



RASTREIO DE DOENÇA GENÉTICA FAMILIAR ASSOCIADA AO CÂNCER E SEUS AGRAVOS EM POPULAÇÃO DO SEMIÁRIDO BRASILEIRO: UM ESTUDO PIONEIRO

¹ Giselle Rabelo Matias; ² Luina Benevides Lima; ³ Carlos Eduardo de Melo Oliveira; ⁴ Carlos Roberto Koscky Paier; ⁵ Raquel Carvalho Montenegro; ⁶ Ana Rosa Pinto Quidute

¹ Graduanda em Ciências Biológicas pela Universidade Federal do Ceará – UFC bolsista PIBIC UFC ; ² Doutora em Ciências Médicas pela Universidade Federal do Ceará - UFC/Pesquisadora do NPDM-UFC; ³ Graduando em Medicina pela Universidade Federal do Ceará - UFC Bolsista PIBIC FUNCAP; ⁴ Professor do Departamento de fisiologia e farmacologia da Universidade Federal do Ceará - UFC/Pesquisador do NPDM-UFC

⁵ Professora do Departamento de fisiologia e farmacologia da Universidade Federal do Ceará - UFC/ Pesquisadora do NPDM-UFC ; ⁶ Professora do Departamento de fisiologia e farmacologia da Universidade Federal do Ceará - UFC Coordenadora do projeto de extensão NEPTUNEF-UFC/Pesquisadora do NPDM-UFC

Área temática: Inovações em Ciências Médicas e Gestão em Saúde

Modalidade: Comunicação oral

E-mail dos autores: gisellerabelo@alu.ufc.br¹ ; luina@ufc.br² ; cadumelo.oliveira@alu.ufc.br³ ; carlos.paier@ufc.br⁴ ; Rmontenegro@ufc.br⁵ ; arquidute@gmail.com⁶.

RESUMO

INTRODUÇÃO: A Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 1 (NEM-1) é uma síndrome hereditária autossômica dominante causada por mutações germinativas que predispõem ao desenvolvimento de tumores endócrinos e não endócrinos. Após o diagnóstico de um indivíduo, a realização de rastreio genético e a orientação dos familiares sobre a síndrome é fundamental para a realização do diagnóstico precoce e para a prevenção dos agravos relacionados à síndrome. **OBJETIVO:** Avaliar os sintomas e descrever tumores de maior prevalência em indivíduos com mutação genética confirmada no gene *MEN1* para NEM-1, após realização de rastreio familiar. **MÉTODOS:** Estudo transversal realizado, após aprovação em Comitê de Ética, a partir da aplicação de questionário acerca da existência de sinais e sintomas relacionados à síndrome familiar e da realização de teste genético. Foram incluídos pacientes com história familiar de parentes diagnosticados com a síndrome ou que apresentavam clínica sugestiva para NEM-1. **RESULTADOS:** Entre os 134 participantes do estudo, foram detectadas mutações em 31,34% dos participantes, entre os quais 54,77% eram do sexo masculino, com média de idade de 38 anos (variando entre 18-66 anos), 30,95% retiraram pelo menos um tumor e 97,6% possuíam pelo menos um sintoma. **CONCLUSÃO:** Cerca de um terço dos indivíduos testaram positivo para mutação no gene, de modo que os sintomas mais prevalentes foram os gastrointestinais e as lesões cutâneas. A realização do rastreio familiar permitiu aos pacientes o diagnóstico precoce, a partir dos testes genéticos, mesmo em pacientes oligossintomáticos. Sendo um estudo pioneiro na nossa região.

Palavras-chave: Neoplasia Endócrina Múltipla Tipo 1, Triagem, Testes Genéticos.





1. INTRODUÇÃO

A Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 1 (NEM-1) é uma síndrome hereditária autossômica dominante causada por mutações germinativas que predisõem ao desenvolvimento de tumores endócrinos, classicamente o desenvolvimento de hiperplasia de paratireoides, tumores neuroendócrinos gastroduodenopancreáticos e tumores hipofisários, além de outros tumores não endócrinos. O mecanismo de tumorigênese, por sua vez, se baseia na ocorrência do primeiro evento caracterizado pela presença de mutação na linhagem germinativa seguido de um segundo evento genético em nível tecidual, pelo qual ocorre uma mutação somática no alelo normal do gene *MEN1* (1,2).

A transmissão dessa alteração é definida por um padrão de herança autossômico dominante com um alto grau de penetrância, de forma que parentes de primeiro grau irão herdar essa característica, teoricamente, em 50% dos casos. A diversidade clínica de apresentação torna a NEM-1 um desafio diagnóstico para o especialista que deve entender as principais características da síndrome, suas diferentes formas de apresentação e as peculiaridades terapêuticas das suas manifestações (1,2). Por isso, após o diagnóstico de um indivíduo, a realização de rastreio genético e a orientação dos familiares sobre a síndrome é fundamental para a realização do diagnóstico precoce e para a prevenção dos agravos relacionados à síndrome.

2. OBJETIVO

Avaliar os sintomas e descrever tumores de maior prevalência em indivíduos com mutação genética confirmada no gene *MEN1* para NEM-1, após realização de rastreio familiar para avaliar a eficácia em rastreios precoces.

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

Entre 2019 e 2023, após aprovação em Comitê de Ética, foi realizado um estudo transversal com pacientes que foram convocados para o centro de pesquisa. Foram incluídos indivíduos com história familiar de parentes diagnosticados com a síndrome ou que apresentavam clínica sugestiva para NEM-1. Os participantes responderam um questionário acerca da existência de sinais e sintomas relacionados aos tumores mais prevalentes da síndrome familiar, o qual continha perguntas sobre os seguintes sintomas: Azia, Epigastralgia, Lesões cutâneas, Cefaléia, Redução da





Libido, Síncope, Diarreia crônica, Litíase Renal, Alteração visual, Galactorreia, Amenorreia, Hipermenorreia, Infertilidade, Fratura óssea por pequeno trauma, Hemorragia digestiva alta, Úlcera Péptica (caso tenha realizado Endoscopia Digestiva Alta), Osteoporose (caso tenha realizado densitometria óssea), Aumento de Extremidades e Realização de cirurgia para retirada de tumor.

Após a realização do questionário, realizou-se coleta de material genético para identificação de mutações no gene *MEN1*. As etapas para a realização do sequenciamento genético para o gene *MEN1* foi padronizado no laboratório da farmacogenética/NPDM-UFC. No total, 134 pacientes responderam o questionário e realizaram teste genético, estando elegíveis para o estudo. O projeto teve apoio financeiro por edital **PPSUS-MS/CNPq/FUNCAP/SESA CHAMADA 02/2020**.

4. RESULTADOS

Participaram do estudo 134 familiares de portadores de NEM-1. Após realização de teste genético, foram detectadas mutações em 31,34% dos participantes (n=42). Dos pacientes com teste genético positivo, a média de idade foi de 38 anos (variando entre: 8-66 anos), sendo 45,23% mulheres (n=19) e 54,77% homens (n=23).

Entre os pacientes com teste genético positivo, 30,95% (n=13) realizaram cirurgia para retirada de pelo menos um tumor, de modo que os tumores de paratireoides foram os principais achados abordados cirurgicamente. Além disso, notou-se uma maior prevalência de lipomas e tumores de paratireoide, os quais estavam presentes em 7,14% (n=3) dos pacientes, e menor incidência de outros tumores, tendo o registro de retirada de 1 (um) tumor de hipófise, 1 (um) lipossarcoma e 1 (um) insulinooma. Outrossim, entre os 13 pacientes que realizaram procedimento cirúrgico para retirada de tumor, 69,23% (n=9) possuem 3 ou mais sintomas registrados.

Em relação aos sintomas, os mais prevalentes foram azia em 47,62% dos pacientes (n=20). Além disso, dor de estômago e lesões cutâneas em 38,09% dos pacientes positivos (n=16). Outros sintomas muito registrados foram dores de cabeça e redução da libido em 28,57% dos casos (n=12).

Ademais, tivemos outros sintomas com baixa incidência em pacientes positivos como osteoporose e pedra nos rins que foi registrados em 11,90% dos pacientes (n=5), e em menor porcentagem ainda temos em 7% dos casos (n=3) o registro de litíase renal e alteração visual. Além disso tivemos 2 (dois) registros de fratura óssea por pequeno trauma sendo um em paciente com diagnóstico precoce aos 16 anos





Tabela 1 - Sintomas em ordem de prevalência em pacientes com exame genético positivo

Sintomas	% dos pacientes
Azia	47,62%
Epigastralgia	38,09%
Lesões cutanêas	38,09%
Cefaleia	28,57%
Redução da libido	28,57%
Síncope	21,43%
Diarréia crônica	21,43%
Osteoporose	11,90%
Pedra nos rins	11,90%
Litíase renal	7%
Alteração visual	7%

Fonte: autoria própria

Em pacientes femininas foram observados dois sintomas com maior prevalência, galactorreia e a alta da menstruação por período prolongado. Além desses sintomas, foi relatado o caso de 3 pacientes que corresponde a 7,14% dos pacientes onde a infertilidade foi um sintoma, e esse sintoma só foi registrado em mulheres com média de idade de 36 anos.

Tabela 2 - Sintomas prevalentes em pacientes femininas com exame genético positivo

Sintomas	% dos pacientes femininas
Galactorreia	31,58%
Hipermenorreia	10,53%

Fonte: autoria própria

Em relação a idade dos pacientes tivemos uma incidência de 11,9% (n=5) para pacientes abaixo de 20 anos que foram positivos para a testagem da síndrome, todos sendo pacientes sintomáticos mas com presença de 1 ou 2 sintomas.

5. DISCUSSÃO

Durante o estudo foi observado que em pacientes com relato de retirada de tumor previamente tiveram uma maior frequência e quantidade de sintomas, o que pode ser apontado que o tumor é resultante de um avanço da doença. Ademais, pode ser observado que o registro de



tumores no momento da realização do teste genético foi baixo, isso pode ter ocorrido pela detecção precoce da síndrome pelo rastreamento familiar sendo enfatizado assim sua importância.

Além disso, uma maior quantidade de sintomas foi correlacionada ao avanço da idade e ao resultado positivo do estudo genético para mutação da NEM-1, porém muitos pacientes que testaram positivo não apresentavam nenhum ou poucos sintomas ressaltando a importância do teste, corroborando para isso o registro de um paciente com mutação positiva mas sendo assintomático para a síndrome.

6. CONCLUSÃO

Em suma, dentre os sintomas investigados foram os mais prevalentes sintomas gastrointestinais e lesões cutâneas, após isso cefaléia e diminuição da libido foram frequentemente registrados. No que se refere aos tumores, os lipomas e tumores de paratireoide foram responsáveis por metade das cirurgias de retirada de tumores, e foi analisado que grande parte dos pacientes com registro de retirada de tumor já tinha mais de 1 (um) sintoma.

A realização do rastreamento familiar permitiu aos pacientes o diagnóstico precoce, a partir dos testes genéticos, mesmo em pacientes com poucos sintomas e ressaltamos o pioneirismo do estudo no nosso meio.

7. REFERÊNCIAS

1. (Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, *et al.* **Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1)**. J Clin Endocrinol Metab. 2012 Sep;97(9):2990-3011. DOI 10.1210/jc.2012-1230. Epub 2012 Jun 20. PMID: 22723327.)
2. (Brandi ML, Agarwal SK, Perrier ND, *et al.* **Multiple Endocrine Neoplasia Type 1: Latest Insights**. Endocr Rev. 2021 Mar 15;42(2):133-170. DOI 10.1210/edrev/bnaa031. PMID: 33249439; PMCID: PMC7958143)