tamanho tumoral e seu potencial de malignidade, com um diâmetro crítico de 1,5-2,0 cm mostrando um risco significativamente maior de malignidade (TRIPONEZ et al., 2006). Dessa forma, o tamanho tumoral é um importante fator prognóstico nos TEP-NF associados a NEM1, influenciado na morbimortalidade dos pacientes.

O seguimento dos TEP-NF seria feito anualmente com avaliação laboratorial (dosagem de Cromogranina e Enolase neurônio-específica) e exame de imagem apropriado (KOUVARAKI et al., 2006).

Cirurgia é indicada quando o tamanho dos TEP-NF ultrapassam 1-2 cm de diâmetro. O procedimento cirúrgico adotado também é controverso, porém ressecção da área do pâncreas que se mostra mais afetada mostra-se melhor que a simples enucleação do tumor. Linfadenectomia regional seria associada (TONELLI et al., 2012).

1.3.2.2 Gastrinomas

Síndrome de Zollinger Ellison (SZE) é caracterizada pelo aumento expressivo na secreção de gastrina e consequente hipersecreção de ácido clorídrico pelas células oxifílicas do estômago. Sintomas que podem ser associados a SZE são dor abdominal alta, refluxo gastroesofágico, úlcera péptica e diarreia. SZE afeta pelo menos 40% dos pacientes com NEM1, representando 20% de todos os gastrinomas diagnosticados. Complicações relacionadas ao não diagnóstico da síndrome, com consequente não tratamento adequado, podem incluir: perfuração gastroduodenal, obstrução gástrica completa ou parcial, hematêmese e melena (NORTON; JENSEN, 2003; TONELLI; GIUDICI; GIUSTI; et al., 2012).

Quando comparado aos gastrinomas esporádicos (GAe), os gastrinomas associados a NEM1(GA/NEM1) são mais frequentemente localizados no duodeno (80-100% dos casos) que no pâncreas. Os GA/NEM1 geralmente são múltiplos,

menores que 5 mm de diâmetro, enquanto os GAe são tumores em geral únicos e maiores que 1 cm de diâmetro(PIPELEERS-MARICHAL et al., 1990). Os sintomas relacionados à SZE podem ser bem controlados com inibidores da bomba de prótons (IPP), fazendo com que as complicações relacionadas a hipersecreção hormonal sejam raras (BRANDI et al., 2001; PIPELEERS-MARICHAL et al., 1990). Para a localização dos tumores e posterior planejamento cirúrgico, pode-se fazer uso de US, TC, Octreoscan, USE e outros métodos de localização tais como; palpação e transiluminação duodenal e US transoperatório, porém tais exames tem utilidade limitada uma vez que os tumores são múltiplos e pequenos e podem estar associados à TEP-NF (IMAMURA, 2010; TONELLI et al., 2012).Excisão completa dos GA/NEM1 é difícil uma vez que exige a remoção da mucosa duodenal e cabeça pancreática, procedimentos que oferecem risco de complicações. Indicações para o tratamento cirúrgico dos GA/NEM1 não são claras em relação ao momento e extensão da cirurgia. Alguns autores recomendam cirurgia tão logo a SZE seja diagnosticada na NEM1 (SKOGSEID et al., 1996; THOMPSON, 1998). Outros sugerem que a cirurgia seja indicada apenas quando as lesões alcancem 2-3 cm de diâmetro, desde que o diâmetro da lesão esteja associado a um maior risco de disseminação metastática (GOUDET et al., 2010; NORTON; JENSEN, 2004). Tais controvérsias derivam do fato de que existem pacientes com GA/NEM1 de curso indolente mesmo na presença de doença metastática (usualmente em linfonodos peripancreáticos) e outros pacientes mostrando rápida progressão tumoral com metástase hepática, independente do tamanho dos tumores (GOUDET et al., 2010; TONELLI et al., 2012).

Entretanto, não existe um fator preditivo de progressão tumoral que possa estratificar o risco de cada paciente. Além do mais, carcinoides gástricos relacionados a NEM1(tipos II e IV), secundários a hipergastrinemia crônica, são descritos em mais de 37% dos pacientes com NEM1, independente do tamanho dos gastrinoma. Alguns marcadores de agressividade do gastrinoma podem ser utilizados, como o nível de gastrina sérica de jejum, pobre diferenciação tumoral, alto índice mitótico, Ki 67 positivo e expressão de receptores de progesterona (NORTON; JENSEN, 2004).

1.3.2.3 Insulinomas

Insulinomas são caracterizados por hipoglicemia associada à concentrações plasmáticas elevadas de insulina, peptídeo C e pró-insulina secretados pelas células β das ilhotas pancreáticas causando sintomas relacionados à hipoglicemia (TONELLI; GIUDICI; GIUSTI; et al., 2012). Na NEM1, o insulinoma (INS/NEM1) costuma manifestar-se na segunda e terceira década de vida, uma década mais precoce quando comparado aos insulinomas esporádicos (INSe). INS/NEM1 são geralmente benignos (90%) e ocorrem em cerca de 15–20% dos pacientes afetados com a síndrome (POWELL et al, 2010).

Cirurgia é o tratamento indicado já que o tratamento clínico mostra pobre resposta. Entretanto, o planejamento cirúrgico difere do INSe uma vez que é comum o achado concomitante com TEP-NF, dificultando uma cirurgia mais conservadora com apenas enucleação do tumor. Assim, ressecção pancreática parcial associada à enucleação de tumores no pâncreas residual é associada à alta taxa de cura cirúrgica, de cerca de 90% (DEMEURE et al., 1991; O'RIORDAIN et al., 1994).

1.3.3 Tumores Hipofisários

A prevalência de tumores hipofisários (TH) associado a NEM1 (TH/NEM1) pode variar amplamente, acometendo de 10 a 76% dos casos de NEM1, dependendo das séries estudadas (BURGESS et al., 1996; LOURENCO et al., 2008; SYRO et al., 2012). De nota, a prevalência de TH/NEM1 em grandes séries relatadas consiste basicamente de pequenas famílias afetadas por NEM1 (considerada como pequenas famílias aquelas com menos de 5 casos afetados com a síndrome em cada família) o que difere significativamente das poucas e grandes famílias publicadas (> 25 casos afetados por família), com algumas destas mostrando alta frequência de TH (LOURENCO et al., 2008).

Em pacientes com NEM1, a frequência de TH funcionantes, especialmente prolactinomas e tumores produtores de GH, mostra-se maior que nos TH esporádicos (The). Não há, entretanto, nenhuma diferença na idade, sexo, tamanho tumoral e grau de invasividade quando comparado aos The (SCHEITHAUER et al., 1987).

Entre os subtipos de TH/NEM1, os mais frequentemente encontrados são os prolactinomas (60-65% dos TH/NEM1), seguido por TH não-funcionantes (25%), Doença de Cushing (25%) e, raramente, TH secretores de TSH (CARROLL, 2013).

Os sintomas mais frequentes em pacientes com prolactinomas são galactorréia, amenorréia e infertilidade na mulher e hipogonadismo e disfunção erétil no homem. O tumor secretor de GH (somatotropinoma) causa manifestações clínicas de acromegalia como aumento de extremidades, entre outros sintomas. Todos os subtipos, a depender do tamanho tumoral, podem exercer efeito compressivo e comprometer o nervo óptico causando cefaléia e redução da acuidade visual.

Em um grande estudo multicêntrico Franco-Bélgico, o TH foi a manifestação inicial da NEM1 em 17% dos pacientes (VERGES et al., 2002).

A probabilidade de diagnóstico de NEM1 em pacientes com TH aparentemente esporádico é menor que 3%, independentemente do subtipo tumoral, embora esta probabilidade possivelmente aumente com a redução na idade da apresentação inicial dos TH (TROUILLAS et al., 2008).

O tratamento varia de acordo com o subtipo de TH. Prolactinomas são tratados com agonistas dopaminérgicos (ex. bromocriptina, cabergolina). A grande maioria dos pacientes (70-90%) responde a este tratamento, demonstrando regressão do tamanho tumoral e normalização da prolactina e regressão dos sintomas. Pacientes que não toleram os agonistas dopaminérgicos ou são resistentes a eles são candidatos à cirurgia transesfenoidal, combinada ou não, à radioterapia. No caso dos somatotropinomas, o tratamento primário é a cirurgia transesfenoidal, que resulta em um índice de cura de 50-70% dos casos. Entretanto, o índice de cura cai dramaticamente (10-30%) quando os tumores são grandes e invasivos (BECKERS et al., 2003; LOSA et al., 2002).

1.3.4 Outras manifestações associadas à NEM1

Pelo menos 40% dos pacientes com NEM1 desenvolverão outros tumores endócrinos e não-endócrinos não relacionados à tríade clássica que caracteriza tal síndrome. Lesões adrenocorticais não-funcionantes benignas (adenomas) respondem pela maioria desses tumores, com taxa de prevalência estimada entre os estudos variando de 20-73%, lembrando que a frequência de lesões adrenais

incidentais na população geral não é insignificante (acima de 6%), (CARROLL, 2013). Ainda não há consenso sobre a conduta tomada em pacientes com lesões adrenais não-funcionantes associadas a NEM1, porém existe relação entre tamanho tumoral e risco de malignidade, assim como características radiológicas suspeitas e crescimento significativo do tumor durante acompanhamento com exames de imagem (THAKKER et al., 2012).

Tumores carcinóides tímicos e broncopulmonares são encontrados em menos de 3% dos pacientes com NEM1, enquanto tumores carcinóides gástricos são significativamente mais comuns, especialmente devido à frequente hipergastrinemia crônica (THAKKER et al., 2012). Apesar da baixa prevalência, a presença de carcinoide tímico impacta negativamente na mortalidade em pacientes com NEM1. Assim, há indicação de timentomia profilática durante uma cirurgia de paratireóide. Nenhum marcador bioquímico para carcinoide tímico ou broncopulmonar existe, dessa forma, o diagnóstico depende de avaliação por métodos de imagem (BURGESS; GILES; SHEPHERD, 2001; GOUDET et al., 2010).

Mudanças proliferativas nas células enterocromafins gástricas são muito comuns no contexto da hipergastrinemia (enterochromaffin-like cells – ECL) e podem progredir para carcinóides gástricos (carcinóides ECL gástricos tipo 2). Endoscopia frequentemente revela nódulos gástricos e algumas séries mostram tumores ECL em 23% dos pacientes. Uma estratégia para estes pacientes seria considerar a pesquisa endoscópica gástrica em pacientes com hipergastrinemia prolongada ou não controlada (BERNA et al., 2008).

NEM1 é associado com lesões cutâneas, muitas das quais servem de pista diagnóstica para a presença da síndrome. Mais de 88% dos pacientes tem angiofibromas faciais, que são lesões geralmente raras exceto na presença de esclerose tuberosa. Colagenomas podem ser encontrados em mais de 72% dos casos de NEM1, enquanto lipomas são vistos em 17 à 34% dos casos (ASGHARIAN et al., 2004; DARLING et al., 1997; VIDAL et al., 2008).

Aumento na resistência insulínica, associado com glicemia de jejum elevada, parece ser mais comum em pacientes com NEM1 que na população em geral, enquanto a prevalência de diabetes mellitus é também aumentada em algumas séries (MCCALLUM; PARAMESWARAN; BURGESS, 2006; VAN WIJK et al., 2012).

1.4 SEGUIMENTO CLÍNICO NA NEM1

O seguimento clínico periódico para casos com NEM1, segundo o consenso sobre NEM1 e NEM2 (2001), deve ser iniciado entre 5-20 anos de idade, sendo recomendando para todos os casos com NEM1 assim como para os familiares potencialmente sob-risco da síndrome (BRANDI et al., 2001; THAKKER et al., 2012). Este seguimento envolve dosagens hormonais anuais e exames de imagem em intervalos de acordo com o tumor em questão, sendo um processo trabalhoso e que envolve altos custos (tabela 3), (THAKKER et al., 2012). Por outro lado, o seguimento clínico é capaz de auxiliar no aumento da qualidade de vida e reduzir a morbimortalidade destes pacientes (TEH et al., 1998).

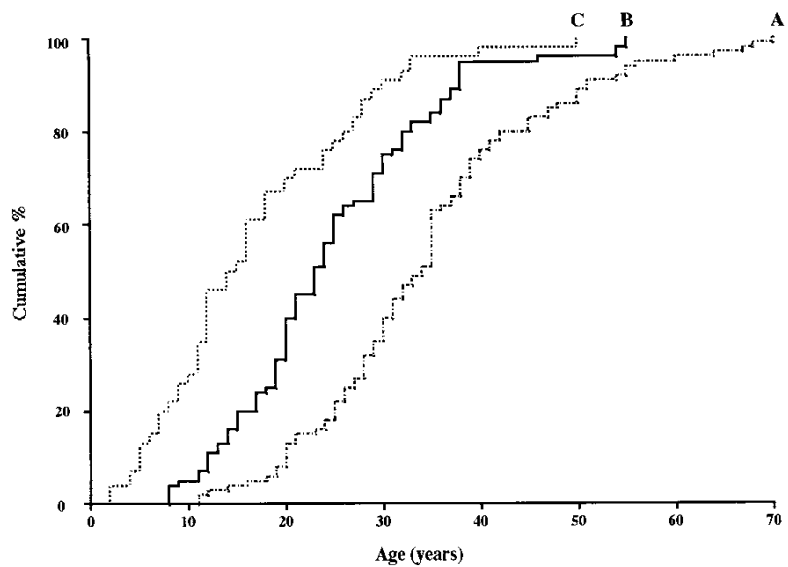
Quadro 3 – Screening bioquímico e radiológico sugerido em indivíduos de alto risco para o desenvolvimento de NEM1

Tumor	Idade de início (anos)	Avaliação bioquímica anual (soro ou plasma)	Exame de imagem (intervalo de tempo)
Paratireóide	8	Cálcio, PTH	Nenhum
TEP			
Gastrinoma	20	Gastrina (\pm pH gástrico)	Nenhum
Insulinoma	5	Glicemia jejum, insulina	Nenhum
Outros TEP	<10	CgA, PP, glucagon, VIP	RNM, TC, USE (anual)
Tumor hipofisário	5	Prolactina, IGF-1	RNM (a cada 3 anos)
Adrenal	<10	Nenhum, exceto se sinais e/ou intomas de tumores funcionantes e/ou tumores > 1 cm na imagem	RNM ou TC (anual com imagem pancreática)
Carcinóide tímico ou brônquico	15	Nenhum	RNM ou TC (a cada 1 a 2 anos)

Fonte: Brandi et al, 2001

O seguimento de pacientes com NEM1 segue um racional relacionada à idade de apresentação dos principais tumores relacionados a síndrome. O gene mutante *MEN1* tem uma alta penetrância com início aos 5 anos de idade e é de 52% e 100% de penetrância à idade de 20 e 60 anos, respectivamente (BASSETT et al., 1998).

A



B

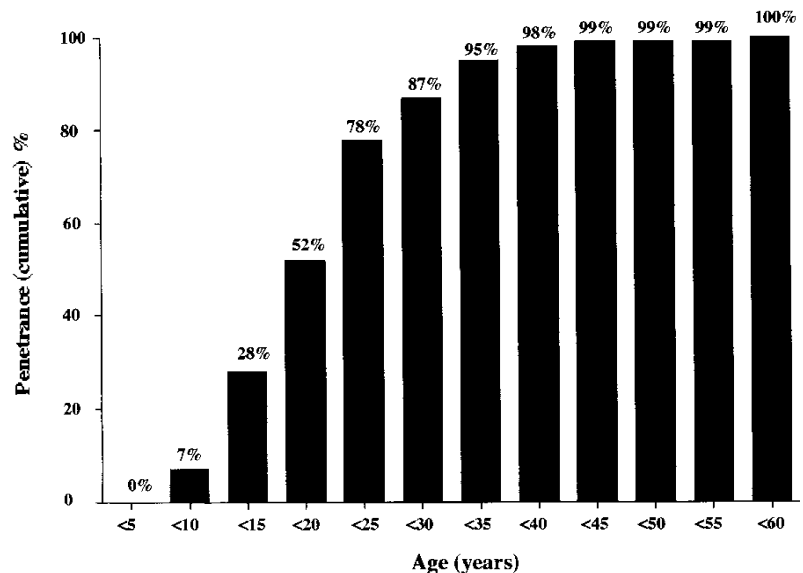


Figura 3 – Distribuição por idade

(A) e penetrância relacionada à idade (B) de NEM1, determinada com base na análise de 201 portadores do gene mutante. A distribuição por idade foi dividida em três grupos de carreadores do gene mutante *MEN1* de 43 famílias cuja mutação foi detectada. Os 100 membros do grupo A apresentaram-se com sintomas, enquanto os 55 membros do grupo B foram assintomático, sendo diagnosticados por screening bioquímico. Os 46 membros do grupo C representam aqueles indivíduos que são carreadores mutantes do gene *MEN1* e que

(Continua)

permanecem assintomáticos e bioquimicamente normais. A idade considerada para os membros dos grupos A, B e C são aquelas do início dos sintomas, o achado de anormalidade bioquímica, e a última avaliação clínica e bioquímica, respectivamente. Grupos B e C tem membros que são significativamente mais jovens ($P=0.001$) que aqueles do grupo A. A idade mais jovem do grupo C é consistente com a penetrância relacionada à idade para NEM1, e isto pode ser calculado (B) para as primeiras 6 décadas. A penetrância relacionada à idade, ou seja, a proporção de carreadores do gene mutante com manifestações da doença em uma dada idade, aumentou de forma progressiva de 7% no grupo de 10 anos, a 52%, 87%, 98% e 100% a idade de 20, 30, 40, 50 e 60 anos, respectivamente.

Fonte: Bassett et al, 1998

1.5 ASPECTOS MOLECULARES DA NEM1

A NEM1 é uma síndrome hereditária, com transmissão AD de alta penetrância (cerca de 95% aos 40 anos), causada por uma mutação que inativa o gene *MEN1*, que é um gene supressor tumoral (BROWN; SOLOMON, 1997; MARX, S. et al., 1998; THAKKER et al., 1993).

Em 1988, a localização do gene responsável pela NEM1 foi mapeada no braço longo do cromossomo 11, região 1, sub-região 3 (11q13) (Figura 3), (LARSSON et al., 1988). Os mesmos autores também demonstraram a perda da heterozigosidade (LOH) deste *locus*, sugerindo então que a NEM1 era decorrente de um gene supressor de tumores e não de um oncogene, o que é consistente com a hipótese de dois hits de Knudson onde a perda somática do alelo normal é observada em tumores de pacientes com NEM1 (KNUDSON, 1996). Em 1997, o gene *MEN1* foi clonado e sequenciado por dois consórcios independentes (CHANDRASEKHARAPPA, 1997; LEMMENS et al., 1997).

O gene *MEN1* possui 9,2Kb e é composto por 10 exons (o exon 1 e 832 bases do exon 10 não são traduzidos), e codifica uma proteína de 610 aminoácidos denominada *menin* (CHANDRASEKHARAPPA, 1997; LEMMENS et al., 1997).

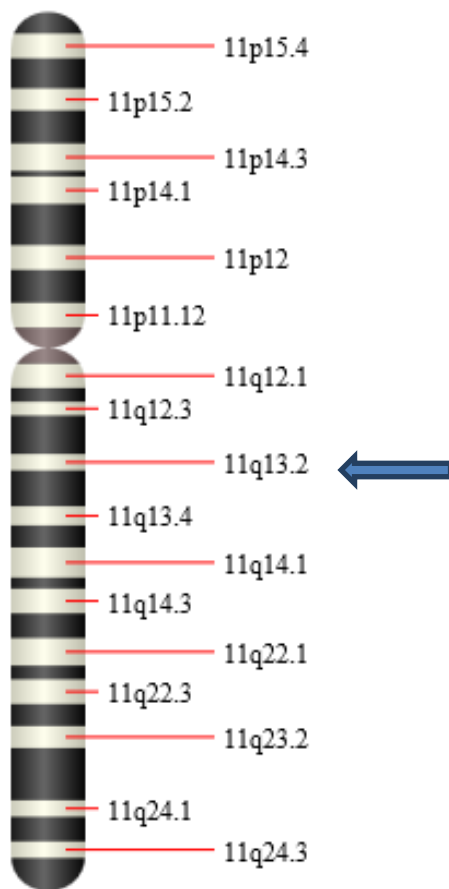


Figura 4 – Localização do gene *MEN1* no cromossomo 11 (11q13)
 Fonte: http://pt.wikipedia.org/wiki/Cromossoma_11_%28humano%29

O desenvolvimento de tumores em pacientes com NEM1 ocorre por uma sequência de dois eventos mutacionais, causando predisposição genética à doença e levando a formação de tumores relacionados. O primeiro evento refere-se a uma mutação que é herdada (mutação germinativa). Assim, todas as células do corpo dos indivíduos que possuem mutações germinativas *MEN1* já possuem um alelo deste gene inativado desde a embriogênese. O segundo evento mutacional ocorre nos tecidos afetados pela doença (classicamente: glândulas paratireoides, hipófise e tecido endócrino enteropancreático), geralmente a partir dos 20 anos de idade. Assim, as glândulas dos pacientes com NEM1 acumulam duas mutações que causam inativação do gene *MEN1* e conseqüentemente inativação da proteína supressora de tumor codificada por ele. Inativação somática de ambos os alelos *MEN1* tem também sido observada em alguns tumores endócrinos esporádicos, indicando o envolvimento deste gene no desenvolvimento de tumores esporádicos (BERGMAN et al., 2000). De nota, mais de 1336 diferentes mutações no gene *MEN1* já foram relatadas (tanto germinativas como somáticas). Essas mutações

encontram-se distribuídas ao longo de todo o gene, tanto na região codificadora (1830bp) como em regiões intrônicas e a maioria dessas mutações são claramente inativadoras (LIPS; DREIJERINK; HÖPPENER, 2012).

O produto do gene *MEN1*, a proteína *menin*, funciona como uma proteína adaptadora que é envolvida em interações com proteínas de múltiplos padrões. *Menin* é envolvida no desenvolvimento e função da célula neuroendócrina, tendo papel ativo em muitos processos celulares, incluindo regulação da transcrição genética, replicação do DNA, reparo do DNA e transdução do sinal (LIPS; DREIJERINK; HOPPENER, 2012). A *menin* é uma proteína que não exibe qualquer similaridade de sequência com qualquer outra proteína (CHANDRASEKHARAPPA, 1997). Assim, sua função bioquímica não pode ser deduzida por sua estrutura. Muito raramente, a mutação do gene *p27^{Kip1} (p27)/CDKN1B* tem sido relacionada à síndrome NEM1 (ISHIDA et al, 2011).

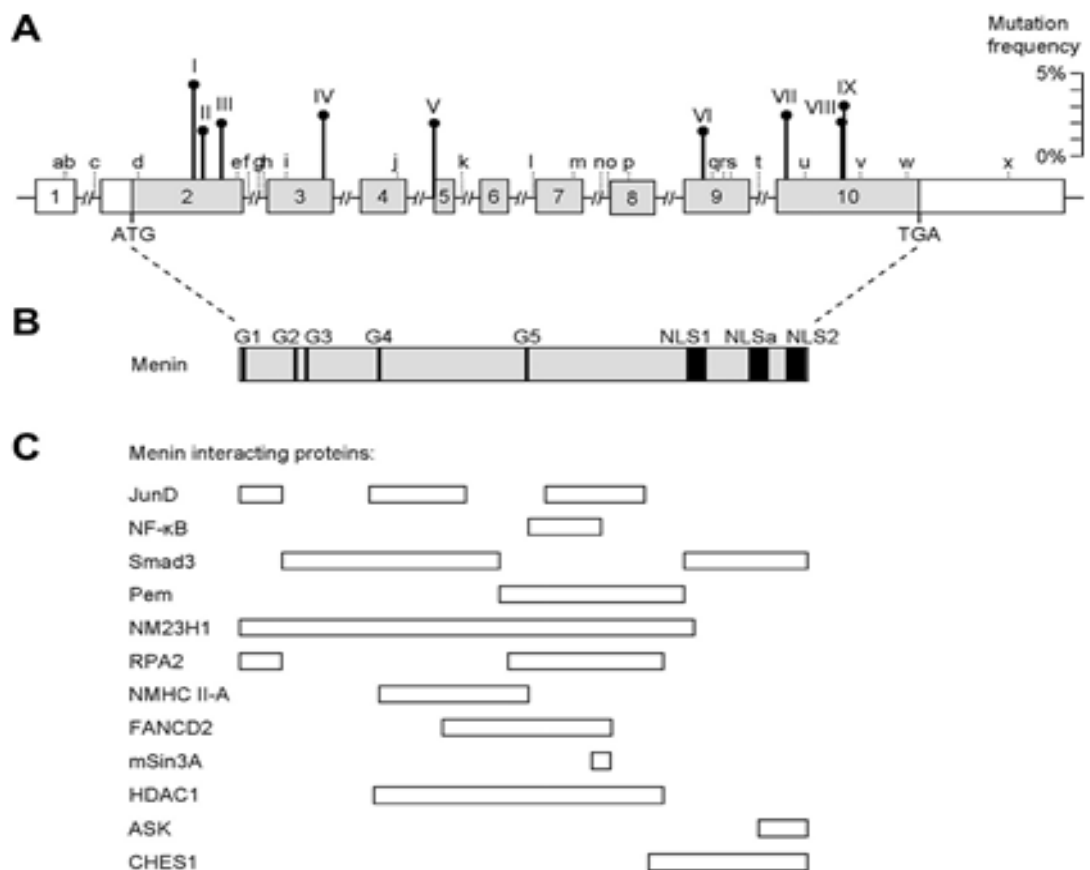


Figura 5 – Representação esquemática da organização genômica do gene MEN1, sua proteína codificada (menin) e regiões que interagem com outras proteínas

(A) O gene humano MEN1 consiste de 10 exons que estende-se por mais de 9kb do DNA genômico e decodifica uma proteína de 610 aminoácidos. A região codificadora de 1.83kb (indicada pela região sombreada) é organizada em 9 exons (exons 2-10) e 8 introns (indicadas na linha, mas não na escala). O tamanho dos exons (caixas) varia de 41 à 1297 bp, e o tamanho dos introns varia de 80 à

(Continua)

1564 bp. O códon de início (ATG) e o códon de parada (TGA) nos exons 2 and 10, respectivamente, são indicados. Exon 1, a parte 50 do exon 2, e a parte 30 do exon 10 não são traduzidas (indicadas pelas caixas abertas). A região promotora é localizada cerca de 100 bp no exon 2. Os sítios das novas mutações germinativas (I–IX) que ocorrem com uma frequência >1.5% são mostrados e suas respectivas frequências (escala mostrada a direita) são indicadas por linhas verticais acima do gene. Estas mutações, que coletivamente representam 20.6% de todas as mutações germinativas relatadas, são: I – c.249_252delGTCT; II – c.292C>T; III – c.358_360delAAG; IV4 – c.628_631delACAG; V – c.784-9G>A; VI – c.1243C>T; VII – c.1378C>T; VIII – c.1546delC; IX – c.1546_1547insC. A localização dos 24 polimorfismos (a–x) são ilustradas. (B) Menin tem três sinais de localização nuclear (nuclear localization signals -NLSs) nos codons 479–497 (NLS1), 546–572 (NLSa) e 588–608 (NLS2), indicados por caixas fechadas, e cinco sítios de guanosina trifosfato putativos (GTPase), (G1–G5) indicados por barras fechadas. (C) Regiões da menin tem sido implicadas na ligação e interação com diferentes proteínas e são indicadas por caixas abertas. Estas são JunD (codons 1–40, 139–242, 323–428); fator nuclear-kappa B (NF- κ B) (codons 305–381); Smad3 (codons 40–278, 477–610); placenta e expressão embrionária, pem (codons 278–476); NM23H1 (codons 1–486); uma subunidade da proteína de replicação A (RPA2) (codons 1–40, 286–448); NMHC II-A (codons 154–306); FANCD2 (codons 219–395); mSin3A (codons 371–387); HDAC1 (codons 145–450); ASK (codons 558–610) and CHES1 (codons 428–610). As regiões da menin que interagem com GFAP, vimentin, Smad 1/5, Runx2, complexo MLL-histona metiltransferase e receptor de estrógeno-alfa ainda precisam ser determinadas.

Fonte: Lemos e Thakker, 2008.

Cerca de 70-90% dos casos de MEN1 são encontradas mutações no gene *MEN1* (MARX, 2005). A ausência de mutações nos outros 10-30% decorre, provavelmente, da presença de mutações fora da região codificadora do gene; presença de grandes deleções, que impossibilitam a amplificação do alelo mutado; ou mesmo variação de sensibilidade dos métodos laboratoriais empregados para análise (CAVACO et al., 2002).

Como relatado anteriormente, várias mutações tem sido encontradas repetidamente em famílias aparentemente não relacionadas e mesmo em diferentes grupos étnicos, porém até o momento não foi encontrada nenhuma relação genótipo-fenótipo (TSUKADA; NAGAMURA; OHKURA, 2009). É estimado que cerca de 10% das mutações germinativas do gene *MEN1* são mutações *de novo* e podem ser passadas para gerações futuras (HOFF, 2005).

2. RELEVÂNCIA E JUSTIFICATIVA DA PESQUISA

Em estudo prévio realizado no Serviço de Endocrinologia e Diabetes (SED) – Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) foram diagnosticados clinicamente 56 pacientes com NEM1 (39 mulheres), sendo divididos em 12 famílias e 4 casos aparentemente esporádicos e a distribuição dos casos no estado do Ceará é mostrada na figura 5. Das 12 famílias diagnosticadas, seis delas são provenientes de dois municípios (assim chamados, Jaguaruana e Limoeiro do Norte) que distam entre si 68 km e situam-se numa microrregião geográfica do estado brasileiro do Ceará conhecida como Baixo Jaguaribe, de acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Tais municípios distam cerca de 200 km da capital (Fortaleza). Observa-se também uma variabilidade fenotípica entre os grupos familiares acompanhados, embora sem significância estatística devido ao pequeno número de pacientes em cada grupo familiar à época do último levantamento.

Possivelmente, todos os pacientes oriundos da referida região e aparentemente pertencentes a distintas famílias podem ser oriundos de um ancestral comum, o que pode ser investigado através de análise geográfica e genealógica minuciosa.

Dessa forma, o presente estudo visa à detecção de novos casos de NEM1 em indivíduos de alto risco para a doença, especificamente os parentes de primeiro grau de pacientes sabidamente portadores de NEM1 familiar, além de avaliar fatores que possam estar contribuindo para uma maior incidência da patologia nesta determinada região.

Sabe-se que o diagnóstico precoce da NEM1 tem implicações na morbidade e mortalidade desta patologia e o diagnóstico genético da mutação MEN1 em familiares de pacientes com NEM1 não é disponível em nosso meio. Outras abordagens para diagnóstico precoce dos principais tumores relacionados à NEM1 não são encontradas no guideline atual. Assim, investigação clínica e bioquímica foi a abordagem realizada neste estudo visando um diagnóstico mais precoce nos familiares sob-risco.

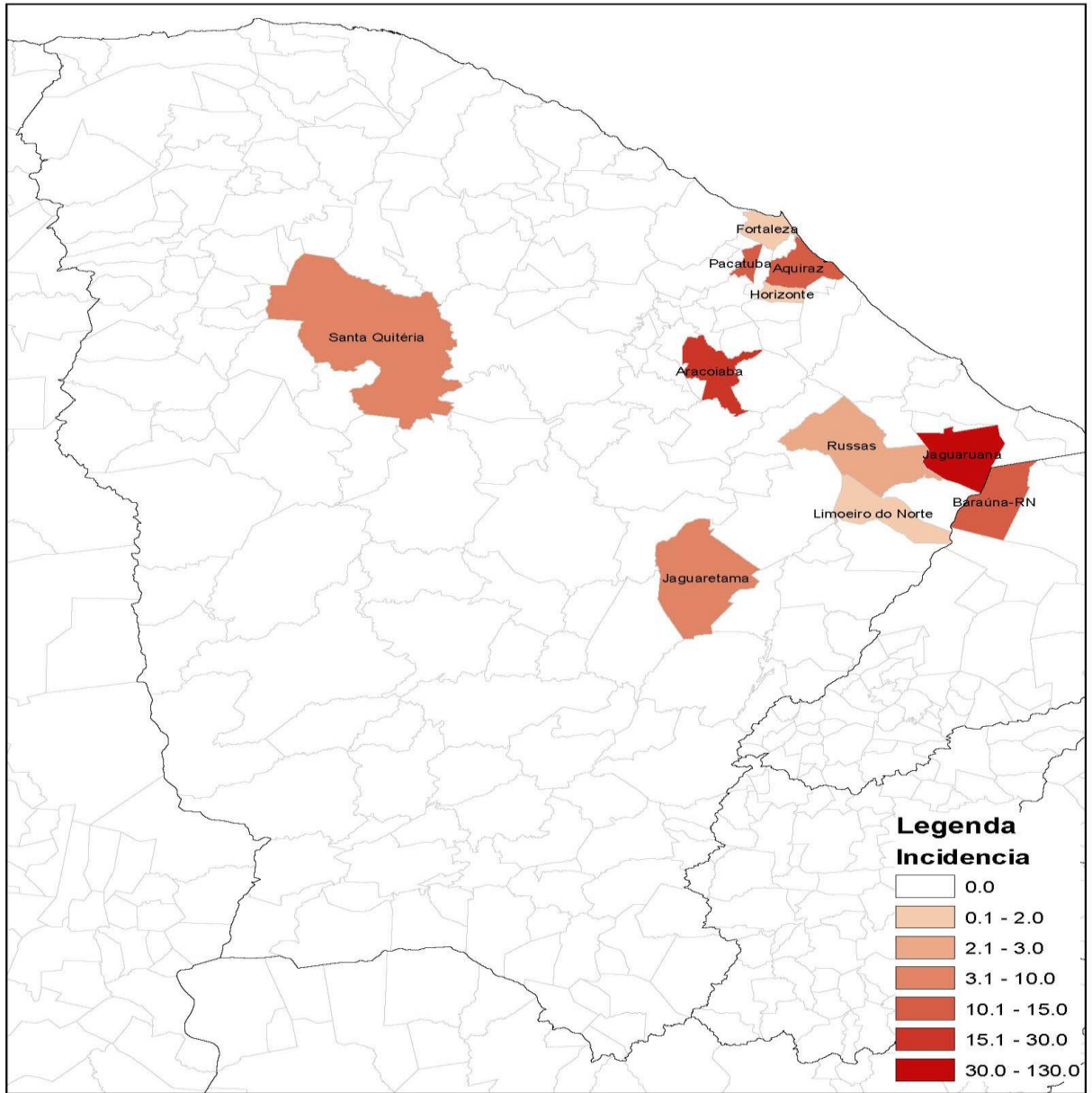


Figura 6 – Mapa da distribuição geográfica dos pacientes com diagnóstico clínico de NEM1 acompanhados no ambulatório de neuroendocrinologia do SED-HUWC no Estado do Ceará. Legenda: número de casos de NEM1/100mil habitantes.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

-Realizar rastreamento clínico-laboratorial em parentes de pacientes do HUWC-UFC sob-risco de NEM1, provenientes da região do Baixo Jaguaribe.

3.2 OBJETIVO ESPECÍFICO

- Coletar dados epidemiológicos;
- Realizar rastreamento clínico através de questionário direcionado às principais manifestações da síndrome;
- Realizar exames laboratoriais relacionados aos principais tumores da síndrome;
- Avaliar associação entre dados epidemiológicos, clínicos e laboratoriais sob o impacto no diagnóstico de NEM1 em parentes sob-risco da patologia;
- Diagnosticar novos casos de NEM1.

4 MÉTODOS

4.1 ASPECTOS ÉTICOS

O presente estudo, com protocolo nº 751.327, foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará/PROPESQ (Pró-Reitoria de Pesquisa), dentro das normas expressas pela Resolução nº 196 de 12 de dezembro de 2012 e complementares (Conselho Nacional de Saúde – Ministério da Saúde), ver ANEXO A. Os pacientes com diagnóstico de NEM1 assim como parentes de primeiro grau sob-risco de NEM1 receberam informações sobre a importância da pesquisa e conforme aceitação assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) que teve duas versões: a primeira dirigida aos pacientes sabidamente portadores da síndrome (NEM1) e a segunda versão dirigida aos parentes de primeiro grau sob-risco. As duas versões do TCLE estão descritas nos APÊNDICE A e B.

4.2 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de estudo transversal, do tipo descritivo e analítico.

4.3 PACIENTES

Foram identificadas seis famílias aparentemente não relacionadas (assim denominadas famílias F1, F2, F3, F4, F5 e F6) naturais de dois municípios (Jaguaruana e Limoeiro do Norte) e que eram acompanhadas no ambulatório de neurendocrinologia do SED-HUWC. Tais municípios situam-se numa microrregião do estado brasileiro do Ceará denominada Baixo Jaguaribe composta por 10 municípios e pertencente à mesorregião Jaguaribe. Todos os pacientes com diagnóstico clínico e familiar de NEM1 eram informados sobre a importância da pesquisa e após aceitarem participar da mesma, era assinado o TCLE pelos indivíduos da pesquisa.

Os pacientes sabidamente portadores de NEM-1 indicavam seus parentes de primeiro grau sob-risco da patologia, destes 27 indivíduos aceitaram participar da pesquisa. A coleta dos dados clínicos foi realizada *in loco* onde residiam os parentes de primeiro grau dos pacientes com NEM1 sob-risco da patologia e aqueles com

idade ≥ 20 anos eram convidados a participar do estudo após serem informados sobre a importância da pesquisa.

4.4 APLICAÇÃO DE QUESTIONÁRIO

Nos indivíduos sob-risco de NEM1 ≥ 20 anos de idade era aplicado um questionário realizado pela mesma entrevistadora no qual constavam perguntas sobre dados epidemiológicos (nome, data de nascimento, filiação, naturalidade, procedência e ocupação) e clínicos, estes avaliando sinais e sintomas das principais manifestações da NEM1, assim como questões sobre a realização de alguns exames de imagem. Essas perguntas eram relacionadas à presença de HPT (presença de “pedra nos rins”; densitometria óssea, se sim qual o resultado; fratura óssea por pequeno trauma), TH (presença de “dor de cabeça”; redução de campo visual; galactorréia; “falta de menstruação”; redução da libido; infertilidade; aumento de extremidades) e TEP (presença de “azia”; úlcera péptica, endoscopia digestiva alta; sangramento digestivo alto; diarreia crônica, “desmaio”), (APÊNDICE C).

4.5 EXAMES LABORATORIAIS

Após aplicação do questionário o paciente era dirigido para coleta de exames bioquímicos. A coleta era realizada ou na cidade de origem ou na cidade de Fortaleza (a depender da disponibilidade de transporte e preferência do paciente). Eram coletados 15 mL de sangue através de punção venosa periférica em tubos sem ar, com gel separador, aguardada a retração do coágulo por até 30 minutos e em seguida a amostra era centrifugada a uma velocidade de 3.000 rpm durante 15 minutos.

Independente do local, todas as amostras seguiam o mesmo padrão de coleta, acondicionamento e todos eram dirigidos para processamento no laboratório de referência na cidade de Fortaleza.

Os exames bioquímicos realizados, os métodos utilizados em cada um deles, assim como seus valores de referência constam no quadro 4.

Quadro 4 – Exames laboratoriais, metodologia utilizada e valores de referência respectivos realizados em indivíduos sob-risco de NEM1

EXAME LABORATORIAL	MÉTODO	VALOR DE REFERÊNCIA
Glicemia de jejum	hexoquinase	70 a 99mg/dL
Creatinina	Jaffe, picrato alcalino, cinético/Equação MDRD simplificada -Afro-americana	Masculino: 0,70 a 1,30mg/dL Feminino: 0,60 a 1,10mg/dL
Cálcio total	o-Cresoftaleína	8,3 a 10,6mg/dL
Cálcio ionizado	íon seletivo	1,12 a 1,32mmol/L
Fósforo	fosfomobilidato/UV	2,5 a 4,8mg/dL
Albumina	verde bromocresol	3,2 a 4,8 g/dL
Insulina	eletroquimioluminescência	2,6 a 24,9µU/mL
Gastrina	quimioluminescência	13 a 115 pg/mL
Prolactina	imunológico-quimioluminescente direto- Advia Centaur	Masculino: 2,1-17,7 ng/mL Feminino não-gestante: 2,8-29.2ng/mL feminino gestante: 9.7-208,5ng/mL feminino pós-menopausa: 1,8-20.3ng/mL
25-Hidroxivitamina D	imunológico-quimioluminescente direto	deficiente: menor que 10,0 ng/mL, insuficiência: 10,0-30,0 ng/mL, suficiência: 30,0-100,0 ng/mL elevado: maior que 100,0ng/mL
T4- livre	imunológico-quimioluminescente direto – Advia Centaur	0,7 A 1,7 ng/dL
TSH ultra sensível	imunológico-quimioluminescente direto	0,550 a 4.780 µIU/MI
Paratormônio, molécula intacta	eletroquimioluminescência	15 a 65 pg/mL
IGF-1	quimioluminescência – immulite 2000	De acordo com a idade (ver ANEXO B) Unidade: ng/mL

Com relação à dosagem da calcemia dos indivíduos utilizaram-se duas metodologias, a dosagem do cálcio total e a dosagem do cálcio ionizado. As metodologias automatizadas atualmente disponíveis são tecnicamente bastante confiáveis. Com a maturação da tecnologia de determinação de cálcio ionizado utilizando eletrodos íon-específicos, na prática ficou evidente o maior poder diagnóstico dessa determinação, que deve ser a preferida, quando disponível. A

dosagem de cálcio ionizado tem se mostrado extremamente útil, pois podem ser diagnosticados com rapidez e segurança. Um inconveniente em relação à determinação de cálcio ionizado se refere à coleta, pois o material deve ser tratado de maneira diferenciada. Nas dosagens séricas, como foi realizado em nosso estudo, o sangue deve ser colhido em tubo a vácuo, o soro separado rapidamente e se for estocado, deve-se minimizar o contato com ar, mas é necessário congelar a amostra. O ideal é a realização imediata da dosagem, o que constitui outra vantagem adicional dos métodos íon-específicos, pois o resultado é obtido rapidamente. Os aparelhos mais recentes de determinação de cálcio ionizado medem concomitantemente o pH da amostra e fornecem os valores do cálcio ionizado medido e o corrigido para pH 7,4(VIEIRA et al,2007).

4.6 ANÁLISE DOS DADOS

Foi realizada análise descritiva dos dados buscando caracterizar as variáveis socioeconômicas, bem como aquelas mais específicas do desfecho em questão, para isso foram utilizadas as frequências absolutas bem como as relativas. Os dados estão apresentados em tabelas e gráficos de acordo com suas características.

Avaliamos a intensidade de concordância entre a presença de sinais e/ou sintomas de cada tumor clássico associado à NEM1 e a avaliação laboratorial. A presença de pelo menos um sinal e/ou sintoma avaliado através do questionário foi considerado como um indício da presença de determinado tumor. A presença do diagnóstico bioquímico era feito de acordo com os critérios seguidos para confirmação laboratorial da síndrome pesquisada. Essa análise foi feita através do índice kappa.

Esta medida de concordância tem como valor máximo o 1, onde este valor 1 representa total concordância e os valores próximos e até abaixo de 0, indicam nenhuma concordância, ou a concordância foi exatamente a esperada pelo acaso.

No caso de rejeição da hipótese tem-se a indicação de que a medida de concordância é significativamente maior do que zero o que indicaria que existe alguma concordância.

A seguir foi aplicado o teste exato de Fisher.

Quadro 5 – Valores de Kappa para interpretação

Valores de Kappa	Interpretação
<0	Nenhuma concordância
0.1-0.19	Pobre concordância
0.20-0.39	Discreta concordância
0.40-0.59	Moderada concordância
0.60-0.79	Significativa concordância
0.80-1.00	Concordância quase perfeita

Fonte: Landis JR, Kock GG. *The measurement of observer agrément for categorical data. Biometrics* 1977; 33 : 159-174.

Para analisarmos os valores de glicemia entre indivíduos com e sem diagnóstico bioquímico de NEM1 foi avaliado a normalidade dos dados da amostra com o teste D'Agostino & Pearson e, em seguida, aplicado o teste não paramétrico de Mann Whitney.

Para analisarmos a correlação entre o nível de cálcio total e cálcio ionizado na amostra, utilizamos o coeficiente de correlação de Spearman. Para todos os testes foi considerado significativo um $p < 0,05$.

5. RESULTADOS

5.1 DADOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS

Um total de 27 indivíduos sob-risco de NEM1 com idade maior ou igual a 20 anos foram avaliados, todos provenientes de 6 famílias aparentemente distintas portadoras da síndrome, na região do Vale do Jaguaribe, no estado do Ceará. Do total de 6 famílias e 27 indivíduos avaliados, 26/27 destes são naturais do município de Jaguaruana e apenas 1 indivíduo é natural do município de Limoeiro do Norte que dista 68 km da primeiro. A distribuição de acordo com o sexo foi de 16 homens e 11 mulheres.

A idade média dos indivíduos sob-risco avaliados foi de $45,1 \pm 13,1$ anos, com idades variando entre 22 a 65 anos. A distribuição dos pacientes avaliados segundo a família é mostrada na tabela 6. Segundo a ocupação, notamos 59% (16/27) dos indivíduos desempenhavam atividade relacionada à tecelagem de rede (ver figura 7, APÊNDICE D).

Tabela 1 – Distribuição dos indivíduos sob-risco de NEM1 de acordo com a família (número absoluto e percentual)

FAMÍLIA	FREQUÊNCIA	PERCENTUAL	CUMULATIVO
F1	10	37,04	37,04
F2	2	7,41	44,44
F3	9	33,33	77,78
F4	1	3,70	81,48
F5	4	14,81	96,30
F6	1	3,70	100,00
TOTAL	27	100,00	

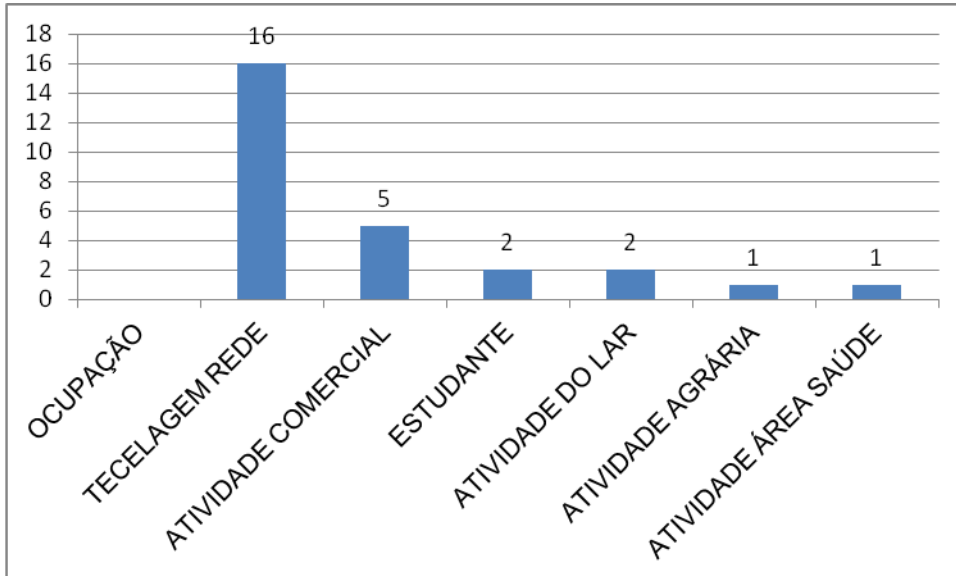


Figura 7 – Distribuição dos indivíduos segundo a ocupação habitual (dados absolutos)

Das principais manifestações do HPT (ver tabela 7, APÊNDICE E), o sinal e/ou sintoma mais comum foi nefrolitíase (18,5% dos indivíduos). Apenas 05 indivíduos realizaram densitometria óssea e destes todos relataram osteoporose no exame. Fratura óssea por pequeno trauma foi um sintoma raro (um indivíduo apenas). Assim, 11/27 (40,7%) apresentaram pelo menos uma queixa possivelmente relacionada à presença de HPT.

Tabela 2 – Principais manifestações clínicas possivelmente relacionadas ao diagnóstico de HPT

Sinais e/ou sintomas	Número absoluto(percentual)
Nefrolitíase	5/27(18,5%)
Fez densitometria óssea?	5/27(18,5%)
Se fez densitometria óssea, tem osteoporose?	5/5(100%)
Fratura óssea por pequeno trauma	1/27(3,7%)

Das queixas relacionadas aos TEP (tabela 8, APÊNDICE F), epigastria foi a queixa mais comum (51,8% dos indivíduos apresentaram tal sintoma), seguido por pirose em 40,7% destes. Endoscopia digestiva alta foi realizada em 15 pacientes, com 7 (46,6%) deles relatando diagnóstico de doença ulcerosa péptica. Sintomas como hemorragia digestiva alta, diarreia crônica e síncope foram sintomas

mais raros como mostra a tabela abaixo. Resumidamente, quando submetidos a questionário relacionado às manifestações dos TEP, 18/27(66,6%) dos indivíduos apresentaram um ou mais sinais/sintomas possivelmente relacionados a estes tumores.

Tabela 3 – Principais manifestações clínicas possivelmente relacionadas ao diagnóstico de TEP

Sinais e/ou sintomas	Número absoluto (percentual)
Epigastralgia	14/27(51,8%)
Pirose	11/27(40,7%)
Doença ulcerosa péptica (se fez EDA)	7/15(46,6%)
Sangramento digestivo alto	2/27(7,4%)
Diarréia crônica	4/27(14,8%)
Síncope	5/27(18,5%)

Das principais manifestações dos TH (tabela 9, APÊNDICE G), a queixa clínica mais comum foi cefaléia presente em 29,6% dos indivíduos, seguida por redução do campo visual em 22,2% destes. Entre as mulheres, amenorréia foi uma queixa frequente presente em 45,4% delas. Apenas um paciente não quis responder sobre a questão relacionada à redução da libido de forma que esta queixa esteve presente em 19,2% dos respondedores. Quando questionados sobre infertilidade, 19 pacientes tentaram a concepção e 21% deles apresentaram tal queixa. Galactorréia foi um sintoma raro. Nenhum indivíduo queixou-se de aumento de extremidades. Resumidamente, quando submetidos a questionário relacionado às manifestações dos TH, 17/27(62,9%) dos indivíduos apresentaram um ou mais sinais/sintomas possivelmente relacionados a estes tumores.

Tabela 4 – Principais manifestações clínicas possivelmente relacionadas ao diagnóstico de TH

Sinais e/ou sintomas	Número absoluto (percentual)
Cefaléia	8/27(29,6%)
Redução do campo visual	6/27(22,2%)
Galactorréia	2/27(7,4%)
Amenorréia	5/11(45,4%)*
Redução da libido	5/26(19,2%)**
Infertilidade	4/19(21%)***
Aumento de extremidades	0/27

*apenas a amostra de mulheres (N=11) responderam a esta pergunta; ** um paciente não quis responder a esta pergunta; *** apenas os pacientes que tentaram a concepção foram incluídos na análise.

5.2 DA AVALIAÇÃO BIOQUÍMICA

5.2.1 Diagnóstico Bioquímico de Hiperparatireoidismo

O diagnóstico bioquímico de HPT foi feito em 13/27(48,1%) indivíduos avaliados laboratorialmente, com concentrações séricas média de cálcio total de $11,2 \pm 0,7$ (10,2-12,6) mg/dL, cálcio iônico de $1,5 \pm 0,1$ (1,4-1,75) mmol/L, fósforo sérico de $2,7 \pm 0,6$ (1,7-3,6) mg/dL, albumina de $4,5 \pm 0,3$ (3,9-5,0) g/dL, 25-hidroxi vitamina D de $24,2 \pm 15,9$ (6,2-62,7) ng/mL e PTH de $185,2 \pm 160,8$ (57,1-574,5) pg/mL. A idade média desse grupo foi de $46,4 \pm 10,7$ anos, variando de 26 a 62,7 anos. A média, variação, desvio-padrão e mediana estão descritos na tabela 5. Todos apresentaram dosagem sérica de creatinina normal.

Tabela 5 – Média, mediana, desvio-padrão e variação dos exames em pacientes com diagnóstico bioquímico de HPT

Exames bioquímicos	média	desvio-padrão	máximo	mínimo	mediana	Valor de referência
Cálcio total(mg/dL)	11,2	0,7	12,6	10,2	11,2	8,3 a 10,6
Cálcio ionizado(mmol/L)	1,5	0,1	1,75	1,4	1,3	1,12 a 1,32
Fósforo(mg/dL)	2,7	0,6	3,6	1,7	2,9	2,5 a 4,8
Albumina(g/dL)	4,5	0,3	5	3,9	4,5	3,2 a 4,8
PTH(pg/mL)	185,2	160,8	574,5	57,1	132,3	15 a 65
25OHD(ng/mL)	24,3	15,9	62,7	6,2	23,6	30 a 100
Creatinina(mg/dL)	0,7	0,2	0,9	0,4	0,7	0,6-1,3

5.2.2 Diagnóstico bioquímico de Tumores Enteropancreáticos

O diagnóstico através de avaliação laboratorial dos TEP funcionantes mais comuns foi detectado em 02/27 pacientes, sendo um deles um indivíduo de 49,4 anos, sexo masculino, com gastrinoma e concentração plasmática basal de gastrina de 2340 pg/mL e outro indivíduo de 38,5 anos de idade, sexo feminino, com insulinoma, apresentando concentração plasmática de insulina inapropriadamente elevada (38 μ U/mL) para o nível de glicemia apresentado (34 mg/dL). Estes dois pacientes apresentavam quadro clínico típico do TEP diagnosticado assim como também eram portadores de HPT.

Tabela 6 – Resultado de exames bioquímicos de pacientes com diagnóstico de TEP

Paciente	Família	Sexo	Idade (anos)	Gastrina (pg/mL)	Glicemia (mg/dL)	Insulina (μ U/mL)
12	F2	Mas	49,4	2340	120	15,9
18	F3	Fem	38,5	83,3	34	38,0
Valor de referência (exame bioquímico)				13 a 115	70 a 99	2,6 a 24,9

5.2.3 Diagnóstico Bioquímico de Tumores Hipofisários

O diagnóstico de TH laboratorial foi feito em 05/27 dos indivíduos, todos estes também tiveram diagnóstico de HPT e apresentaram concentrações séricas médias de PRL $150,7 \pm 49$ (67,3-191,8) ng/mL e níveis normais de IGF-1 com média de $155,2 \pm 38,1$ (38,1-217) ng/mL. A idade média dos pacientes foi de $51,4 \pm 5,7$ anos, variando de 47 a 62,7 anos. Não houve nenhuma dosagem sérica de IGF-1 acima do valor de referência máximo e todos apresentaram função tireodiana normal.

Tabela 7 – Média, mediana, desvio-padrão e variação dos exames bioquímicos em pacientes com diagnóstico suspeito de TH.

Exame bioquímico	média	desvio-padrão	máximo	mínimo	mediana	Valor de referência
Prolactina(ng/mL)						♂: 2,1-17,7 ng/mL
Sexo feminino	94,6	27,2	121,9	67,3	94,6	♀ não-gestante:
Sexo masculino	154,6	44,5	189,4	91,7	182,8	2,8-29.2ng/mL
IGF-1(ng/mL)	155,2	38,1	217	105	163	ver ANEXO B (razão : resultado/ VR máximo para a idade – média=0,7)
TSH (uIU/mL)	2,2	0,4	2,9	1,6	2,3	0,55-4,78
T4-livre(ng/dL)	1,0	0,2	1,3	0,7	1,0	0,7-1,7

5.3 ANÁLISE DE CONCORDÂNCIA ENTRE DADOS CLÍNICOS DO QUESTIONÁRIO E DADOS LABORATORIAIS

5.3.1 Hiperparatireoidismo

11/27 pacientes apresentaram pelo menos uma queixa clínica relacionada à presença de HPT, destes, 8/11 (72,7%) tiveram confirmação laboratorial do HPT. 16/27 pacientes não tiveram nenhuma queixa clínica e quando submetidos à avaliação laboratorial 5/16 (31,3%) apresentaram diagnóstico bioquímico de HPT.

Tabela 8 – Análise de contigência 2x2 para cálculo de concordância entre dados clínicos e bioquímicos relacionados à pesquisa de HPT em pacientes sob-risco NEM1

HPT	Diagnóstico bioquímico (-)	Diagnóstico bioquímico (+)	Total
1 queixa clínica(-)	11 (68,7%)	5 (31,3%)	16 (100%)
1 queixa clínica(+)	3 (27,3%)	8 (72,7%)	11 (100%)
Total	14 (51,8%)	13 (48,2%)	27 (100%)

Observamos uma concordância moderada com $\kappa = 0,40$ e $p=0,054$, quando analisamos o diagnóstico através do questionário (presença de pelo menos uma queixa clínica relacionada com a presença de HPT) e o diagnóstico bioquímico de HPT.

5.3.2 Tumores Enteropancreáticos

18/27 pacientes apresentaram pelo menos uma queixa clínica relacionada à presença de TEP, destes, 2/18 (11,1%) tiveram confirmação laboratorial do TEP. 9/27 pacientes não tiveram nenhuma queixa clínica e quando submetidos à avaliação laboratorial os 9/9 (100%) não tiveram qualquer alteração bioquímica relacionada à TEP.

Tabela 9 – Análise de contigência 2x2 para cálculo de concordância entre dados clínicos e bioquímicos relacionados à pesquisa de TEP em pacientes sob-risco NEM1

TEP	Diagnóstico bioquímico (-)	Diagnóstico bioquímico (+)	Total
1 queixa clínica(-)	9 (100%)	0 (0%)	9 (100%)
1 queixa clínica(+)	16 (88,9%)	2 (11,1%)	18 (100%)
Total	25 (92,6%)	2 (7,4%)	27 (100%)

Não observamos concordância com $\kappa = 0,07$ e $p=0,054$, quando analisamos o diagnóstico através do questionário (presença de pelo menos uma queixa clínica relacionada com a presença de TEP) e o diagnóstico bioquímico de TEP.

5.3.3 Tumores Hipofisários

17/27 pacientes apresentaram pelo menos uma queixa clínica relacionada à presença de TH, destes, 5/17 (29,4%) tiveram confirmação laboratorial do TH.

10/27 pacientes não tiveram nenhuma queixa clínica e quando submetidos à avaliação laboratorial 10/10 (100%) não tiveram qualquer alteração bioquímica.

Tabela 10 – Análise de contingência 2x2 para cálculo de concordância entre dados clínicos e bioquímicos relacionados à pesquisa de TH em pacientes sob-risco NEM1.

TH	Diagnóstico bioquímico (-)	Diagnóstico bioquímico (+)	Total
1 queixa clínica(-)	10 (100%)	0 (0%)	10 (100%)
1 queixa clínica(+)	12 (70,6%)	5 (29,4%)	17 (100%)
Total	22 (81,5%)	5 (18,5%)	27 (100%)

Observamos concordância discreta com $\kappa = 0,23$ e $p = 0,124$, quando analisamos o diagnóstico através do questionário (presença de pelo menos uma queixa clínica relacionada com a presença de TH) e o diagnóstico bioquímico de TH.

5.4 ANÁLISE DA GLICEMIA DE PACIENTES COM DIAGNÓSTICO BIOQUÍMICO DE NEM1 VERSUS PACIENTES SEM DIAGNÓSTICO BIOQUÍMICO DE NEM1

Quando são comparados os valores de glicemia (média, desvio-padrão e variação) de pacientes que tiveram diagnóstico bioquímico de NEM1 que totalizaram 14/27 (51,8%) com os pacientes sem diagnóstico bioquímico de NEM1 (média, desvio-padrão e variação) que foram 13/27 (48,2%) não houve diferença ($p = 0,66$).

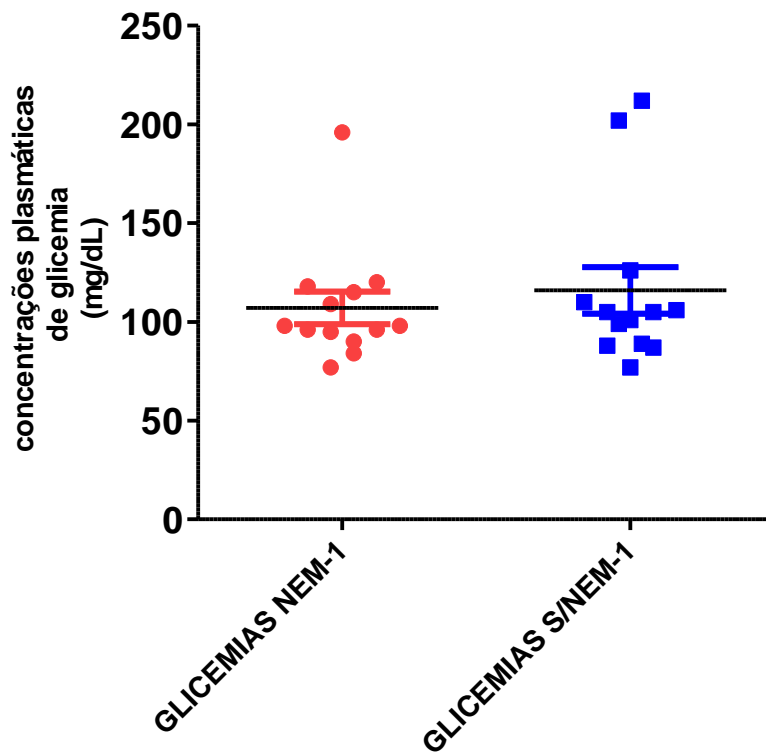


Figura 8 – Relação entre as glicemias plasmáticas de indivíduos com e sem diagnóstico clínico e/ou bioquímico de NEM1

5.5 RELAÇÃO ENTRE AS CONCENTRAÇÕES DE CÁLCIO TOTAL E CÁLCIO IONIZADO

Ao analisar a existência de correlação entre as concentrações séricas de cálcio total e cálcio ionizado observamos uma correlação positiva ($r=0.81$; $p<0,0001$).

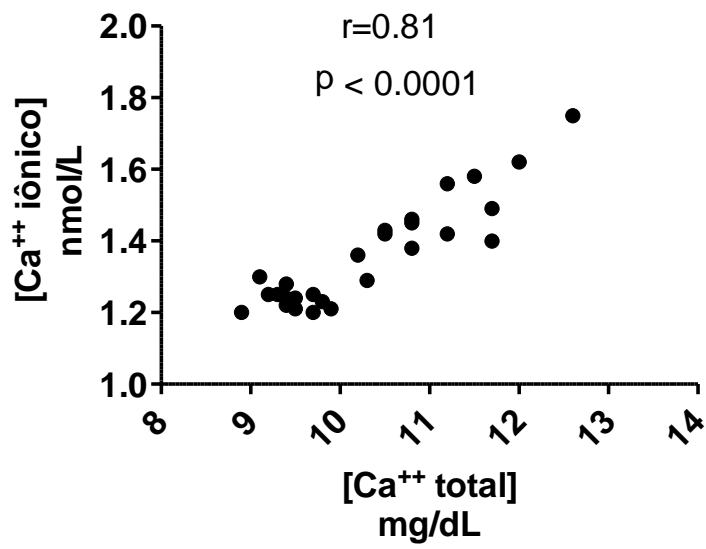


Figura 9 – Relação entre cálcio total e cálcio ionizado em toda a amostra de pacientes submetidos à avaliação bioquímica

6 DISCUSSÃO

6.1 DOS DADOS EPIDEMIOLÓGICOS

Foi realizado o screening clínico e laboratorial de 27 indivíduos sob-risco de ter o diagnóstico de NEM1 pertencentes a seis famílias aparentemente distintas provenientes de uma mesma região geográfica do Estado do Ceará.

Critérios clínicos e laboratoriais foram utilizados para diagnóstico das 3 principais manifestações da NEM1, dessa forma, foi possível diagnosticar tumores funcionantes ou cujo crescimento levasse a manifestações compressivas, e este é um dos 3 critérios utilizados para diagnóstico de NEM1 (são eles: clínico, familiar ou genético). Porém, sabemos que alguns tumores podem estar sendo subdiagnosticados nesta nossa abordagem por não produzirem substâncias biologicamente ativas que causem uma síndrome específica ou cujo tamanho não cause sintomas compressivos que indiquem sua presença. De outra forma, quando o diagnóstico é feito clinicamente sem confirmação da mutação podemos estar diante de fenocópias que podem superestimar o diagnóstico de NEM1 (THAKKER, 2014; TURNER et al., 2010).

Decidiu-se por incluir os parentes de primeiro grau sob-risco com idade maior ou igual à 20 anos uma vez que é a partir dessa idade que as manifestações clínicas da síndrome tem maior probabilidade de ocorrer, embora a doença possa se manifestar em idade tão precoce quanto 5 anos de idade (THAKKER et al., 2012; TURNER et al., 2010).

O número de indivíduos avaliados por família variou bastante (de 1 a 10 indivíduos por família), o que não interfere no risco de apresentar NEM1 já que apenas casos com NEM1 familiar foram incluídos.

Grande parte dos indivíduos exerciam atividade relacionada à tecelagem de rede, atividade essa que é exercida de forma artesanal com a presença de produtos químicos e sem uso de equipamentos de proteção individual. Em estudo epidemiológico da população do Baixo Jaguaribe exposta à contaminação ambiental pelo uso de agrotóxicos utilizados em monoculturas foi notado taxas de internações por neoplasias 1,76 vezes maior nos municípios de estudo em relação aos

municípios controle ($p < 0,001$). No mesmo estudo, também foi analisado os óbitos fetais, sendo notada uma tendência crescente ($p < 0,05$) da taxa de mortalidade nos municípios estudados (RIGOTTO et al., 2013). Esses dados mostram a necessidade de analisar interferentes ambientais que possam contribuir para um aumento nos casos de neoplasias, o que inclui a NEM1. Dados prévios (quanto ao predomínio de famílias provenientes da mesma região) podem estar contribuindo para os achados de Rigotto e colaborando quanto à frequência aumentada de neoplasias na região avaliada.

No presente estudo, as manifestações clínicas foram variadas, sendo os principais sinais e/ou sintomas relacionados ao HPT presente em 40,7% dos indivíduos, enquanto o diagnóstico bioquímico de HPT foi feito em 48% dos casos. De outra forma, 31,3% dos pacientes apresentaram HPT bioquimicamente sem nenhuma manifestação clínica, mostrando que o HPT é uma patologia muitas vezes insidiosa e assintomática, devendo ser pesquisada através de dosagens bioquímicas apropriadas. Estudo japonês avaliando a história natural da NEM1 demonstrou que as manifestações mais comuns do HPT na NEM1 foram HPT assintomático (41%) e nefrolitíase (42%), corroborando a necessidade de screening bioquímico (YOSHIMOTO; SAITO, 1991).

Relacionado aos TEP, observou-se que epigastria e pirose foram as queixas clínicas mais comuns, sendo a primeira presente em cerca de metade dos pacientes, sendo outros sintomas mais raros. Como diagnosticamos TEP em apenas 2/27 (7,4%) dos indivíduos, nossos resultados demonstram que estas queixas são muito inespecíficas e de causas variadas.

Grande estudo realizado por grupo Franco-Bélgico em 2010 mostrou que uma das principais causas de morte na NEM1 são os TEP, incluindo os TEP-NF, de forma que uma abordagem mais ampla incluindo exames de imagem apropriados é necessária para o diagnóstico precoce de tais tumores e tratamento apropriado visando uma redução na morbimortalidade de tais pacientes (GOUDET et al., 2010). Por outro lado, se forem incluídos apenas sintomas mais específicos da síndrome com hemorragia digestiva alta (relacionada ao gastrinoma) e sintomas neuroglicopênicos como síncope (relacionada ao insulinooma) pode-se aumentar a especificidade da investigação clínica como realizado em grande estudo japonês onde estes foram os sintomas mais relatados em uma análise retrospectiva de 560 casos envolvendo casos-índices e seus familiares (YAMAZAKI et al., 2012).

As manifestações mais frequentes possivelmente relacionadas a TH foram amenorréia nas mulheres, cefaleia e redução do campo visual, com a primeira queixa estando presente em 45% dos casos avaliados do sexo feminino. Redução da libido e infertilidade foram menos frequentes. Sabe-se que estas queixas são muito prevalentes e algumas delas oferecem pouca especificidade para o diagnóstico de TH. A pesquisa de TH nos pacientes com NEM1 tem sido realizada de rotina, uma vez que vários trabalhos vêm mostrando que a expressão da NEM1 varia consideravelmente e mostra diferentes padrões, incluindo o nosso grupo que em estudo prévio notou que TH foi a manifestação inicial mais frequente, acometendo 70% dos casos em avaliação inicial realizada em 2008, assim como trabalho publicado em Carty et al em 1998 mostrou que HPT é a manifestação inicial em apenas 50% dos casos em 34 indivíduos com NEM1, enquanto TH e TEP foram a apresentação inicial em 18 e 32% dos casos, respectivamente (CARTY et al., 1998; GLASCOCK; CARTY, 2002, SOUZA et al, 2015).

6.2 DOS DADOS LABORATORIAIS

Em virtude dos tumores relacionados à presença de NEM1 apresentarem-se mais precocemente que seus equivalentes na forma esporádica, a idade de início de screening deve ser precoce (BRANDI, 2001). No presente trabalho a média de idade da amostra total encontrou-se na quinta década de vida contemplando indivíduos que uma vez portadores da mutação já teriam grande chance de apresentarem alguma manifestação da doença. Estudo japonês conduzido em 1991 com o objetivo de esclarecer a história natural da NEM1 incluindo 106 pacientes com NEM1 entre casos esporádicos e familiares e utilizando critérios clínicos para diagnóstico mostrou que a média de idade ao diagnóstico foi de 41,3 anos nos casos de NEM1 familiar (YOSHIMOTO; SAITO, 1991). A idade média dos pacientes diagnosticados em nosso estudo foi de $46,5 \pm 10,3$ anos, variando de 26 a 62,7 anos. Assim, o atual trabalho não apresentou diferença na idade média ao diagnóstico de NEM1, já que em ambos o diagnóstico foi feito na quinta década de vida, indicando que temos feito pouco progresso para o diagnóstico mais precoce de NEM1 quando utilizamos critérios clínicos e bioquímicos.

Estudo japonês citado anteriormente avaliou os sinais e/ou sintomas mais frequentes das manifestações clássicas da NEM1 e obteve como resultado que a

manifestação clínica inicial mais prevalente foi HPT (32%) e os principais sintomas dos TH foram acromegalia e gigantismo (37%), prolactinoma (20%), doença de Cushing (10%) e distúrbios visuais devido à sintomas compressivos do tumor (20%). As manifestações clínicas do HPT foram, principalmente, hipercalcemia assintomática (41%), nefrolitíase (42%) e osteíte fibrosa cística (5%) enquanto nos pacientes com TEP, as principais manifestações foram SZE (52%) e sintomas hipoglicêmicos (42%) (YOSHIMOTO; SAITO, 1991). Esse estudo difere da grande maioria do que diz respeito especialmente a prevalência prolactinoma, já que este costuma ser o TH mais frequente, enquanto a prevalência de acromegalia tem sido próxima de zero nas grandes famílias (BURGESS et al., 1996; LOURENCO et al., 2008).

O HPT foi a manifestação bioquímica mais frequente nos indivíduos submetidos à screening, o que está de acordo com a literatura que mostra ser esta a manifestação mais precoce e comum da NEM1 (BRANDI et al, 2001). Apesar de alguns pacientes apresentarem níveis de 25-hidroxivitamina D baixa (que é uma das causas para elevação do PTH), estes apresentaram cálcio total e ionizado aumentado ou no limite superior do normal, o que afasta a possibilidade de insuficiência/deficiência de 25-hidroxivitamina D como causa do aumento do PTH. Adicionalmente, a causa mais provável de concentrações baixas de 25-hidroxivitamina D no HPT é o aumento na taxa de conversão de 25-hidroxivitamina D a 1,25-dihidroxivitamina D induzido pelo aumento do PTH (BOLLERSLEV et al, 2011).

No presente estudo foram diagnosticados TEP funcionantes (01 gastrinoma e 01 insulinooma), os dois apresentavam sin

tomatologia clínica clássica de cada síndrome e confirmação bioquímica, embora ainda sem análise de imagem no momento da avaliação inicial. Recentes estudos mostram que a penetrância de TEP/NEM1 pode ser muito alta, alcançando até 80-90% dos casos aos 60 anos de idade, similar ao HPT, porém este é usualmente a manifestação clínica mais frequente e precoce (TONELLI et al., 2012). Entretanto, a maior parte dos TEP/NEM1 representa TEP não-funcionantes, os quais não foram objeto de nosso estudo, devido à ampla implementação de programas de screening que incluem exames de imagem de maior sensibilidade nos portadores de NEM1 (TRIPONEZ et al, 2006). Os sintomas associados aos TEP, especialmente os não-funcionantes que são os mais comuns, são pouco específicos, além dos

exames bioquímicos disponíveis apresentarem baixa sensibilidade e especificidade como polipeptídeo pancreático, Cromogranina A, enolase neurônio-específica e estando também associados a custos elevados para serem empregados em programas de screening. Assim, nos casos TEP-NF, torna-se essencial a investigação através de estudo radiológico como é preconizado pelo guideline e acompanhamento para portadores de NEM1 (THAKKER et al., 2012). Esses dados podem justificar a baixa prevalência de TEP diagnosticados em nosso trabalho.

Houve alta suspeição de TH através da análise laboratorial em 5/27 pacientes com hiperprolactinemia na vigência de NEM1 familiar. Dessa forma mais de 20% dos pacientes avaliados tem suspeita diagnóstica de TH funcional, especificamente prolactinoma ou, eventualmente, tumor não-funcionante com efeito compressivo na haste hipofisária causando hiperprolactinemia. Dentre os pacientes com diagnóstico de NEM1 na amostra a prevalência de TH foi de 42,8% (5/14). Estudo brasileiro que contempla a quinta maior família com NEM1 descrita na literatura mostrou que quando pacientes carreadores sintomáticos da mutação eram submetidos a análise hormonal para TH e RNM de hipófise resultou no diagnóstico de TH em 52% (12/23) dos casos, com 58,3%(7/12) destes sendo prolactinoma (LOURENCO et al., 2008). A maioria de outras grandes famílias mostrou um padrão similar como relatado na família da *Tasmânia* onde não houve relato de qualquer caso de acromegalia (BURGESS et al., 1996). Uma variante bastante típica conhecida com NEM1_{Burin} que é uma das grandes famílias já relatadas mostrou acometimento por TH em 34% dos pacientes, taxa considerada alta, sendo 29,6% destes prolactinomas e baixa penetrância de gastrinomas (HAO et al., 2004).

Yamazaki et al. em 2012 realizou investigação através de dados clínicos mostrando que os sintomas iniciais relacionados à presença dos principais tumores relacionados à NEM1 apareceram na quarta década de vida em 50% dos pacientes (YAMAZAKI et al., 2012). Grande trabalho brasileiro avaliando 3 famílias com NEM1 aparentemente não relacionadas demonstrou que a idade média ao diagnóstico de HPT foi de 40,68 anos, embora o primeiro episódio de cálculo renal ocorreu em uma média de idade de 23,14 anos (LOURENCO et al., 2008).

HPT foi a manifestação mais frequente da NEM1 no atual estudo e houve uma concordância considerada moderada entre os sinais e/ou sintomas para pesquisa de HPT e sua avaliação bioquímica, enquanto que a correlação entre tais dados para TEP e TH foi considerada fraca. Estudo realizado em 2012 por consórcio

japoneses mostrou que mesmo a pesquisa de sintomas típicos (doença ulcerosa péptica, nefrolitíase, hipoglicemia, perda/fratura óssea e amenorréia) em familiares de risco de pacientes com NEM1 (forma familiar) mostrou um retardo substancial no diagnóstico de tumores relacionados à síndrome assim como no diagnóstico de NEM1 (YAMAZAKI et al., 2012).

Não foi observada diferença entre as concentrações plasmáticas de glicemia quando comparado o grupo de indivíduos com diagnóstico de NEM1 por método clínico e/ou bioquímico (14/27) e o grupo sem critério diagnóstico. Deve-se lembrar que o grupo considerado controle (pacientes sem diagnóstico clínico ou bioquímico de NEM1) não possui diagnóstico genético, podendo ser um portador assintomático da síndrome e este é o padrão-ouro para diagnóstico de NEM1. A NEM1 é uma síndrome associada a um aumento no risco de morte por doenças cardiovasculares (DCV). O diabetes e os estados pré-diabéticos são fatores de risco para um aumento na mortalidade cardiovascular. Alguns trabalhos têm mostrado que diabetes e glicemia de jejum alterada são significativamente mais comuns em NEM1 quando comparados à indivíduos-controle, porém há controvérsia se este aumento na prevalência é devido às patologias relacionadas, especialmente hiperparatireoidismo e hipergastrinemia (MCCALLUM; PARAMESWARAN; BURGESS, 2006; VAN WIJK et al., 2012). Além disso, outros fatores de risco para diabetes e DCV necessitam ser avaliados nesses pacientes.

O cálcio sérico circula sob duas formas principais: o cálcio ionizado (que exerce a ação biológica) e o cálcio ligado a proteínas e complexado. O primeiro corresponde, em circunstâncias normais, a 52% do total e o segundo a 48%. É evidente que qualquer alteração do nível de proteínas séricas, em especial da albumina, leva à alteração do conteúdo total de cálcio no soro, sem que isso implique numa alteração da fração ionizada. Por outro lado, o cálcio ionizado seja influenciado pelas condições de equilíbrio acidobásico. Em vista disso, em uma série de circunstâncias clínicas, a dosagem de cálcio total não fornece informação fidedigna quanto à calcemia funcional enquanto o cálcio ionizado sofre influência especialmente das condições de coleta (JULIANO et al, 2004). Diversas equações foram desenvolvidas para a correção dos valores do cálcio total no que se refere às alterações do conteúdo protéico, sendo a mais usada a proposta por McLean e Hastings (1935). Nas condições de coleta e processamento para dosagem sérica de cálcio total e cálcio ionizado notamos que não houve diferença estatisticamente

significativa entre os métodos, porém esperaríamos uma relação próxima a 1 para validar ambos os métodos como tendo uma correlação ideal.

Uma limitação do atual estudo reside no fato de não se dispor em nosso meio de laboratório acreditado para análise da mutação do gene *MEN1*, que deveria ser oferecido aos casos-índices com NEM1 e seus parentes de primeiro grau (BRANDI et al, 2001; THAKKER et al, 2012). Sabe-se que o diagnóstico de NEM1 baseado nestes critérios utilizados no atual estudo pode ser confundido pela presença de fenocópias, constituindo uma importante limitação para nossa pesquisa (TURNER et al, 2010).

Entretanto, dados genealógicos coletados através de relatos e documentos oficiais das famílias oriundas desta região, assim como análise genética podem permitir que se defina um ancestral comum. Uma vez que estes indivíduos tenham uma origem genealógica comum, pode-se estar diante de uma grande família (considerada com mais de 25 membros afetados), o que pode contribuir para melhor caracterização fenotípica da NEM1 (LOURENCO et al., 2008).

7 CONCLUSÕES

Com a atual abordagem foram diagnosticados entre os indivíduos sob risco 51,8% (14/27) de novos casos de NEM1 pelo diagnóstico clínico e bioquímico de pelo menos uma endocrinopatia clássica relacionada à NEM1 e ainda há necessidade de seguimento dos demais pacientes que podem vir a manifestar a síndrome. Tais achados estão de acordo com o padrão de transmissão da doença, onde há uma chance de 50% da prole de um paciente afetado ser portador da mutação germinativa e, conseqüentemente, apresentar a síndrome que é de penetrância elevada (cerca de 100% aos 50 anos de idade).

A aplicabilidade do questionário clínico elaborado em pacientes de alto risco para NEM1 mostrou-se de baixa confiabilidade para o diagnóstico da síndrome uma vez que a relação entre a presença de um sinal e/ou sintoma e a confirmação bioquímica de alguma manifestação clássica da síndrome apresentou baixa concordância, mostrando apenas uma tendência para uma concordância considerada moderada entre os dados clínicos e bioquímicos para o diagnóstico de HPT.

Com relação à fatores ambientais, especificamente relacionados à ocupação, que possam estar contribuindo para um aumento no diagnóstico de NEM1, mais estudos são necessários para avaliar interferentes ambientais, já que esta é uma das hipóteses para o número aumentado de neoplasias na região, não se afastando a hipótese de um gene fundador como causa para o grande número de casos de NEM1 na área em estudo.

8 PERSPECTIVAS FUTURAS

- Implementar um questionário com uma abordagem mais direcionada às manifestações dos principais tumores relacionados à NEM1, de forma a apresentar uma melhor sensibilidade e especificidade para o diagnóstico destes;
- Capacitar profissionais envolvidos no atendimento inicial das principais manifestações da síndrome (como cirurgiões, urologistas, gastroenterologistas, ginecologistas, entre outros) no entendimento e suspeição da NEM1 e encaminhamento adequado para o endocrinologista;
- Analisar a mutação do *MEN1* nos casos-índices de cada família e a partir da mutação identificada fazer a pesquisa da mutação nos familiares sob-risco;
- Pesquisar possível origem comum das famílias estudadas através de investigação genealógica e genética;
- Criar uma equipe multidisciplinar compreendendo vários especialistas envolvidos no cuidado, diagnóstico e tratamento dos pacientes com NEM1 e seus familiares;
- Estudar possíveis interferentes ambientais relacionados à indução de neoplasia na região estudada.

REFERÊNCIAS

- ASGHARIAN, B. et al. Cutaneous tumors in patients with multiple endocrine neoplasm type 1 (MEN1) and gastrinomas: prospective study of frequency and development of criteria with high sensitivity and specificity for MEN1. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 89, n. 11, p. 5328-36, Nov 2004.
- BASSETT, J. H. et al. Characterization of mutations in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. **Am J Hum Genet**, v. 62, n. 2, p. 232-44, Feb 1998.
- BECKERS, A. et al. The treatment of sporadic versus MEN1-related pituitary adenomas. **J Intern Med**, v. 253, n. 6, p. 599-605, Jun 2003.
- BERGMAN, L. et al. Identification of somatic mutations of the MEN1 gene in sporadic endocrine tumours. **Br J Cancer**, v. 83, n. 8, p. 1003-8, Oct 2000.
- BERNA, M. J. et al. A prospective study of gastric carcinoids and enterochromaffin-like cell changes in multiple endocrine neoplasia type 1 and Zollinger-Ellison syndrome: identification of risk factors. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 93, n. 5, p. 1582-91, May 2008.
- BILEZIKIAN, J. P. Primary Hyperparathyroidism. In: DE GROOT, L. J.; BECK-PECCOZ, P., *et al* (Ed.). **Endotext**. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc., 2000.
- BOLLERSLEV, J. et al. Current evidence for recommendation of surgery, medical treatment and vitamin D repletion in mild primary hyperparathyroidism. **Eur J Intern Med**, 165:851-864, 2011.
- BRANDI, M. L. et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 86, n. 12, p. 5658-71, Dec 2001.
- BROWN, M. A.; SOLOMON, E. Studies on inherited cancers: outcomes and challenges of 25 years. **Trends Genet**, v. 13, n. 5, p. 202-6, May 1997.
- BURGESS, J. R.; GILES, N.; SHEPHERD, J. J. Malignant thymic carcinoid is not prevented by transcervical thymectomy in multiple endocrine neoplasia type 1. **Clin Endocrinol (Oxf)**, v. 55, n. 5, p. 689-93, Nov 2001.
- BURGESS, J. R. et al. Prolactinomas in a large kindred with multiple endocrine neoplasia type 1: clinical features and inheritance pattern. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 81, n. 5, p. 1841-5, May 1996.
- CALENDER, A.; CADIOT, G.; MIGNON, M. [Multiple endocrine neoplasia type 1: genetic and clinical aspects]. **Gastroenterol Clin Biol**, v. 25, n. 4 Suppl, p. B38-48, Apr 2001.
- CARROLL, R. W. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). **Asia Pac J Clin Oncol**, v. 9, n. 4, p. 297-309, Dec 2013.

CARTY, S. E. et al. The variable penetrance and spectrum of manifestations of multiple endocrine neoplasia type 1. **Surgery**, v. 124, n. 6, p. 1106-13; discussion 1113-4, Dec 1998.

CAVACO, B. M. et al. Mutational analysis of Portuguese families with multiple endocrine neoplasia type 1 reveals large germline deletions. **Clinical Endocrinology**, v. 56, n. 4, p. 465-473, 2002.

CHANDRASEKHARAPPA, S. C. Positional Cloning of the Gene for Multiple Endocrine Neoplasia–Type 1. **SCIENCE**, v. 276, 1997.

DARLING, T. N. et al. Multiple facial angiofibromas and collagenomas in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. **Arch Dermatol**, v. 133, n. 7, p. 853-7, Jul 1997.

DEMEURE, M. J. et al. Insulinomas associated with multiple endocrine neoplasia type I: the need for a different surgical approach. **Surgery**, v. 110, n. 6, p. 998-1004; discussion 1004-5, Dec 1991.

DOHERTY, G. M. Multiple endocrine neoplasia type 1: duodenopancreatic tumors. **Surg Oncol**, v. 12, n. 2, p. 135-43, Aug 2003.

DOHERTY, G. M. et al. Lethality of multiple endocrine neoplasia type I. **World J Surg**, v. 22, n. 6, p. 581-6; discussion 586-7, Jun 1998.

ELLER-VAINICHER, C. et al. Sporadic and MEN1-related primary hyperparathyroidism: differences in clinical expression and severity. **J Bone Miner Res**, v. 24, n. 8, p. 1404-10, Aug 2009.

GLASCOCK, M. J.; CARTY, S. E. Multiple endocrine neoplasia type 1: fresh perspective on clinical features and penetrance. **Surg Oncol**, v. 11, n. 3, p. 143-50, Nov 2002.

GOUDET, P. et al. Risk factors and causes of death in MEN1 disease. A GTE (Groupe d'Etude des Tumeurs Endocrines) cohort study among 758 patients. **World J Surg**, v. 34, n. 2, p. 249-55, Feb 2010.

HAUSMAN, M. S., JR. et al. The surgical management of MEN-1 pancreatoduodenal neuroendocrine disease. **Surgery**, v. 136, n. 6, p. 1205-11, Dec 2004.

HOFF, A. O. H. O. M. Neoplasia Endócrina Múltipla Tipo 1: Diagnóstico Clínico, Laboratorial e Molecular e Tratamento das Doenças Associadas. 2005.

IMAMURA, M. Recent standardization of treatment strategy for pancreatic neuroendocrine tumors. **World J Gastroenterol**, v. 16, n. 36, p. 4519-25, Sep 28 2010.

ISHIDA, E. et al. Attenuated expression of menin and p27(kip1) in an aggressive case of multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) associated with an atypical prolactinoma and a malignant pancreatic endocrine tumor. **Endocrin. J.**, 58, 287-296, 2011.

JULIANO, Y. et al. Cálcio ionizado no soro: estimativa do intervalo de referência e condições de coleta. **J Bras Patol Med Lab**, v. 40, n. 2, p. 85-9, abril 2001.

KARGES, W. et al. Concepts for screening and diagnostic follow-up in multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). **Exp Clin Endocrinol Diabetes**, v. 108, n. 5, p. 334-40, 2000.

KNUDSON, A. G. Hereditary cancer: two hits revisited. **J Cancer Res Clin Oncol**, v. 122, n. 3, p. 135-40, 1996.

KOUVARAKI, M. A. et al. Management of pancreatic endocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1. **World J Surg**, v. 30, n. 5, p. 643-53, May 2006.

LEMMENS, I. et al. Identification of the multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) gene. The European Consortium on MEN1. **Hum Mol Genet**, v. 6, n. 7, p. 1177-83, Jul 1997.

LIPS, C. J.; DREIJERINK, K. M.; HOPPENER, J. W. Variable clinical expression in patients with a germline MEN1 disease gene mutation: clues to a genotype-phenotype correlation. **Clinics (Sao Paulo)**, v. 67 Suppl 1, p. 49-56, 2012.

LIPS, C. J.; DREIJERINK, K. M.; HÖPPENER, J. W. Variable clinical expression in patients with a germline MEN1 disease gene mutation: clues to a genotype-phenotype correlation. **Clinics**, v. 67, n. S1, p. 49-56, 2012.

LOSA, M. et al. Surgical treatment of prolactin-secreting pituitary adenomas: early results and long-term outcome. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 87, n. 7, p. 3180-6, Jul 2002.

LOURENCO, D. M., JR. et al. Early-onset, progressive, frequent, extensive, and severe bone mineral and renal complications in multiple endocrine neoplasia type 1-associated primary hyperparathyroidism. **J Bone Miner Res**, v. 25, n. 11, p. 2382-91, Nov 2010.

LOURENCO, D. M., JR. et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 in Brazil: MEN1 founding mutation, clinical features, and bone mineral density profile. **Eur J Endocrinol**, v. 159, n. 3, p. 259-74, Sep 2008.

MCLEAN, F.C.; HASTINGS, A.B. The state of calcium in the fluids of the body I: the conditions affecting the ionization of calcium. **J Biol Chem**, v. 108, p. 285-322, 1935.

MARX, S. et al. Multiple endocrine neoplasia type 1: clinical and genetic topics. **Ann Intern Med**, v. 129, n. 6, p. 484-94, Sep 15 1998.

MARX S., M. S. A. M. S. M. C.; DOPPMAN, J. L. C. F. S. L. L. A. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1: Clinical and Genetic Topics. 1998.

MARX, S. J. Molecular genetics of multiple endocrine neoplasia types 1 and 2. **Nat Rev Cancer**, v. 5, n. 5, p. 367-375, 05//print 2005.

MARX, S. J. et al. Multiple endocrine neoplasia type 1: clinical and genetic features of the hereditary endocrine neoplasias. **Recent Prog Horm Res**, v. 54, p. 397-438; discussion 438-9, 1999.

MCCALLUM, R. W.; PARAMESWARAN, V.; BURGESS, J. R. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN 1) is associated with an increased prevalence of diabetes mellitus and impaired fasting glucose. **Clin Endocrinol (Oxf)**, v. 65, n. 2, p. 163-8, Aug 2006.

MCLEAN, A. Endoscopic ultrasound in the detection of pancreatic islet cell tumours. **Cancer Imaging**, v. 4, n. 2, p. 84-91, 2004.

NORTON, J. A.; JENSEN, R. T. Current surgical management of Zollinger-Ellison syndrome (ZES) in patients without multiple endocrine neoplasia-type 1 (MEN1). **Surg Oncol**, v. 12, n. 2, p. 145-51, Aug 2003.

NORTON, J. A. et al. Prospective study of surgery for primary hyperparathyroidism (HPT) in multiple endocrine neoplasia-type 1 and Zollinger-Ellison syndrome: long-term outcome of a more virulent form of HPT. **Ann Surg**, v. 247, n. 3, p. 501-10, Mar 2008.

O'RIORDAIN, D. S. et al. Surgical management of insulinoma associated with multiple endocrine neoplasia type I. **World J Surg**, v. 18, n. 4, p. 488-93; discussion 493-4, Jul-Aug 1994.

PIECHA, G.; CHUDEK, J.; WIECEK, A. Primary hyperparathyroidism in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. **Int J Endocrinol**, v. 2010, p. 928383, 2010.

PIPELEERS-MARICHAL, M. et al. Gastrinomas in the duodenum of patients with multiple endocrine neoplasia type 1 and the Zollinger-Ellison syndrome. **N Engl J Med**, v. 322, n. 11, p. 723-7, Mar 15 1990.

RIGOTTO, R. M. et al. Trends of chronic health effects associated to pesticide use in fruit farming regions in the state of Ceara, Brazil. **Rev Bras Epidemiol**, v. 16, n. 3, p. 763-73, Sep 2013.

SCHEITHAUER, B. W. et al. Pituitary adenomas of the multiple endocrine neoplasia type I syndrome. **Semin Diagn Pathol**, v. 4, n. 3, p. 205-11, Aug 1987.

SILVERBERG, S. J.; BILEZIKIAN, J. P. The diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism. **Nat Clin Pract End Met**, v. 2, n. 9, p. 494-503, 09//print 2006.

- SKOGSEID, B. et al. Surgery for asymptomatic pancreatic lesion in multiple endocrine neoplasia type I. **World J Surg**, v. 20, n. 7, p. 872-6; discussion 877, Sep 1996.
- SOUBERBIELLE, J. C. et al. Vitamin D and primary hyperparathyroidism (PHPT). **Ann Endocrinol (Paris)**, v. 73, n. 3, p. 165-9, Jun 2012.
- SOUZA, M.R. et al. Multiple endocrine neoplasia type 1: what has changed after 6 years screening new cases. **Archives of Endocrinology and Metabolism**, v.59, supp.1, p. 82, May 2015.
- SYRO, L. V. et al. Pituitary tumors in patients with MEN1 syndrome. **Clinics**, v. 67, n. S1, p. 43-48, 2012.
- TEH, B. T. et al. Mutation analysis of the MEN1 gene in multiple endocrine neoplasia type 1, familial acromegaly and familial isolated hyperparathyroidism. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 83, n. 8, p. 2621-6, Aug 1998.
- THAKKER, R. V. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) and type 4 (MEN4). **Mol Cell Endocrinol**, v. 386, n. 1-2, p. 2-15, Apr 5 2014.
- THAKKER, R. V. Multiple endocrine neoplasia type 1. **Indian J Endocrinol Metab**, v. 16, n. Suppl 2, p. S272-4, Dec 2012.
- THAKKER, R. V. et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). **J Clin Endocrinol Metab**, v. 97, n. 9, p. 2990-3011, Sep 2012.
- THAKKER, R. V. et al. Association of somatotrophinomas with loss of alleles on chromosome 11 and with gsp mutations. **J Clin Invest**, v. 91, n. 6, p. 2815-21, Jun 1993.
- THOMAS-MARQUES, L. et al. Prospective endoscopic ultrasonographic evaluation of the frequency of nonfunctioning pancreaticoduodenal endocrine tumors in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. **Am J Gastroenterol**, v. 101, n. 2, p. 266-73, Feb 2006.
- THOMPSON, N. W. Management of pancreatic endocrine tumors in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. **Surg Oncol Clin N Am**, v. 7, n. 4, p. 881-91, Oct 1998.
- TONELLI, F. et al. Surgical approach in patients with hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 1: total versus partial parathyroidectomy. **Clinics (Sao Paulo)**, v. 67 Suppl 1, p. 155-60, 2012.
- TONELLI, F. et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1. **Cancers (Basel)**, v. 4, n. 2, p. 504-22, 2012.
- TRIPONEZ, F. et al. Epidemiology data on 108 MEN 1 patients from the GTE with isolated nonfunctioning tumors of the pancreas. **Ann Surg**, v. 243, n. 2, p. 265-72, Feb 2006.

TROUILLAS, J. et al. Pituitary Tumors and Hyperplasia in Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 Syndrome (MEN1): A Case-Control Study in a Series of 77 Patients Versus 2509 Non-MEN1 Patients. **The American Journal of Surgical Pathology**, v. 32, n. 4, p. 534-543, 2008.

TSUKADA, T.; NAGAMURA, Y.; OHKURA, N. MEN1 gene and its mutations: basic and clinical implications. **Cancer Sci**, v. 100, n. 2, p. 209-15, Feb 2009.

TURNER, JJ; CHRISTIE, PT; PEARCE, SH; TURNPENNY, PD; THAKKER, RV. Diagnostic challenges due to phenocopies: lessons from Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1). **Hum Mutat.**, 31(1):E1089-101, Jan 2010.

VAN WIJK, J. P. et al. Increased prevalence of impaired fasting glucose in MEN1 gene mutation carriers. **Clin Endocrinol (Oxf)**, v. 76, n. 1, p. 67-71, Jan 2012.

VERGES, B. et al. Pituitary disease in MEN type 1 (MEN1): data from the France-Belgium MEN1 multicenter study. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 87, n. 2, p. 457-65, Feb 2002.

Vieira, J. G. H. Diagnostico laboratorial e monitoramento das doencas osteometabolicas. **J Bras Patol Med Lab**, v. 43, n. 2, p. 75-82, abril 2007.

VIDAL, A. et al. Cutaneous lesions associated to multiple endocrine neoplasia syndrome type 1. **J Eur Acad Dermatol Venereol**, v. 22, n. 7, p. 835-8, Jul 2008.

WALDMANN, J. et al. Screening of patients with multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN-1): a critical analysis of its value. **World J Surg**, v. 33, n. 6, p. 1208-18, Jun 2009.

WILD, D. et al. DOTA-NOC, a high-affinity ligand of somatostatin receptor subtypes 2, 3 and 5 for labelling with various radiometals. **Eur J Nucl Med Mol Imaging**, v. 30, n. 10, p. 1338-47, Oct 2003.

YAMAZAKI, M. et al. Delay in the diagnosis of multiple endocrine neoplasia type 1: typical symptoms are frequently overlooked. **Endocr J**, v. 59, n. 9, p. 797-807, Sep 30 2012.

YOSHIMOTO, K.; SAITO, S. [Clinical characteristics in multiple endocrine neoplasia type 1 in Japan: a review of 106 patients]. **Nihon Naibunpi Gakkai Zasshi**, v. 67, n. 7, p. 764-74, Jul 20 1991.

APÊNDICES

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
PORTADORES DE NEM1

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PORTADORES DE
NEM1**

Versão 3.0 de 12.08.2014

**IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE COM DIAGNÓSTICO DE NEOPLASIA
ENDÓCRINA MÚLTIPLA TIPO 1**

Nome: _____
 _____ Idade _____ Data de Nascimento ____/____/____ Sexo () M ()
 F
 Naturalidade: _____
 Procedência _____
 Endereço _____

 Telefones: _____ Profissão _____
 Cor _____ Escolaridade _____

DADOS SOBRE A PESQUISA:

**Título: “CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA, GEOGRÁFICA E GENEALÓGICA DE
PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE NEOPLASIA ENDÓCRINA MÚLTIPLA
TIPO 1”**

Pesquisadores:

- **Michele Renata de Souza**, Médica Endocrinologista formada pelo Serviço de Endocrinologia e Diabetes (SED) do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) - Universidade Federal do Ceará. Especialista titulada pela Sociedade Brasileira de

Endocrinologia e Metabologia (SBEM). Mestranda em Farmacologia pela Universidade Federal do Ceará.

-Ana Rosa Pinto Quidute, Médica Endocrinologista assistente do SED, coordenadora do ambulatório de neuroendocrinologia do SED, Mestre em Ciências Médicas pela Universidade de São Paulo. Especialista Titulada pela SBEM.

-Daniel Pascoalino Pinheiro, Biólogo formado pela Universidade Estadual do Ceará. Doutourando em Farmacologia pela Universidade Federal do Ceará.

Nós pesquisadores estamos realizando um estudo que tem por objetivos:

- Analisar as características da sua doença como: os sintomas e sinais mais frequentes, a idade de início destes, local de origem da família, pesquisar outros membros da família acometidos com a mesma doença.
- Diagnosticar precocemente novos casos em seus familiares.
- Acompanhar regularmente os pacientes com diagnóstico de Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 1 conforme protocolo de seguimento clínico proposto tendo como base as recomendações científicas atuais.

ESCLARECIMENTOS AO PACIENTE SOBRE A PESQUISA

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa que tem como objetivo principal acompanhar a intervalos regulares todos os pacientes com diagnóstico de Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 1 (NEM1) com a realização de exames clínicos(que consiste em colher informações sobre suas queixas, sintomas que você possa ter, suas doenças já existentes e os tratamentos realizados, assim como a realização de exame físico), laboratoriais e de imagem disponíveis para identificação, acompanhamento e tratamento das principais manifestações encontradas nos portadores de NEM1 segundo recomenda o Consenso (orientação para conduta médica baseada na opinião de especialistas no assunto) para diagnóstico e tratamento de NEM1(2012), assim como demais evidências científicas atuais. E convidar os seus familiares com risco para NEM1 para uma entrevista e uma avaliação médica, visando o diagnóstico precoce.

Você portador de NEM1 após ser esclarecido(a) e caso concorde em participar, será preenchido durante entrevista e avaliação médica em ambulatório um protocolo com dados pessoais de identificação (nome, data de nascimento,

nome dos seus pais, local onde nasceu, onde você mora e com o quê trabalha), assim como dados relacionados à sua doença (presença de sinais e sintomas – o que você está sentindo e alterações relacionadas à sua doença; tempo de diagnóstico – há quanto tempo sua doença foi descoberta; relato de outras doenças endócrinas ou não-endócrinas das quais você é portador; resultados de exames laboratoriais e de imagem por você realizados; detalhamento de todos os medicamentos em uso, relato de tratamentos como cirurgias anteriores, quimioterapia, radioterapia ou outros) e história familiar onde conste os parentes de primeiro grau (pais, irmãos e filhos) e demais familiares com sintomas típicos da doença. O seu exame médico será realizado conforme rotina que consta de: aferição de peso, altura, temperatura, pressão arterial, exame da pele, ausculta do coração e pulmão, palpação do abdômen, palpação de pulsos arteriais, palpação do pescoço e o que for encontrado de alterado após a realização do seu exame médico poderão ser inseridos na pesquisa. A revisão do seu prontuário, quando disponível, será realizada para fins do estudo. Os exames solicitados durante os acompanhamentos ambulatoriais fazem parte da rotina indicada para NEM1, não sendo experimentais em nenhum aspecto. Não serão solicitados exames extras.

O benefício de tal estudo encontra-se na realização sistemática de todos os procedimentos necessários e disponíveis para o acompanhamento dessa síndrome de apresentação ampla e o diagnóstico precoce dos familiares que possam desenvolver a doença. Os resultados desta pesquisa não mudarão o acompanhamento do seu caso.

Os dados coletados durante a pesquisa serão utilizados somente para fins deste estudo. Seus dados clínicos e resultados obtidos com este projeto serão publicados em revistas científicas e apresentados em congressos e reuniões científicas, sendo mantido sigilo quanto a sua identidade. A qualquer momento você poderá ter acesso aos resultados encontrados na pesquisa.

Suas dúvidas quanto a sua doença e a pesquisa serão respondidas. Caso você não queira participar ou queira desistir durante a pesquisa, não haverá nenhum problema e o seu acompanhamento e tratamento continuará da mesma forma, no nosso serviço, sem prejuízo ao seu cuidado. Você não terá nenhum gasto financeiro, bem como não será remunerado(a) de nenhuma forma, tendo garantido o sigilo dos dados pessoais utilizados.

CONTATOS DOS RESPONSÁVEIS PELA PESQUISA

- Dra. Michele Renata de Souza (Pesquisadora) CRM 8524/ Telefone: (85) 8877-4497.

- Dr. Ana Rosa Pinto Quidute (Pesquisadora) CRM 7116- Universidade Federal do Ceará / Serviço de Endocrinologia e Diabetes do Hospital Universitário Walter Cantídio / Telefone: (85) 3366-8165.

Em caso de dúvida ou alguma consideração sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal do Ceará – Rua Coronel Nunes de Melo 1127, Rodolfo Teófilo; fone: 3366-8338 – E-mail: comepe@ufc.br

CONSENTIMENTO APÓS ESCLARECIMENTO

Declaro que li o termo de consentimento livre e esclarecido e fui esclarecido(a) pelos pesquisadores, e que tive oportunidade de tirar minhas dúvidas quanto aos procedimentos e tudo que me foi explicado, e que concordo em participar da pesquisa conforme descrita acima e autorizo a realização de pesquisa clínica.

Assinatura do paciente ou seu representante legal (se aplicável)

Data _____

Assinatura da testemunha (se aplicável)#

Data _____

#Nos casos de pacientes não alfabetizados, semi-alfabetizados ou portadores de deficiência auditiva e ou visual.

Assinatura do responsável pela aplicação do TCLE

Data _____

APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
VOLUNTÁRIOS COM RISCO DE NEM1

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO VOLUNTÁRIOS COM
RISCO DE NEM1**

Versão 3.0 de 12.08.2014

**IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE COM RISCO DE NEOPLASIA ENDÓCRINA
MÚLTIPLA TIPO 1**

Nome: _____

Idade _____ Data de Nascimento ____/____/____ Sexo () M () F

Naturalidade: _____ Procedência _____

Endereço _____

Telefones: _____ Profissão _____

Cor _____ Escolaridade _____

DADOS SOBRE A PESQUISA:

**Título: “CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA, GEOGRÁFICA E GENEALÓGICA DE
PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE NEOPLASIA ENDÓCRINA MÚLTIPLA TIPO
1”**

Pesquisadores:

-Michele Renata de Souza, Médica Endocrinologista formada pelo Serviço de Endocrinologia e Diabetes (SED) do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) - Universidade Federal do Ceará (UFC). Especialista titulada pela Sociedade

Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM).Mestranda em Farmacologia pela Universidade Federal do Ceará.

-Ana Rosa Pinto Quidute,Médica Endocrinologista assistente do SED, coordenadora do ambulatório de neuroendocrinologia do SED, Mestre em Ciências Médicas pela Universidade de São Paulo. Especialista Titulada pela SBEM.

-Daniel PascoalinoPinheiro, Biólogo formado pela Universidade Estadual do Ceará.Doutorando em Farmacologia pela Universidade Federal do Ceará.

Nós pesquisadores estamos realizando um estudo que tem por objetivos:

-Analisar as características da doença em investigação que você pode ser portador como: os sintomas e sinais mais frequentes, a idade de início desta, local de origem da família, pesquisar outros membros da família acometidos com a mesma doença.

-Diagnosticar precocemente novos casos em seus familiares.

Acompanhar regularmente os pacientes com diagnóstico de Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 1 conforme protocolo de seguimento clínico proposto tendo como base as recomendações científicas atuais.

ESCLARECIMENTOS AO PACIENTE SOBRE A PESQUISA

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa que tem como objetivo principal acompanhar a intervalos regulares todos os pacientes com diagnóstico de Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 1(NEM1)e investigar a presença desta doença em parentes de pacientes com NEM1 com risco. Os pacientes com NEM1 realizarão exames clínicos (que consiste em colher informações sobre suas queixas, sintomas que você possa ter, suas doenças já existentes e os tratamentos realizados, assim como a realização de exame físico), laboratoriais e de imagem disponíveis para identificação, acompanhamento e tratamento das principais manifestações encontradas nos portadores de NEM1 segundo recomenda o Consenso (orientação para conduta médica baseada na opinião de especialistas no assunto)para diagnóstico e tratamento de NEM1(2012), assim como demais evidências científicas atuais.

Você com risco de NEM1, após ser esclarecido(a) e caso concorde em participar, responderá algumas perguntas durante entrevista que terá cerca de 20

minutos de duração realizada na sua cidade de origem ou no ambulatório de endocrinologia do Hospital Universitário Walter Cantídio (o local a ser realizado dependerá da sua disponibilidade). As perguntas são relacionadas a sua identificação (nome, data de nascimento, nome dos seus pais, local onde nasceu, onde você mora e com o quê trabalha) e presença de sinais e/ou sintomas relacionados aos principais tumores dessa síndrome.

Em seguida serão realizados exames de sangue para sabermos se estão normais as quantidades de cálcio total, fósforo, paratormônio (PTH—que é um hormônio produzido por quatro glândulas chamadas paratireoides localizadas ao lado da glândula tireoide que se encontra na frente do seu pescoço), creatinina, vitamina D, açúcar no sangue, bem como outras substâncias que estão presentes no sangue de todos nós como insulina, gastrina, prolactina, IGF-1, TSH, T4-livre. Se por acaso for detectada alguma alteração em algum desses exames um dos médicos lhe encaminhará para o ambulatório de endocrinologia do Hospital Universitário Walter Cantídio.

Para realização desses exames será necessária a retirada de mais ou menos 20mL de sangue de uma veia superficial do seu braço. Esse procedimento será realizado por pessoal treinado, que tem experiência em fazer isso. Poderá, raramente, ser necessário furar mais de uma vez para achar uma veia boa. O material utilizado para tal procedimento é todo descartável, não havendo perigo de transmissão de doenças, podendo ser observado apenas dor local por conta da agulha e as vezes o aparecimento de uma mancha roxa no dia seguinte no braço, que desaparecerá em 2 a 3 semanas espontaneamente, sem maiores consequências.

O benefício de tal estudo encontra-se na identificação mais cedo dessa doença em parentes com risco de vir a ter no futuro e a realização de forma uniformizada de todos os procedimentos necessários e disponíveis para o acompanhamento desta patologia de apresentação ampla. Os resultados desta pesquisa não mudarão o acompanhamento do seu caso junto ao seu médico assistente.

Os dados coletados durante a pesquisa serão utilizados somente para fins deste estudo. Suas informações e resultados de exames obtidos com este projeto serão publicados em revistas científicas e apresentados em congressos e

reuniões científicas, sendo mantido sigilo quanto a sua identidade. A qualquer momento você poderá ter acesso aos resultados encontrados na pesquisa.

Suas dúvidas quanto a esta doença e a pesquisa serão respondidas. Caso você não queira participar ou queira desistir durante a pesquisa, não haverá nenhum problema e o seu acompanhamento continuará da mesma forma, sem prejuízo ao seu cuidado. Você não terá nenhum gasto financeiro com essa pesquisa, bem como não receberá nenhuma forma de remuneração, tendo garantido o sigilo dos dados pessoais utilizados.

CONTATOS DOS RESPONSÁVEIS PELA PESQUISA

-Dra. Michele Renata de Souza (Pesquisadora) CRM 8524/ Telefone: (85) 8877-4497.

-Dr. Ana Rosa Pinto Quidute (Pesquisadora) CRM 7116-Universidade Federal do Ceará / Serviço de Endocrinologia e Diabetes do Hospital Universitário Walter Cantídio / Telefone: (85) 3366-8165.

Em caso de dúvida ou alguma consideração sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal do Ceará – Rua Coronel Nunes de Melo 1127, Rodolfo Teófilo; fone: 33668344 – E-mail: comepe@ufc.br

CONSENTIMENTO APÓS ESCLARECIMENTO

Declaro que li o termo de consentimento livre e esclarecido e fui esclarecido(a) pelos pesquisadores, e que tive oportunidade de tirar minhas dúvidas quanto aos procedimentos e tudo que me foi explicado, e que concordo em participar da pesquisa conforme descrita acima e autorizo a realização de pesquisa clínica.

Assinatura do paciente ou seu representante legal (se aplicável)

Data _____

Assinatura da testemunha (se aplicável)#

Data _____

#Nos casos de pacientes não alfabetizados, semi-alfabetizados ou portadores de deficiência auditiva e ou visual.

Assinatura do responsável pela aplicação do TCLE

Data _____

APÊNDICE C – QUESTIONÁRIO PARA PACIENTES ALTO RISCO NEM1

Número do questionário: _____



Universidade Federal do Ceará

Faculdade de Medicina

Programa de Pós Graduação em Farmacologia

Projeto: XXX

QUESTIONÁRIO PARA PACIENTES ALTO RISCO NEM1

IDENTIFICAÇÃO

NOME: _____

DATA DE NASCIMENTO: ____/____/____

NOME DA MÃE: _____

NOME DO PAI: _____

NATURALIDADE: _____

PROCEDÊNCIA: _____

OCUPAÇÃO (OU OCUPAÇÃO ANTERIOR, SE APOSENTADO): _____

SINAIS E/OU SINTOMAS

DOR DE CABEÇA: ()SIM ()NÃO

ALTERAÇÃO VISUAL (REDUÇÃO DE CAMPO VISUAL): ()SIM ()NÃO

GALACTORRÉIA (SECREÇÃO DE LEITE NAS MAMAS): ()SIM ()NÃO

FALTA DE MENSTRUAÇÃO POR PERÍODO PROLONGADO: ()SIM ()NÃO

REDUÇÃO NA LIBIDO: ()SIM ()NÃO

INFERTILIDADE: ()SIM ()NÃO ()IGNORADO

DOR NO ESTÔMAGO: ()SIM ()NÃO

AZIA (QUEIMAÇÃO RETROESTERNAL): ()SIM ()NÃO

ÚLCERA PÉPTICA (SE FEZ ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA): ()SIM ()NÃO
()IGNORADO

SANGRAMENTO DIGESTIVO ALTO: ()SIM ()NÃO

DIARRÉIA CRÔNICA: ()SIM ()NÃO

DESMAIO: ()SIM ()NÃO

PEDRA NOS RINS: ()SIM ()NÃO

FEZ DENSITOMETRIA ÓSSEA: ()SIM ()NÃO ()IGNORADO

Se sim, tem OSTEOPOROSE: ()SIM ()NÃO ()IGNORADO

FRATURA ÓSSEA POR PEQUENO TRAUMA: ()SIM ()NÃO

AUMENTO DE EXTREMIDADES: ()SIM ()NÃO

APÊNDICE D – IDENTIFICAÇÃO E DADOS EPIDEMIOLÓGICOS DOS
PACIENTES ESTUDADOS

IDENTIFICAÇÃO E DADOS EPIDEMIOLÓGICOS DOS PACIENTES ESTUDADOS

Continua

PACIENTE	FAMÍLIA	NOME	SEXO	IDADE(ANOS)	NATURALIDADE	OCUPAÇÃO
1	F1	SPC	MAS	55,1	JAGUARUANA	VENDEDOR
2	F1	ESP	MAS	25	JAGUARUANA	ESTUDANTE
3	F1	PASP	MAS	25,9	JAGUARUANA	ESTUDANTE
4	F1	RPFS	FEM	60,5	JAGUARUANA	TECELAGEM REDE
5	F1	MGP	FEM	53,9	JAGUARUANA	TECELAGEM REDE
6	F1	ISP	FEM	31	JAGUARUANA	TÉCNICA ENFERMAGEM
7	F1	LPC	MAS	50,3	JAGUARUANA	TECELAGEM REDE
8	F1	JPS	MAS	64,9	JAGUARUANA	TECELAGEM REDE
9	F1	JKC	FEM	26,6	JAGUARUANA	DO LAR
10	F1	RCP	FEM	37,9	JAGUARUANA	VENDEDORA
11	F2	FRS	MAS	44	JAGUARUANA	TECELAGEM REDE
12	F2	JRS	MAS	49,4	JAGUARUANA	TECELAGEM REDE
13	F3	FAA	MAS	64,6	JAGUARUANA	TECELAGEM REDE
14	F3	MJAM	FEM	47,2	JAGUARUANA	TECELAGEM REDE
15	F3	MCA	FEM	44,1	JAGUARUANA	DO LAR
16	F3	MCA	FEM	45,1	JAGUARUANA	TECELAGEM REDE
17	F3	JWA	MAS	46,1	JAGUARUANA	TECELAGEM

						REDE
18	F3	RLA	FEM	38,5	JAGUARUANA	TECELAGEM REDE
PACIENTE	FAMÍLIA	NOME	SEXO	IDADE(ANOS)	NATURALIDADE	OCUPAÇÃO
19	F3	JAO	MAS	22,5	JAGUARUANA	VENDEDOR
20	F3	Jafa	MAS	33,1	JAGUARUANA	VENDEDOR
21	F3	LFA	MAS	43,1	JAGUARUANA	TECELAGEM REDE
22	F4	CAM	FEM	26,9	JAGUARUANA	TECELAGEM REDE
23	F5	JCN	MAS	62,7	JAGUARUANA	TECELAGEM REDE
24	F5	FCN	MAS	57,3	JAGUARUANA	TECELAGEM REDE
25	F5	JBN	MAS	65,3	JAGUARUANA	TECELAGEM REDE
26	F5	JPN	MAS	49	JAGUARUANA	VENDEDOR
27	F6	MAS	FEM	48,3	MORADA NOVA	AGRICULTORA

APÊNDICE E – RESULTADO QUESTIONÁRIO COM PERGUNTAS PARA PESQUISA DE SINAIS E/OU SINTOMAS RELACIONADOS À HPT

Resultado questionário com perguntas para pesquisa de sinais e/ou sintomas relacionados à HPT

INDIVÍDUO	FAMÍLIA	SEXO	NEFROLITÍASE	FEZ DMO?	Se fez DMO, tem osteoporose?	FRATURA ÓSSEA PEQUENO TRAUMA
1	F1	MAS	SIM	NÃO	—	NÃO
2	F1	MAS	NÃO	NÃO	—	NÃO
3	F1	MAS	SIM	NÃO	—	NÃO
4	F1	FEM	NÃO	NÃO	—	NÃO
5	F1	FEM	NÃO	NÃO	—	NÃO
6	F1	FEM	NÃO	NÃO	—	NÃO
7	F1	MAS	NÃO	NÃO	—	NÃO
8	F1	MAS	NÃO	NÃO	—	NÃO
9	F1	FEM	NÃO	NÃO	—	NÃO
10	F2	FEM	NÃO	NÃO	—	NÃO
11	F2	MAS	NÃO	NÃO	—	NÃO
12	F3	MAS	SIM	SIM	SIM	NÃO
13	F3	MAS	NÃO	NÃO	—	NÃO
14	F3	FEM	NÃO	SIM	SIM	NÃO
15	F3	FEM	NÃO	SIM	SIM	NÃO
16	F3	FEM	NÃO	NÃO	—	SIM
17	F3	MAS	NÃO	NÃO	—	NÃO
18	F3	FEM	NÃO	SIM	SIM	NÃO
19	F3	MAS	NÃO	NÃO	—	NÃO
20	F3	MAS	SIM	NÃO	—	NÃO
21	F4	MAS	NÃO	NÃO	—	NÃO
22	F5	FEM	NÃO	NÃO	—	NÃO
23	F5	MAS	NÃO	SIM	SIM	NÃO
24	F5	MAS	SIM	NÃO	—	NÃO
25	F5	MAS	NÃO	NÃO	—	NÃO

26	F5	MAS	NÃO	NÃO	--	NÃO
27	F6	FEM	NÃO	NÃO	—	NÃO

APÊNDICE F – RESULTADO QUESTIONÁRIO COM PERGUNTAS PARA PESQUISA DE SINAIS E/OU SINTOMAS RELACIONADOS À TEP

Resultado questionário com perguntas para pesquisa de sinais e/ou sintomas relacionados à TEP

INDIVÍDUO	FAMÍLIA	EPIGASTRAL	PIROSE	ÚLCERA PÉPTICA(SE FEZ EDA)	SANGR DIG ALTO	DIARRÉIA CRÔNICA	SÍNCOP E
1	F1	SIM	SIM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO
2	F1	NÃO	NÃO	IGN	NÃO	NÃO	NÃO
3	F1	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
4	F1	NÃO	SIM	IGN	NÃO	NÃO	SIM
5	F1	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
6	F1	NÃO	NÃO	IGN	NÃO	NÃO	NÃO
7	F1	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
8	F1	SIM	SIM	IGN	NÃO	NÃO	SIM
9	F1	NÃO	NÃO	IGN	NÃO	NÃO	NÃO
10	F2	NÃO	SIM	IGN	NÃO	NÃO	NÃO
11	F2	NÃO	NÃO	IGN	NÃO	NÃO	NÃO
12	F3	SIM	NÃO	SIM	NÃO	SIM	NÃO
13	F3	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
14	F3	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
15	F3	SIM	SIM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO
16	F3	SIM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
17	F3	SIM	NÃO	IGN	NÃO	NÃO	NÃO
18	F3	NÃO	NÃO	IGN	NÃO	NÃO	SIM
19	F3	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
20	F3	NÃO	NÃO	IGN	NÃO	NÃO	NÃO
21	F4	NÃO	NÃO	IGN	NÃO	NÃO	NÃO
22	F5	SIM	SIM	IGN	NÃO	NÃO	NÃO
23	F5	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
24	F5	NÃO	SIM	SIM	NÃO	SIM	NÃO
25	F5	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO

26	F5	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM
27	F6	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	NÃO

APÊNDICE G – RESULTADO QUESTIONÁRIO COM PERGUNTAS PARA PESQUISA DE SINAIS E/OU SINTOMAS
RELACIONADOS À TH

Continua

INDIVÍDUO	FAMÍLIA	SEXO	CEFALÉIA	REDUÇÃO CAMPO VISUAL	GALACTORRÉIA	AMENORRÉIA	REDUÇÃO LIBIDO	INFERTILIDADE	AUMENTO DE EXTREMIDADES
1	F1	MAS	NÃO	NÃO	NÃO	NSA	NÃO	NÃO	NÃO
2	F1	MAS	NÃO	NÃO	NÃO	NSA	NÃO	IGN	NÃO
3	F1	MAS	NÃO	NÃO	NÃO	NSA	NÃO	IGN	NÃO
4	F1	FEM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO
5	F1	FEM	SIM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO
6	F1	FEM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
7	F1	MAS	NÃO	NÃO	NÃO	NSA	NÃO	NÃO	NÃO
8	F1	MAS	SIM	NÃO	NÃO	NSA	NÃO	NÃO	NÃO
9	F1	FEM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
10	F2	FEM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
11	F2	MAS	NÃO	NÃO	NÃO	NSA	SIM	IGN	NÃO
12	F3	MAS	NÃO	SIM	NÃO	NSA	SIM	SIM	NÃO
13	F3	MAS	SIM	NÃO	NÃO	NSA	NÃO	NÃO	NÃO
14	F3	FEM	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
15	F3	FEM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	IGN	NÃO
16	F3	FEM	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	IGN	NÃO
17	F3	MAS	NÃO	SIM	NÃO	NSA	NÃO	NÃO	NÃO
18	F3	FEM	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO
19	F3	MAS	NÃO	NÃO	NÃO	NSA	NÃO	IGN	NÃO
20	F3	MAS	NÃO	NÃO	NÃO	NSA	NÃO	IGN	NÃO
21	F4	MAS	NÃO	SIM	NÃO	NSA	IGN	IGN	NÃO

INDIVÍDUO	FAMÍLIA	SEXO	CEFALÉIA	REDUÇÃO CAMPO VISUAL	GALACTORRÉIA	AMENORRÉIA	REDUÇÃO LIBIDO	INFERTILIDADE	AUMENTO DE EXTREMIDADES
22	F5	FEM	SIM	NÃO	SIM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO
23	F5	MAS	SIM	NÃO	NÃO	NSA	SIM	SIM	NÃO
24	F5	MAS	NÃO	NÃO	NÃO	NSA	NÃO	NÃO	NÃO
25	F5	MAS	NÃO	NÃO	NÃO	NSA	NÃO	NÃO	NÃO
26	F5	MAS	NÃO	NÃO	NÃO	NSA	SIM	SIM	NÃO
27	F6	FEM	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO

Resultado questionário com perguntas para pesquisa de sinais e/ou sintomas relacionados à TH

APÊNDICE H – RESULTADOS DE EXAMES BIOQUÍMICOS PARA PESQUISA DE HPT

RESULTADOS DE EXAMES BIOQUÍMICOS PARA PESQUISA DE HPT

PACIENTE	FAMÍLIA	Cálcio total	Cálcio ionizado	Fósforo	Albumina	PTH	25OHD	Creatinina
1	F1	11,5	1,58	2,5	4,1	183,5	23,72	0,8
2	F1	9,2	1,25	3,8	4,2	53,5	32,49	0,8
3	F1	10,5	1,42	3	4,5	135,1	24,87	0,9
4	F1	10,5	1,43	3	4,7	57,2	10,14	0,7
5	F1	10,8	1,46	3	3,9	132,3	6,17	0,7
6	F1	9,1	1,3	3,6	3,9	47,4	38,72	0,5
7	F1	9,4	1,22	5	4,8	30,3	21,39	0,6
8	F1	8,9	1,2	3,1	2,4	118,4	4,43	1,1
9	F1	9,3	1,25	4	4,1	34,1	27,47	0,4
10	F1	9,	1,28	3,2	4,4	31,9	22,68	0,6
11	F2	10,2	1,36	3,1	4,3	77,5	27,08	0,8
12	F2	10,8	1,45	3,6	4,6	74,3	47,84	0,7
13	F3	10,3	1,29	3,3	4,9	37,4	33,17	1
14	F3	9,4	1,24	3	4,6	34,8	19,04	0,6
15	F3	11,7	1,4	1,7	4,7	116,4	13,24	0,4
16	F3	12	1,62	1,8	5	496,7	7,81	0,4
17	F3	9,7	1,25	4,6	4,7	42,3	21,68	1,3
18	F3	11,2	1,42	2,4	4,3	154,6	16,18	0,5
19	F3	9,5	1,24	3,3	4,4	27,4	40,73	0,9
20	F3	9,8	1,23	3,3	4,8	25,4	65,6	0,9
21	F3	9,9	1,21	4,6	4,4	15,7	44,6	0,5
22	F4	11,2	1,56	2,9	4,5	178	23,64	0,7
23	F5	11,7	1,49	3,1	4,5	122,4	23,49	0,7
24	F5	9,5	1,21	3,1	4,3	28,8	38,44	0,7
25	F5	9,7	1,2	2,9	4,4	45,1	43,91	0,7
26	F5	10,8	1,38	2	4,6	105,7	62,7	0,8
27	F6	12,6	1,75	2,5	4,5	574,5	28,6	0,7

EXAME BIOQUÍMICO	VALOR DE REFERÊNCIA
Cálcio total	8,3 a 10,6mg/dL
Cálcio ionizado	1,12 a 1,32mmol/L
Fósforo	2,5 a 4,8mg/dL
Albumina	3,2 a 4,8 g/dL
Creatinina	Masculino: 0,70 a 1,30mg/dL Feminino: 0,60 a 1,10mg/dL
25-OH D	suficiência: 30,0-100,0 ng/mL
PTH	15 a 65 pg/mL

APÊNDICE I – RESULTADOS DE EXAMES BIOQUÍMICOS PARA PESQUISA DE
TEP

RESULTADOS DE EXAMES BIOQUÍMICOS PARA PESQUISA DE TEP

PACIENTE	FAMÍLIA	GLICEMIA	INSULINA	GASTRINA
1	F1	90	14,31	53,8
2	F1	89	21,15	10,9
3	F1	98	24,02	51,9
4	F1	77	7,63	33
5	F1	98	5,86	148
6	F1	87	9,83	19,1
7	F1	99	14,48	42,3
8	F1	212	13,7	75,3
9	F1	77	4,35	13,9
10	F1	88	8,34	26,3
11	F2	84	21,12	20,4
12	F2	120	15,92	2340
13	F3	105	5,1	10
14	F3	96	4,72	10
15	F3	96	8	17,3
16	F3	115	8,63	134
17	F3	202	17,42	141
18	F3	34	38,02	83,3
19	F3	106	4,64	34,5
20	F3	101	11,54	27,9
21	F3	105	3,72	12,7
22	F4	109	25,47	189
23	F5	196	3,72	307
24	F5	126	4,86	108
25	F5	110	6,8	53,8
26	F5	95	14,97	186
27	F6	118	15,62	312

EXAME BIOQUÍMICO	VALOR DE REFERÊNCIA
Glicemia de jejum	70 a 99mg/dL
Insulina	2,6 a 24,9 μ U/mL
Gastrina	13 a 115 pg/mL

APÊNDICE J – RESULTADOS DE EXAMES BIOQUÍMICOS PARA PESQUISA DE TH

RESULTADOS DE EXAMES BIOQUÍMICOS PARA PESQUISA DE TH

PACIENTE	FAMÍLIA	SEXO	IDADE(anos)	PROLACTINA	IGF-1	TSH	T4LIVRE
1	F1	MAS	55,1	14,9	97,2	2,79	0,79
2	F1	MAS	25	8,96	180	2,17	1,42
3	F1	MAS	25,9	6,32	146	1,331	1,41
4	F1	FEM	60,5	2,81	74,1	0,169	1,14
5	F1	FEM	53,9	1,32	173	0,679	1,42
6	F1	FEM	31	4,16	229	2,222	1,53
7	F1	MAS	50,3	1,96	223	0,229	1,73
8	F1	MAS	64,9	8,88	94	3,626	1,55
9	F1	FEM	26,6	20,15	147	2,254	1,2
10	F1	FEM	37,9	6,36	128	1,683	1,44
11	F2	MAS	44	8,11	335	2,786	1,05
12	F2	MAS	49,4	191,78	163	2,924	0,93
13	F3	MAS	64,6	6,54	169	2,428	1,43
14	F3	FEM	47,2	67,33	127	1,938	1,03
15	F3	FEM	44,1	20,93	123	2,618	1,24
16	F3	FEM	45,1	44,22	127	3,69	1,11
17	F3	MAS	46,1	3,11	97,7	1,078	1,05
18	F3	FEM	38,5	9,7	144	1,422	1,1
19	F3	MAS	22,5	15,34	262	1,89	1,67
20	F3	MAS	33,1	9,55	123	1,782	1,24
21	F3	MAS	43,1	9,66	278	3,352	1,09
22	F4	FEM	26,9	173	229	1,017	0,99
23	F5	MAS	62,7	189,42	105	2,26	1,29
24	F5	MAS	57,3	11,18	110	2,484	1,1
25	F5	MAS	65,3	11,46	77	2,322	1,17
26	F5	MAS	49	182,88	164	2,355	0,68
27	F6	FEM	48,3	121,91	217	1,617	1,03

EXAME BIOQUÍMICO	VALOR DE REFERÊNCIA
Prolactina	Masculino: 2,1-17,7 ng/mL Feminino não-gestante: 2,8- 29.2ng/mL
IGF-1	De acordo com a idade(ver ANEXO B) Unidade: ng/mL
TSH ultra sensível	0,550 a 4.780 μ IU/MI
T4 -livre	0,7 A 1,7 ng/dL

ANEXOS

ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

UNIVERSIDADE FEDERAL DO
CEARÁ/ PROPESQ



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA, GEOGRÁFICA E GENEALÓGICA DE PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE NEOPLASIA ENDÓCRINA MÚLTIPLA TIPO 1

Pesquisador: MICHELE RENATA DE SOUZA

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 25094613.6.0000.5054

Instituição Proponente: Universidade Federal do Ceará/ PROPESQ

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 751.327

Data da Relatoria: 26/06/2014

Apresentação do Projeto:

Em um estudo prévio realizado no Serviço de Endocrinologia e Diabetes (SED) do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) foram diagnosticados clinicamente 56 pacientes com NEM1 (39 mulheres e 17 homens), sendo dividido em 12 famílias (as quais totalizam 52 pacientes) e 4 casos esporádicos. Das 12 famílias diagnosticadas, 5 delas e 1 caso aparentemente esporádico são provenientes de 2 municípios da região do Baixo Jaguaribe no Estado do Ceará (cerca de 200km da capital) que distam entre si apenas 50km. Observou-se também uma variabilidade fenotípica entre os grupos familiares acompanhados, embora sem

significância estatística devido ao pequeno número de pacientes em cada grupo familiar à época do último levantamento. Possivelmente, todos os pacientes oriundos da referida região e aparentemente pertencentes a distintas famílias podem ser oriundos de um ancestral comum, o que pode ser investigado através de análise geográfica e genealógica minuciosa. Desta forma, o presente estudo visa a detecção em campo dos indivíduos em risco para o desenvolvimento da doença assim como avaliação de fatores ambientais que possam estar interferindo na expressão fenotípica da síndrome. Há importantes diferenças na apresentação clínica da NEM1 em grandes séries publicadas, porém o estudo de grandes famílias tem contribuído para melhor caracterizar padrões de apresentação típicos, homogêneos e

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1127

Bairro: Rodolfo Teófilo

CEP: 60.430-270

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3366-8344

Fax: (85)3223-2903

E-mail: comepe@ufc.br

Continuação do Parecer: 751.327

reproduzíveis. O atual estudo visa traçar um perfil

das principais manifestações da NEM1 nesta população e comparar com diversas séries da literatura. A investigação genealógica e geográfica dos pacientes afetados assim como familiares destes sob risco da doença será realizada através de questionário aplicado inicialmente aos pacientes sabidamente portadores da síndrome provenientes da região a ser estudada, onde conste sua naturalidade e local de residência, filiação, relação de irmãos e filhos. Em seguida serão convocados os familiares sob risco (todos os parentes de primeiro grau de pacientes com diagnóstico de NEM1) e aplicado o mesmo questionário. Será utilizado o método de Bola de Neve, onde cada caso encontrado irá buscar outros possíveis casos do mesmo evento. A pesquisa também poderá envolver a investigação através de documentos oficiais. Serão avaliados inicialmente 27 pacientes com diagnóstico de NEM1 provenientes de uma mesma área geográfica (02 municípios da região do Baixo Jaguaribe que distam entre si apenas 50 km). Destes pacientes, 26 são tidos com casos de NEM1 familiar (compreendendo 05 diferentes famílias) e 01 caso aparentemente esporádico. Todos os prontuários destes pacientes serão revisados com coleta de dados epidemiológicos, clínicos, bioquímicos e radiológicos. Em seguida será aplicado um questionário onde constem perguntas relacionadas a identificação (nome, idade, sexo, filiação, naturalidade, profissão, estado civil), presença de sinais e/ou sintomas relacionados aos principais tumores associados a síndrome (HPT \rightarrow nefrolitíase, fratura; Tumor hipófise: alteração visual, cefaleia, galactorrêia, amenorreia, disfunção erétil, etc; TEP; epigastralgia, diarreia e outros), história patológica pregressa (cirurgias realizadas, internamentos, etc), história familiar (filiação, irmãos, filhos, outros familiares com sintomas suspeitos para a síndrome), exames bioquímicos realizados (dosagem de cálcio, paratormônio(PTH), fósforo(P), calciúria 24 horas(Cau 24hs), 25-OH-vitamina D(25OHD), prolactina (PRL), IGF-1, TSH, T4-livre, glicemia, insulina basal, gastrina conforme anexo IV e outros exames, quando indicados), exames radiológicos (imagem de hipófise, tórax, abdômen e outros exames conforme necessário) e história de tratamentos clínicos ou cirúrgicos já realizados. Com a procura de novos casos através dos familiares afetados e em campo, o mesmo questionário será aplicado ao membro de risco, desta forma será realizada uma amostragem por conveniência do tipo bola de neve, onde um novo suspeito será identificado através de um caso diagnosticado. O acompanhamento dos casos sob risco assim

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1127
Bairro: Rodolfo Teófilo **CEP:** 60.430-270
UF: CE **Município:** FORTALEZA
Telefone: (85)3366-8344 **Fax:** (85)3223-2903 **E-mail:** comepe@ufc.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DO
CEARÁ/ PROPESQ



Continuação do Parecer: 751.327

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa é relevante e encontra-se em conformidade com as normas nacionais e internacionais referentes a pesquisa com seres humanos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os Termos de apresentação obrigatória foram devidamente apresentados. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi refeito.

Recomendações:

Não se aplica.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não se aplica.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Aprovado, s.m.j. desse C.E.P. com TCLE versão 03/2014.

FORTALEZA, 14 de Agosto de 2014

Assinado por:
FERNANDO ANTONIO FROTA BEZERRA
(Coordenador)

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1127
Bairro: Rodolfo Teófilo CEP: 60.430-270
UF: CE Município: FORTALEZA
Telefone: (85)3366-8344 Fax: (85)3223-2903 E-mail: comepe@ufc.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DO
CEARÁ/ PROPESQ



Continuação do Parecer: 751.327

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa é relevante e encontra-se em conformidade com as normas nacionais e internacionais referentes a pesquisa com seres humanos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os Termos de apresentação obrigatória foram devidamente apresentados. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi refeito.

Recomendações:

Não se aplica.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não se aplica.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Aprovado, s.m.j. desse C.E.P. com TCLE versão 03/2014.

FORTALEZA, 14 de Agosto de 2014

Assinado por:
FERNANDO ANTONIO FROTA BEZERRA
(Coordenador)

ANEXO B – VALORES DE REFERÊNCIA PARA IGF-1 POR FAIXA ETÁRIA

VALORES DE REFERÊNCIA PARA IGF-1 POR FAIXA ETÁRIA (acima de 20 anos de idade)

FAIXA ETÁRIA	ng/mL
20 anos	127 a 424
21 a 25 anos	116 a 358
26 a 30 anos	117 a 329
31 a 35 anos	115 a 307
36 a 40 anos	109 a 284
41 a 45 anos	101 a 267
46 a 50 anos	94 a 252
51 a 55 anos	87 a 238
56 a 60 anos	81 a 225
61 a 65 anos	75 a 212
66 a 70 anos	69 a 200
71 a 75 anos	64 a 188
76 a 80 anos	59 a 177