

Relato de caso: gigantismo como primeira manifestação da neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (NEM-1)

Case report: gigantism as the first manifestation of multiple endocrine neoplasia type 1 (NEM-1)

Eloilda Maria de Aguiar Silva^{1,2} 

Watrusy Lima de Oliveira¹ 

Tayná Milfont Sá¹ 

José Daniel Vieira de Castro^{1,2} 

Renata Carvalho de Alencar^{1,2} 

Manoel Ricardo Alves Martins^{1,2} 

José Ítalo Soares Mota^{1,2} 

1 Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Ceará, Brasil.

2 Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), Fortaleza, Ceará, Brasil.

RESUMO

Introdução: A NEM-1 é uma síndrome genética rara associada a mutações no gene supressor tumoral *MEN-1*. O gigantismo como primeira manifestação da NEM-1 é incomum. **Relato do caso:** D.B.R., 33 anos, masculino, diagnosticado com gigantismo aos 20 anos, em consulta ambulatorial onde foi identificado macroadenoma hipofisário, hiperprolactinemia e hipercalcemias. Um mês após o atendimento inicial, foi internado com indícios de apoplexia hipofisária, sendo submetido a cirurgia transesfenoidal. Na época, o rastreio para NEM-1 evidenciou hiperparatireoidismo primário e tumor pancreático, sendo posteriormente submetido a paratireoidectomia total com implante e duodenopancreatectomia. Perdeu seguimento clínico por 10 anos. Em 2022, apresentou pneumotórax espontâneo, sendo novamente internado, quando referiu diarreia crônica. Nova investigação clínica evidenciou macroadenoma hipofisário com hiperprolactinemia, hiperparatireoidismo primário por paratireoide extranumerária e novo tumor pancreático associado a nódulo hepático (síndrome carcinoide) com 5-HIAA normal. Desde então, segue em uso de cabergolina e octreotide com normalização dos níveis de prolactina e remissão da diarreia. **Discussão:** O adenoma hipofisário foi a primeira manifestação clínica da NEM-1, o que ocorre em apenas 13-17% dos casos, sendo rara a presença de tumores secretores de GH. **Conclusão:** A presença de neoplasias endocrinológicas em jovens, principalmente em crianças e adolescentes, deve motivar a pesquisa de síndromes genéticas.

Palavras-chave: Neoplasia Endócrina Múltipla Tipo 1. Adenoma Hipofisário Secretor de Hormônio do Crescimento. Gigantismo.

ABSTRACT

Introduction: MEN-1 is a rare genetic syndrome associated with mutations in the MEN-1 tumor suppressor gene. Gigantism as the first manifestation of MEN-1 is unusual. **Case report:** D.B.R., 33 years old, male, was diagnosed with gigantism at the age of 20, in an outpatient consultation where pituitary macroadenoma, hyperprolactinemia and hypercalcemia were identified. One month after initial care, he was hospitalized with signs of pituitary apoplexy and underwent transsphenoidal surgery. At the time, screening for MEN-1 showed primary hyperparathyroidism and pancreatic tumor, and he subsequently underwent total parathyroidectomy with auto-implant and pancreaticoduodenectomy. He lost clinical follow-up for 10 years. In 2022, he presented with spontaneous pneumothorax and was hospitalized again when he reported chronic diarrhea. New clinical investigation showed pituitary macroadenoma with hyperprolactinemia, primary hyperparathyroidism due to supernumerary parathyroid and a new pancreatic tumor associated with a hepatic nodule (Carcinoid Syndrome) with normal 5-HIAA. Since then, he continues to use cabergoline and octreotide with normalization of prolactin levels and diarrhea remission. **Discussion:** Pituitary adenoma was the first clinical manifestation of MEN-1, which occurs in only 13-17% of cases, and the presence of GH-secreting tumors is rare. **Conclusion:** The presence of endocrinological neoplasms in young people, especially children and adolescents, should motivate research into genetic syndromes.

Keywords: Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. Growth Hormone-Secreting Pituitary Adenoma. Gigantism.

Autor correspondente: Eloilda Maria de Aguiar Silva, Rua Coronel Nunes de Melo, 1142, Rodolfo Teófilo, Fortaleza, Ceará. CEP: 60416-000. Telefone: +55 85 3366-8165. E-mail: eloildamaria@gmail.com

Conflito de interesses: Não há qualquer conflito de interesses por parte de qualquer um dos autores.

Recebido em: 07 Fev 2024; Revisado em: 22 Mar 2024; Aceito em: 10 Jul 2024.



INTRODUÇÃO

A NEM-1 é uma síndrome genética rara secundária a mutações inativadoras germinativas (e raramente somáticas) no gene supressor tumoral *MEN-1*, localizado no cromossomo 11q13.¹ Há descrição de mais de 1300 mutações diferentes relacionadas a doença cuja herança é autossômica dominante com alta penetrância relacionada a uma predisposição a tumores endócrinos, principalmente das glândulas hipófise, paratireoides e ilhotas pancreáticas.¹ Em menor proporção, pode resultar em outras neoplasias benignas e/ou malignas com mais de 20 tipos de tumores descritos, acometendo diversos outros tecidos e órgãos, tais como, estômago, duodeno, adrenais, meninges, epêndima, timo, brônquios e pulmões, mamas, útero e pele.²

O gigantismo pode ocorrer isoladamente ou associado a algumas síndromes genéticas, tais como: Adenoma hipofisário isolado familiar (FIPA), Acrogigantismo ligado ao X, Complexo de Carney, NEM-1, NEM-4, Síndrome de McCune-Albright e Associação 3P ou 3PA (do inglês, *pituitary adenomas, pheochromocitomas e/ou paragangliomas*).¹ Logo, é imprescindível estar atento a existência destas condições para investigá-las quando algumas outras características específicas estiverem presentes.

O objetivo deste artigo é relatar um caso de NEM-1 cujo o gigantismo foi a primeira manifestação clínica, visando apresentar possíveis quadros atípicos da doença que precisam ser lembrados dentro das possibilidades diagnósticas.

Este relato de caso foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa cujo número do CAAE é 77201123.7.0000.5045.

RELATO DO CASO

D.B.R, sexo masculino, natural e procedente de Fortaleza-CE, que aos 16-17 anos, iniciou quadro de cefaleia retro-orbitária crônica, diária e de intensidade progressiva, evoluindo, aos 19 anos, com hemianopsia bitemporal e diplopia. Procurou oftalmologista que descartou anormalidades do globo ocular e encaminhou ao neurologista que solicitou tomografia computadorizada (TC) de sela túrcica (ST). O exame evidenciou macroadenoma hipofisário de 3,7 x 2,3 x 3,5 cm, sendo direcionado à avaliação endocrinológica. O paciente referia ainda crescimento exacerbado desde os 14 anos e apresentava altura de 215 cm aos 20 anos na ocasião da primeira consulta.

Os exames laboratoriais (Tabela 1) evidenciaram aumento dos níveis de IGF-1 que, no contexto clínico, foram compatíveis com gigantismo, sendo indicado uso de octreotide. Ademais, observou-se hiperprolactinemia, hipogonadismo hipogonadotrófico e hipercalcemia.

No mês seguinte ao diagnóstico, foi admitido na emergência de um hospital com piora súbita da cefaleia e do campo visual, acrescido de náuseas, vômitos, epigastralgia e meningismo há 3 dias, sendo internado com hipótese diagnóstica de apoplexia hipofisária, quando foi administrado

corticoide com posterior acréscimo de levotiroxina nos dias subsequentes devido suspeita clínica de hipopituitarismo.

A fundoscopia demonstrou palidez temporal moderada em olho direito e incipiente em olho esquerdo e o exame do campo visual por confrontação sugeriu hemianopsia bitemporal.

A ressonância nuclear magnética (RNM) de ST apresentava macroadenoma de 3,8 x 3,0 x 2,3 cm, comprimindo o quiasma óptico e o terceiro ventrículo, englobando a artéria carótida direita em mais de 180º e se estendendo para o seio cavernoso direito com dilatação hipertensiva do sistema ventricular supratentorial.

Aos 20 anos, o paciente foi submetido a cirurgia transesfenoidal (CTE) cuja biópsia com imuno-histoquímica foi compatível com adenoma hipofisário somatolactotrófico.

A hipercalcemia associada ao gigantismo motivou o rastreamento para NEM-1 (Tabela 2) sendo constatado hiperparatireoidismo primário com nefrolitíase bilateral. A ultrassonografia da paratireoide localizou duas lesões nodulares (1,3 x 0,5 x 0,6-cm inferior à direita e 0,7 x 0,4 x 0,5 cm inferior à esquerda) e a cintilografia evidenciou captação nas áreas correspondentes a paratireoide inferior direita e superior esquerda.

Tabela 1. Exames laboratoriais por ocasião da primeira consulta.

Exames	Resultado	Valor de referência
GH	29,1 ng/ml	< 5 ng/ml
IGF-1	1.364 ng/ml	247,3 - 481,7 ng/ml
Prolactina	> 200 ng/ml	-
LH	1,7 mUI/ml	1,5 - 9,3 mUI/ml
FSH	2,3 mUI/ml	0,7 - 11,1 mUI/ml
Testosterona total	125,6 ng/dl	245 - 1600 ng/dl
TSH	1,91 mUI/ml	0,4 - 4,0 mUI/ml
T4L	0,86 ng/dl	0,8 - 1,9 ng/dl
Cortisol basal	11,9 µg/dl	5 - 25 µg/dl
Cálcio total	11,3 mg/dl	8,8 - 10,6 mg/dl

Nota: GH: hormônio do crescimento. IGF-1: fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1. LH: hormônio luteinizante. FSH: hormônio folículo-estimulante. TSH: hormônio tireoestimulante. T4L: fração livre da tiroxina.

Tabela 2. Exames laboratoriais realizados na primeira internação.

Exames	Resultado	Valor de referência
Cálcio total	11,3 mg/dl	8,8 - 10,6 mg/dl
PTH	98,9 pg/ml	11 - 67 pg/ml
25-OH-Vitamina D	31,8 ng/ml	30 - 60 ng/ml
Calciúria de 24h	41,28 mg (0,5mg/Kg/dia)	< 300 mg
Gastrina	31,8 pg/ml	13 – 115 pg/ml

Nota: PTH: paratormônio.

A TC de abdome revelou lesão de 9,6 x 9,3 x 11,3 cm na cabeça do pâncreas, sem linfonodomegalias. A TC de tórax e a endoscopia digestiva alta (EDA) não evidenciaram lesões neoplásicas.

Na mesma internação, o paciente foi submetido a duodenopancreatectomia, duas semanas após a CTE. A biópsia com imuno-histoquímica da lesão foi compatível com tumor neuroendócrino (TNE) bem diferenciado de baixo grau (Ki-67 marca menos de 1% das células), sem invasão vascular e com margens cirúrgicas livres. Recebeu alta hospitalar e após um ano, foi submetido a paratireoidectomia total com implante de parte da paratireoide superior esquerda no antebraço direito e a intervenções urológicas para tratamento da nefrolitíase.

Perdeu seguimento clínico por 10 anos e, aos 32 anos, foi internado por pneumotórax espontâneo. Na ocasião relatou quadro de diarreia crônica há dois anos. Seguiu-se nova investigação (Tabela 3) que foi compatível com hiperparatireoidismo primário com hipercalcíuria, hiperprolactinemia e hipogonadismo hipogonadotrófico.

Uma paratireoide extranumerária foi localizada na ultrassonografia cervical e confirmada pela cintilografia que revelou captação apenas em região cervical, excluindo captação anormal nas regiões torácica e do implante. Atualmente, o paciente aguarda realização de densitometria óssea e avaliação conjunta com cirurgião de cabeça e pescoço

para definir conduta após avaliação da massa óssea e da funcionalidade do implante.

A ressonância nuclear magnética (RNM) de abdome (Figura 1a), revelou uma massa de 6,0 x 5,5 cm na cauda do pâncreas e um nódulo hepático de 2,1 x 2,0 cm e, pela hipótese de síndrome carcinoide (metástase hepática de TNE com diarreia secretora associada), optou-se pelo início de octreotide, com remissão da diarreia no dia seguinte. A EDA foi normal e o paciente negava sinais e sintomas sugestivos de gastrinoma e insulinoma, tais como epigastralgia, úlcera e hipoglicemias.

Após a resolução do pneumotórax, realizou nova RNM de ST que evidenciou macroadenoma de 2,2 x 1,5 x 1,2 cm e lesão cística de 2,2 x 1,6 x 1,5 cm (Figura 2a e 2b) e o paciente recebeu alta em uso de octreotide e cabergolina.

Nos atendimentos ambulatoriais subsequentes, observou-se remissão da diarreia e normalização dos níveis de prolactina com persistência do hipogonadismo hipogonadotrófico, sendo iniciada terapia com undecilato de testosterona trimestral.

Após 8 meses do início do octreotide, realizou nova RNM de abdome (Figura 1b) que evidenciou degeneração cística e redução das dimensões da massa pancreática (6,0 x 5,0 cm) e desaparecimento do nódulo hepático. Após um ano de tratamento com cabergolina, realizou nova RNM ST (Figura 2c) que demonstrou aumento do componente cístico da lesão hipofisária.

Tabela 3. Exames laboratoriais realizados na última internação.

Exames	Resultado	Valor de referência
GH	0,07 ng/ml	< 3 ng/ml
IGF-1	137 ng/ml	71,2 - 234 ng/ml
Prolactina	657 ng/ml	2,5 - 17 ng/ml
LH	1,0 mUI/ml	0,8 - 7,6 mUI/ml
FSH	1,0 mUI/ml	0,7 - 11,1 mUI/ml
Testosterona total	66,2 ng/dl	262 - 1593 ng/dl
TSH	1,03 mUI/ml	0,4 - 4,0 mUI/ml
T4L	1,13 ng/dl	0,89 - 1,76 ng/dl
Cortisol basal	9,71 µg/dl	5 - 25 µg/dl
Cálcio total	11,4 mg/dl	8,6-10,2 mg/dl
PTH	97,7 pg/ml	11 - 67 pg/ml
25-OH-Vitamina D	19,5 ng/ml	30 - 60 ng/ml
Calciúria de 24h	690 mg (7,04mg/Kg/dia)	< 300 mg
Gastrina	13,6 pg/ml	13 – 115 pg/ml
5-HIAA	5,1 mg/24h	2,0-9,0 mg/24h

Nota: GH: hormônio do crescimento. IGF-1: fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1. LH: hormônio luteinizante. FSH: hormônio folículo-estimulante. TSH: hormônio tireoestimulante. T4L: fração livre da tiroxina. PTH: paratormônio. 5-HIAA: ácido-hidroxi-indolacético.

Figura 1. RNM de abdome antes (1a) e 8 meses após (1b) o início do tratamento com octreotide: observa-se o desaparecimento da lesão hepática (seta branca) e redução das dimensões da massa pancreática (seta amarela).

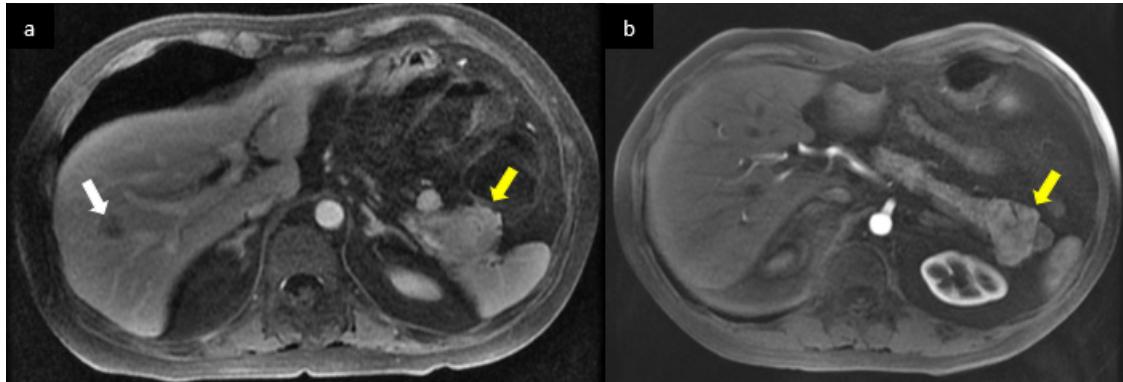
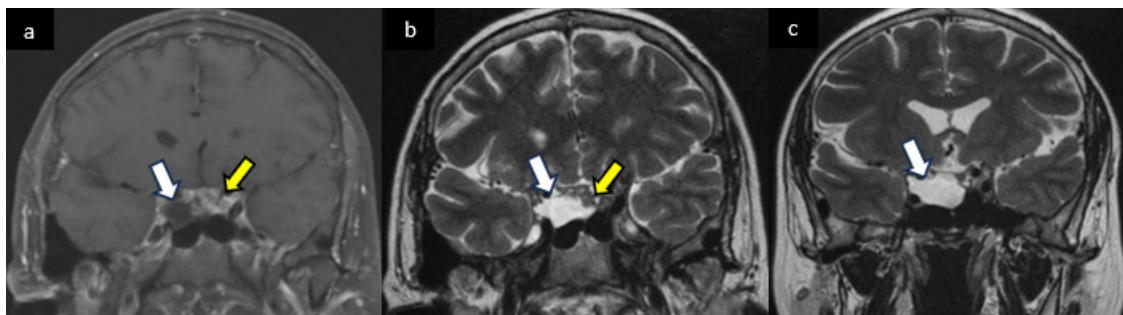


Figura 2. RNM de ST antes (2a e 2b) e 1 ano após (2c) o início do tratamento com cabergolina: Em 2a e 2b, observa-se lesão expansiva heterogênea que ocupa amplamente a sela túrcica e se estende para a região supraselar e para o seio cavernoso direito, apresentando componente sólido (setas amarelas) e componente cístico (setas brancas). Em 2c, nota-se grande degeneração cística (seta branca) da lesão que ocupa parcialmente a cisterna supraselar e se estende para o seio cavernoso direito.



DISCUSSÃO

O diagnóstico de NEM-1 requer a presença de duas ou mais neoplasias primárias (hipófise, paratireoide ou pâncreas) ou de uma neoplasia primária associada ao NEM-1 quando há história familiar em parente de primeiro grau ou a identificação de mutação germinativa no gene *MEN-1* (independentemente da existência de alterações clínicas, radiológicas ou laboratoriais).³ Apenas 12-17% dos pacientes são diagnosticados nas primeiras duas décadas de vida.^{4,5} Clinicamente os tumores funcionais costumam ser diagnosticados mais precocemente.⁶

As manifestações clínicas dependem dos sítios tumorais acometidos, podendo ocorrer devido ao efeito de massa dos tumores, à hipersecreção hormonal ou à malignidade.⁷ A maioria dos tumores são benignos, mas podem ocorrer tumores malignos que representam uma das maiores causas de óbito.⁷

O paciente cujo caso é relatado teve diagnóstico inicial de gigantismo, provavelmente secundário a hipersecreção de

GH pelo macroadenoma hipofisário, devendo-se considerar também a possibilidade de secreção de hormônio liberador de hormônio do crescimento (GHRH) pelo tumor pancreático ressecado na primeira internação, pois 76% destes tumores ocorrem em indivíduos com NEM-1.^{8,9} No presente caso, o painel da imuno-histoquímica do tumor pancreático não pesquisou marcadores específicos.

A hiperprolactinemia pode ser atribuída a hipersecreção hipofisária de prolactina ou ao efeito compressivo da haste pelo macroadenoma, sendo a primeira hipótese mais provável devido persistência de importante hiperprolactinemia após a primeira CTE. Portanto, o macroadenoma inicial era possivelmente um cosecretor de GH e prolactina, situação atípica no contexto da NEM-1.

O hipogonadismo da última internação poderia ser inicialmente justificado pela hiperprolactinemia. No entanto, com a introdução da cabergolina, os níveis de prolactina normalizaram e os níveis adequados de testosterona não se restabeleceram. Logo, trata-se de um hipogonadismo hipogonadotrófico por hipopituitarismo.

Os atuais níveis normais de IGF-1 não são capazes de descartar deficiência concomitante de GH. Seria necessário realização de teste de estímulo, mas considerando que há contraindicação à reposição de GH em uma eventual deficiência devido a presença de neoplasia pancreática maligna,¹⁰ optou-se por não submeter o paciente ao teste.

A excreção urinária de 24h de ácido 5-hidroxi-indolacético (5-HIAA) foi normal, mas nem todos os TNEs com metástases hepáticas são secretores de 5-HIAA, não sendo possível excluir o diagnóstico de síndrome carcinóide. Por outro lado, os exames de imagem, ao localizarem o TNE metastático, corroboraram a hipótese, principalmente após o octreotide, análogo da somatostatina que inibe a secreção de substâncias vasoativas pelo tumor, ter sido eficaz na remissão da diarreia.

No presente relato, o adenoma hipofisário foi a primeira manifestação clínica da NEM-1, o que ocorre em apenas 13-17% dos casos.^{11,12} Na infância e adolescência, são mais comuns no sexo masculino, predominando os macroadenomas funcionais.¹³ Os tumores hipofisários mais frequentes são os prolactinomas, sendo raros os casos de tumores produtores de GH (6,5-9% dos casos),¹⁴⁻¹⁵ principalmente sob a apresentação clínica de gigantismo, quando as epífises não estão fundidas e há crescimento linear em crianças e adolescentes.

REFERÊNCIAS

- Hannah-Shmouni F, Trivellin G, Stratakis CA. Genetics of gigantism and acromegaly. *Growth Horm IGF Res.* 2016 Oct-Dec;30-31:37-41.
- Brandi ML, Agarwal SK, Perrier ND, Lines KE, Valk GD, Thakker RV. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1: Latest Insights. *Endocr Rev.* 2021;42(2):133-170.
- Turner JJ, Christie PT, Pearce SH, Turnpenny PD, Thakker RV. Diagnostic challenges due to phenocopies: lessons from Multiple Endocrine Neoplasia type1 (MEN1). *Hum Mutat.* 2010;31(1):E1089-101.
- Goudet P, Murat A, Binquet C, Cardot-Bauters C, Costa A, Ruszniewski 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.* 2010;34(2):249-55.
- Herath M, Parameswaran V, Thompson M, Williams M, Burgess J. Paediatric and young adult manifestations and outcomes of multiple endocrine neoplasia type 1. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2019;91(5):633-638.
- Machens A, Schaaf L, Karges W, Frank-Raue K, Bartsch DK, Rothmund M, et al. Age-related penetrance of endocrine tumours in multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): a multicentre study of 258 gene carriers. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007;67(4):613-22.
- Marx SJ, Agarwal SK, Kester MB, Heppner C, Kim YS, Skarulis MC, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1: clinical and genetic features of the hereditary endocrine neoplasias. *Recent Prog Horm Res.* 1999;54:397-438.
- Srirangam Nadhamuni V, Iacobazzo D, Evanson J, Sahdev A, Trouillas J, McAndrew L, et al. GHRH secretion from a pancreatic neuroendocrine tumor causing gigantism in a patient with MEN1. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2021;2021:20-0208.
- Borson-Chazot F, Garby L, Raverot G, Claustre F, Raverot V, Sassolas G; GTE group. Acromegaly induced by ectopic secretion of GHRH: a review 30 years after GHRH discovery. *Ann Endocrinol (Paris).* 2012;73(6):497-502.
- Ken K Y Ho, on behalf of the 2007 GH Deficiency Consensus Workshop Participants, Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia. *Eur J Endocrinol.* 2007 Dec;157(6):695-700.
- Giusti F, Cianferotti L, Boaretto F, Cetani F, Cioppi F, Colao A, et al. Multiple endocrine neoplasia syndrome type 1: institution, management, and data analysis of a nationwide multicenter patient database. *Endocrine.* 2017;58(2):349-359.
- Syro LV, Scheithauer BW, Kovacs K, Toledo RA, Londoño FJ, Ortiz LD, et al. Pituitary tumors in patients with MEN1 syndrome. *Clinics (Sao Paulo).* 2012;67 Suppl 1(Suppl 1):43-8.
- Aguilar-Riera C, Clemente M, González-Llorens N, Mogas E, Campos-Martorell A, Fàbregas A, et al. Pituitary macroadenomas in childhood and adolescence: a clinical analysis of 7 patients. *Clin Diabetes Endocrinol.* 2023;9(1):5.

CONCLUSÃO

A presença de neoplasias endocrinológicas em jovens, principalmente em crianças e adolescentes, deve motivar a pesquisa de síndromes genéticas. No presente caso, neoplasias primárias típicas de NEM-1 coexistiram com manifestações iniciais incomuns. O diagnóstico precoce proporcionou adequado seguimento clínico com rastreios pertinentes e viabilizou a orientação de realização de teste genético nos familiares, destacando a importância de se conhecer as diversas possibilidades de apresentação clínica da NEM-1.

AGRADECIMENTOS

À Dra. Ana Rosa Pinto Quidute pelas imensuráveis contribuições como Preceptora da Residência de Endocrinologia e Metabologia do Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará.

À Dra. Bárbara Silva Cordeiro pela gentileza em nos fornecer dados que contribuíram para a melhor compressão dos exames laboratoriais descritos.

14. de Laat JM, Dekkers OM, Pieterman CR, Kluijfhout WP, Hermus AR, Pereira AM, et al. Long-Term Natural Course of Pituitary Tumors in Patients With MEN1: Results From the DutchMEN1 Study Group (DMSG). *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(9):3288-96.
15. Vergès B, Boureille F, Goudet P, Murat A, Beckers A, Sassolas G, et al. Pituitary disease in MEN type 1 (MEN1): data from the France-Belgium MEN1 multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(2):457-65.

Como citar:

Silva EM, Oliveira WL, Sá TM, Castro JD, Alencar RC, Martins MR et al. Relato de caso: gigantismo como primeira manifestação da neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (NEM-1). *Rev Med UFC.* 2025;65:e92899.