

Hiperparatireoidismo primário: apresentação atípica. Relato de caso

Primary hyperparathyroidism: an atypical presentation. Case report

Amanda Costa da Silva Vitorino¹, Talita Letícia Trevisan¹, Tiago Oliveira Costa¹, Cristina Alba Lalli¹

Recebido do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas. Campinas, SP, Brasil.

RESUMO

O objetivo deste estudo foi relatar um caso de hiperparatireoidismo primário com características clínicas, laboratoriais e de imagem atípicas, levando a suspeita diagnóstica de carcinoma de paratireoide que é uma causa rara de hiperparatireoidismo primário. Paciente do gênero masculino, 55 anos, apresentava quadro de perda ponderal significativa, astenia e mal estar generalizado. Ao exame físico, foi encontrada uma massa cervical palpável à esquerda. Procedeu-se assim à investigação laboratorial que evidenciou aumento das concentrações de cálcio e de paratormônio. Foi realizada ultrassonografia cervical que confirmou a presença de nódulo cervical e cintilografia por SESTAMIBI-^{99m}Tc que mostrou nódulo hipercaptante, de 2,5cm de diâmetro, próximo à tireoide. Outros exames evidenciaram litíase renal e lesões ósseas líticas disseminadas. Tais achados levaram à hipótese de hiperparatireoidismo primário causado por carcinoma de paratireoide. O paciente foi então submetido a procedimento cirúrgico e à biópsia de congelamento da lesão. Esta revelou características benignas, afastando a hipótese de carcinoma e a necessidade de uma ressecção *in bloc* associada à linfadenectomia, procedimento indicado em caso positivo para malignidade. A análise anatomopatológica do nódulo evidenciou um adenoma. Um ano após o tratamento, o paciente permanece livre de doença. O carcinoma de paratireoide deve ser considerado quando da presença de níveis extremamente elevados de cálcio sérico e paratormônio. Apesar do diagnóstico de carcinoma não ter se confirmado na análise histopatológica, a manutenção desta patologia entre os diagnósticos diferenciais foi essencial para a abordagem adequada do caso e para sua exclusão diagnóstica com maior segurança.

Descritores: Hiperparatireoidismo primário/diagnóstico; Neoplasias das paratireoides/diagnóstico; Carcinoma; Hipercalcemia; Diagnóstico diferencial; Humanos; Relatos de casos

ABSTRACT

The aim of this article is to report a case of primary hyperparathyroidism with atypical clinical, laboratory and imaging features. These findings raised a diagnostic suspicion for parathyroid carcinoma, a rare cause of primary hyperparathyroidism. A 55 year-old male patient presented complaints of significant weight loss, weakness and general malaise. He also had a palpable cervical mass. Imaging studies evidenced nephrolithiasis and diffuse lytic bone lesions. Laboratory tests showed very high levels of serum calcium and parathormone. These findings prompted a neck ultrasonography and SESTAMIBI-^{99m}Tc scintigraphy, which revealed a 2.5cm nodule with increased captation near the thyroid gland. The patient was submitted to surgical exploration and a frozen section biopsy of the lesion. The lesion showed benign patterns, and there was, therefore, no need for an *in bloc* resection and lymphadenectomy, which is the appropriate procedure in malignancy cases. The histopathologic analysis of the nodule revealed an adenoma. At the one year follow-up, the patient remained disease-free. Parathyroid carcinoma must be considered in cases with very high levels of serum calcium and parathormone. Although the diagnosis of carcinoma was not confirmed histologically, keeping this pathology in mind among the differential diagnosis was essential for the appropriate management of the case and the safe diagnostic exclusion of that malignancy.

Keywords: Hyperparathyroidism, primary/diagnosis; Parathyroid neoplasms/diagnosis; Carcinoma; Hypercalcemia; Diagnosis, differential; Humans; Case reports

INTRODUÇÃO

No hiperparatireoidismo primário (HPP) uma ou mais das quatro glândulas paratireoides produzem excesso de paratormônio (PTH), sem que haja um estímulo conhecido. A concentração inapropriadamente alta do PTH leva ao excesso de reabsorção renal de cálcio, aumento da reabsorção intestinal de cálcio consequente à maior produção de calcitriol, fosfatúria e aumento da reabsorção óssea. Estas alterações produzem o perfil bioquímico de hipercalcemia e hipofosfatemia e levam às várias alterações características da hipercalcemia crônica^(1,2).

Dentre as causas de HPP, o adenoma único de paratireoide é a mais comum (75-85%), seguido pela hiperplasia de paratireoides (10-20%), adenomas múltiplos (4-5%), e, raramente, o carcinoma de paratireoide (<1%)^(1,2). O carcinoma de para-

1. Universidade Estadual de Campinas, Hospital de Clínicas. Campinas, SP, Brasil.

Data de submissão: 23/09/2013 – Data de aceite: 21/01/2014

Conflito de interesses: não há.

Endereço para correspondência:

Dra. Amanda Costa da Silva Vitorino

Rua Tessália Vieira de Camargo, 126 – Cidade Universitária “Zeferino Vaz”

CEP: 13083-887 – Campinas, SP, Brasil

Fone: (19) 3521-7098 – E-mail: acsvitorino@gmail.com

tireoide (CP) tem prevalência estimada de 0,005% de todos os cânceres, sendo, portanto, uma malignidade muito rara. Desde sua descrição em 1904 por de Quervain, menos de 1.000 casos foram descritos na literatura médica na língua inglesa⁽³⁾.

A grande maioria dos pacientes com hiperparatireoidismo primário (70 a 85%) é assintomática. Nestes pacientes, o diagnóstico é feito quando se encontra hipercalcemia em exames laboratoriais de rotina^(1,2).

Dentre os pacientes com doença considerada leve ou assintomática, a litíase renal é o achado mais frequente, ocorrendo em 20 a 30% dos casos. A nefrolitíase recorrente pode evoluir para nefrocalcinose e deterioração progressiva da função renal até insuficiência renal terminal. Algum grau de disfunção renal pode ser encontrado em até um terço destes pacientes^(1,2).

A presença de doença óssea é mais rara, mas pode ser encontrada diminuição da densidade mineral óssea (DMO) em 10 a 20% dos casos. O risco de fratura, de forma geral, é significativamente maior.

Quando o diagnóstico é tardio, alterações mais graves são encontradas. Nestes pacientes, o envolvimento ósseo é caracterizado por desmineralização óssea generalizada, reabsorção subperiosteal, cistos ósseos, presença de osteoclastomas ou “tumor marrom” e fraturas patológicas. O quadro se manifesta com dor óssea, cifose, perda de estatura e deformidades esqueléticas⁽²⁾.

A crise hipercalcêmica aguda pode ocorrer, especialmente a níveis de cálcio corrigidos pela concentração de albumina superiores a 12mg/dL e caracteriza-se por diabetes insípido nefrogênico e desidratação^(1,2).

Outros achados da hipercalcemia incluem: calcificações conjuntivais, ceratopatia em faixa, hipertensão arterial (50% dos casos), alterações gastrointestinais tais como anorexia, náusea, vômitos, constipação, dor abdominal e úlcera péptica e pancreatite aguda ou crônica.

As manifestações neuromusculares são raras, mas pode ocorrer fraqueza proximal secundária à atrofia de fibras musculares do tipo II, principalmente em associação com doença óssea grave.

Os sintomas psiquiátricos incluem depressão, demência, confusão e estupor⁽²⁾.

No carcinoma de paratireoide, devido ao hiperparatireoidismo grave, ocorre comprometimento renal e esquelético graves. O envolvimento ósseo é observado em até 90% dos pacientes e apresenta-se com dor óssea, osteopenia, osteoporose, osteofibrose e fraturas patológicas. O envolvimento renal se manifesta com nefrolitíase e a insuficiência renal e é observada em até 80% dos pacientes. Os dois sistemas podem estar acometidos simultaneamente em aproximadamente 50% dos casos. Também pode ocorrer fraqueza, fadiga, irritabilidade, depressão, perda de peso, dor abdominal, pancreatite e úlcera péptica. Estes sintomas normalmente se manifestam antes da invasão tumoral local ou regional^(4,5).

Ao exame físico, 40 a 70% dos casos de carcinoma de paratireoide apresentam massa cervical palpável, o que contrasta com os tumores benignos de paratireoide que raramente são palpáveis⁽⁶⁻⁸⁾.

A presença de metástases em linfonodos, invasão local e metástases à distância reforça a suspeita diagnóstica de carcinoma,

já que estão presentes em até 67% dos pacientes no momento do diagnóstico⁽⁶⁾.

No carcinoma de paratireoide, os níveis de cálcio sérico estão, em geral, acima de 14mg/dL e o seu valor médio em torno de 16mg/dL. O PTH sérico apresenta 10 a 15 vezes o valor de referência normal, sendo que PTH 10 vezes acima do limite superior da normalidade tem valor preditivo positivo de 81% para o carcinoma de paratireoide. Por este motivo, a crise hipercalcêmica não é incomum no CP e chega a ocorrer em 8 a 14% destes pacientes⁽³⁻⁶⁾.

A tabela 1 traz um resumo das principais diferenças entre os achados no carcinoma de paratireoide e doenças benignas da paratireoide^(4,9) (Tabela 1).

Frente ao perfil clínico de hiperparatireoidismo grave, com sintomas de paratireotoxicose e cálcio sérico igual ou maior que 14mg/dL, deve ser considerada a hipótese diagnóstica de carcinoma de paratireoide, principalmente quando associado a massa cervical⁽³⁻⁶⁾.

Ainda que mais raro, considerar a hipótese de carcinoma de paratireoide é importante já que a conduta cirúrgica é diferente da tomada em casos de adenoma. O procedimento cirúrgico deverá ser realizado por cirurgião altamente experiente em cirurgia de paratireoide, com habilidade para identificar características de malignidade no intraoperatório, levando a uma abordagem cirúrgica mais agressiva, que possibilitará a cura⁽⁷⁾.

O objetivo deste estudo foi um caso de hiperparatireoidismo primário com as características clínicas e laboratoriais sugestivas de carcinoma de paratireoide.

RELATO DO CASO

Paciente do gênero masculino, 55 anos, foi encaminhado a um ambulatório de Clínica Médica de um hospital universitário referindo perda ponderal de 45 quilos no período de seis meses. O índice de massa corpórea (IMC) anterior ao início do quadro era igual a 37kg/m², caracterizando obesidade grau II. Não havia relato de alterações do apetite e do padrão alimentar.

Tabela 1. Diferenças entre o carcinoma de paratireoide e doenças benignas da paratireoide

	Carcinoma de paratireoide	Doença benigna da paratireoide
Idade média	48	55
Razão mulher/homem	1:1	3,5:1
Tamanho do tumor >3cm	Frequente	Muito raro
Cálcio sérico	14-16mg/dL	11-12mg/dL
PTH	Muito elevado	Discretamente elevado
Assintomático	≤2%	70-85%
Massa cervical palpável	40-70%	<2%
Envolvimento renal e esquelético	30-50%	<5%
Crise hipercalcêmica	14%	<2%

PTH: paratormônio.

Queixava-se também de astenia, fadiga e mal estar generalizado. Negava tosse, febre e sintomas gastrointestinais. Relatava antecedente de tabagismo e etilismo, tendo interrompido ambos os hábitos há 16 anos. Negava litíase renal, fraturas patológicas, dor óssea e outras doenças concomitantes.

Ao exame físico, apresentava IMC: 23kg/m² e, à palpação cervical, notava-se um nódulo à esquerda, próximo à tireoide, de aproximadamente 2cm de diâmetro e consistência fibroelástica. A tireoide apresentava-se com tamanho e consistência normais. O restante do exame físico era normal.

Dentre os exames laboratoriais, destacou-se o nível de cálcio sérico corrigido de 14,08mg/dL e de Paratormônio de 739pg/mL, aumentado mais que 10 vezes o limite superior da normalidade (Tabela 2).

Foram realizados os seguintes exames para melhor avaliação da massa cervical e pesquisa de outras possíveis lesões:

Ultrassonografia cervical: evidenciou “nódulo de 2.5cm em região cervical esquerda. (Linfonodo?) Tireoide sem alterações”.

Cintilografia das Paratireoides com 740-1110 MBq (20-30mCi) SESTAMIBI-^{99m}Tc: “Hiper captação em nódulo cervical à esquerda” (Figuras 1 e 2).

Tomografia Computadorizada (TC) de abdômen: “Rins tópicos, de dimensões normais e contornos regulares. Parênquima de espessura normal. Cálculos em cálices médios e inferiores do rim direito. Não há hidronefrose. Achados adicionais: Lesões líticas em ossos da bacia e na coluna vertebral” (Figura 3).

Punção Aspirativa por Agulha Fina (PAAF) do nódulo: “Lesão Epitelial com arranjos folicular e sincicial. Este resultado foi considerado inconclusivo, já que não foi possível afirmar, com segurança, tratar-se de punção de linfonodo. Também não foi possível a diferenciação entre neoplasias foliculares da tireoide (adenoma folicular e carcinoma folicular), hiperplasia/adenoma de paratireoide, bem como carcinoma de paratireoide, devido ao fato de todas estas entidades terem aspectos citológicos semelhantes”.

Em função dos achados, foi feita a hipótese diagnóstica de carcinoma de paratireoide e indicado o tratamento cirúrgico. O paciente foi submetido à exérese de nódulo em região extratireoidiana esquerda (superior ao lobo superior esquerdo da

tireoide). O material foi enviado para congelação e análise histopatológica intraoperatória.

A análise do material revelou um nódulo vermelho vivo, elástico, medindo 2,8 x 2,1 x 1,6cm. Ao corte, apresentava área cística com conteúdo achocolatado e superfície acastanhada homogênea. A microscopia revelou tecido glandular compatível com paratireoide.

Como as análises macroscópica e microscópica revelaram achados compatíveis com lesão benigna, ao contrário da suspeita inicial, optou-se por não proceder à ressecção *in bloc* e à linfadenectomia.

O resultado da análise anatomopatológica foi de um nódulo com massa de células poligonais principais em padrão sólido e trabecular, com discreto pleomorfismo. A contagem de mitoses foi baixa, contando-se no máximo uma mitose em 50 campos de maior aumento. Não foram observados sinais de invasão vascular, capsular, perivascular ou do tecido adjacente à cápsula, caracterizando assim um quadro morfológico compatível com adenoma de paratireoide.

Adicionalmente, no período intraoperatório, foi identificado um nódulo tireoidiano em lobo inferior direito, que motivou a tireoidectomia total. Na análise anatomopatológica da peça foram vistos três nódulos tireoidianos, todos menores que 1cm. Tais nódulos encontrados corresponderam a nódulos adenomatosos hiperplásicos. Entretanto, como achado incidental foram encontrados dois focos de microcarcinoma papilífero, medindo 3 mm e 1 mm de diâmetro nos lobos esquerdo e direito, respectivamente.

Um ano após o tratamento, o paciente está livre de doença e recuperou o peso. Está em uso de levotiroxina 17mcg/dia, calcitriol 1mg ao dia e carbonato de cálcio 1g por dia. Não houve recorrência do hiperparatireoidismo.

Tabela 2. Resultado de exames laboratoriais

Exames laboratoriais	Valores de referência
Cálcio sérico: 14,08mg/dL	8,5-10,2mg/dL
Fósforo: 2,0mg/dL	2,5-4,5mg/dL
Albumina sérica: 4,3g/dL	3,5-5,5g/dL
PTH Intacto: 739pg/mL	15-65pg/mL
Ureia: 55mg/dL	20-40mg/dL
Creatinina: 1,69mg/dL	0,6-1,3mg/dL
Depuração de creatinina estimado: 52mL/min/1,73m ²	>90mL/min/1,73m ²
TSH Basal: 1,41ng/dL	0,9-1,8ng/dL
T4L: 1,18ng/dL	0,9-1,8ng/dL

PTH: paratormônio; TSH: hormônio tireoestimulante; T4L: tiroxina livre.

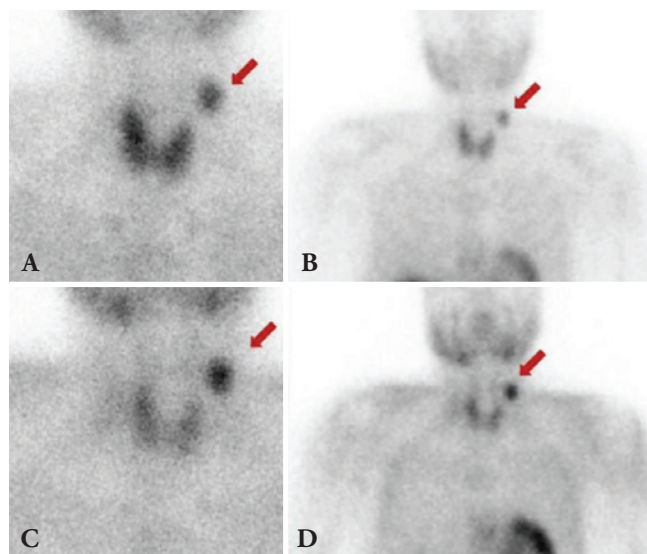


Figura 1. Cintilografia das Paratireoides com SESTAMIBI-^{99m}Tc. Imagens estáticas na projeção anterior (A) Cervical de 5 minutos; (B) Tórax de 5 minutos; (C) Cervical de 2 horas; (D) Tórax de 2 horas.

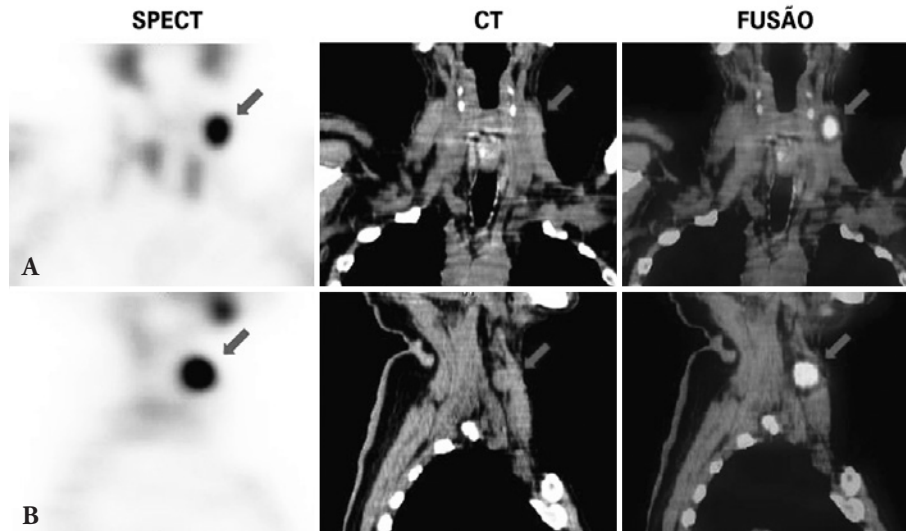


Figura 2. Cintilografia com imagens tomográficas (SPECT/CT) da região cervical/torácica nos planos: (A) Coronal; (B) Sagital.

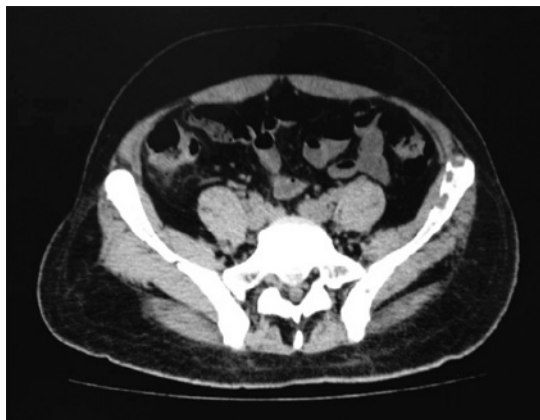


Figura 3. Tomografia Computadorizada: Lesões líticas em ossos da bacia e na coluna vertebral.

DISCUSSÃO

O caso relatado mostra um paciente com quadro clínico e alterações laboratoriais compatíveis com hiperparatireoidismo grave. A perda significativa de peso, a redução do *clearance* de creatinina, a litíase renal e lesões líticas em ossos da bacia e coluna vertebral, associados à presença de nódulo palpável em região cervical levou à suspeita diagnóstica de carcinoma de paratireoide.

O carcinoma de paratireoide apresenta forte sintomatologia de hiperparatireoidismo, níveis elevados de cálcio sérico e PTH e massa cervical palpável. A importância de manter um elevado nível de suspeição nestes casos possibilita o diagnóstico precoce e o tratamento adequado já na primeira abordagem cirúrgica, dando ao paciente maior possibilidade de cura^(3,5).

Diante da suspeita de um carcinoma de paratireoide, recomenda-se a obtenção de pelo menos dois exames localizatórios, mais comumente ultrassonografia cervical e cintilografia com SESTAMIBI-^{99m}Tc^(2,7).

A ultrassonografia é um exame não invasivo, útil para localizar doença primária e recorrência local. Tipicamente, o carcinoma apresenta-se lobulado, hipocóico, relativamente maior e com bordas mal definidas quando comparado ao adenoma. Além disso, a ultrassonografia pode ser usada para guiar a punção aspirativa por agulha fina quando há suspeita de metástase para linfonodos regionais. Entretanto, a PAAF da lesão primária deve ser evitada por ter sido associada com disseminação tumoral no trajeto da biópsia. Além disso, a citologia obtida por PAAF não será útil para diferenciar um tumor benigno de um maligno⁽⁷⁾.

A cintilografia com SESTAMIBI-^{99m}Tc indica a localização da doença, mas não distingue doença benigna do carcinoma. Outros estudos de imagem como a tomografia computadorizada (TC) e a Ressonância Magnética (RNM) podem ser usados para localizar recorrência ou metástases. A TC da região cervical é útil para indicar invasão local, enquanto a TC ou RNM do mediastino, tórax e abdomen podem mostrar a disseminação metastática⁽⁶⁾.

A associação de apresentação clínica, valores bioquímicos e estudos de imagem, como no caso aqui relatado, levanta a suspeita de carcinoma de paratireoide. Entretanto, o diagnóstico definitivo só é alcançado através de uma combinação do reconhecimento intraoperatório da doença e do exame histopatológico final do tumor ressecado^(6,9).

No intraoperatório, avaliam-se as características macroscópicas do tumor. Enquanto os adenomas de paratireoide tendem a ter consistência elástica, serem ovais e terem coloração avermelhada, o carcinoma apresenta-se como uma massa firme, cercada por cápsula fibrosa branco-acinzentada que adere ao lobo tireoidiano e aos tecidos cervicais adjacentes (músculos infra-hióideos, nervo laríngeo recorrente, esôfago e traqueia)^(6,9).

Entretanto, na ausência de invasão local macroscópica ou de metástase regional, esta distinção é difícil. Em um estudo, 86% dos pacientes não receberam o diagnóstico de carcinoma no in-

traoperatório, mesmo com cirurgias experientes em tumores de paratireoide⁽⁶⁾. Análise por congelamento também é de pouco valor já que os aspectos histopatológicos do carcinoma podem se sobrepor aos do adenoma de paratireoide, nem sempre auxiliando o cirurgião.

No caso de uma alta suspeição pré-operatória para o carcinoma de paratireoide e de achados intraoperatórios suspeitos, a ressecção *in bloc* do tumor deve ser realizada^(6,9).

Esta ressecção é definida como a remoção cuidadosa da lesão da paratireoide com a preservação da cápsula e a ressecção de todos os tecidos imediatamente envolvidos com o carcinoma de paratireoide, o que inclui o lobo tireoidiano ipsilateral, a parede da traqueia e esôfago. Qualquer linfonodo ipsilateral suspeito ou aumentado também deve ser removido, especialmente aqueles que drenam o compartimento central do pescoço. Quando o nervo laríngeo recorrente está envolvido, a maioria dos cirurgões recomenda sua remoção para garantir ressecção tumoral adequada, principalmente se o nervo não se encontra funcional no período pré-operatório. A ressecção *in bloc* oferece a melhor chance de remoção completa do tecido canceroso com risco reduzido de derramamento do tumor⁽⁶⁾.

Em 1973, Schantz e Castleman, estabeleceram critérios morfológicos para o diagnóstico de carcinoma de paratireoide baseado na análise de 63 casos. São eles a presença de: bandas fibrosas formando uma arquitetura trabecular em meio ao tumor; invasão capsular; invasão vascular e atividade mitótica entre as células tumorais⁽¹⁰⁾.

Estas características estavam presentes, respectivamente, em 90%, 60%, 15%, e 80% dos casos estudados.

Para complementar o tratamento, se tecnicamente possível, metastectomia é recomendada para metástases à distância ou localizadas, o que ajuda a controlar a hipercalemia^(3,6). Quanto ao tratamento adjuvante, a quimioterapia é, em geral, ineficaz e não há protocolos de radioterapia existentes pois o tumor é considerado radio resistente⁽⁵⁾.

Mesmo valorizando achados clínicos e laboratoriais sugestivos, não é raro que um paciente com carcinoma de paratireoide seja diagnosticado somente quando ocorre recorrência local do tumor ou se desenvolvem metástases à distância⁽⁹⁾. Para obter um diagnóstico precoce, quando ainda há possibilidade de cura, é preciso uma elevada suspeição nos casos de hiperparatireoidismo grave.

No caso descrito, apesar da suspeita pré-operatória de malignidade, no intraoperatório a paratireoide acometida revelou características benignas e a biópsia de congelação auxiliou a decisão quanto à conduta. Na análise anatomopatológica não foram encontrados os critérios de malignidade acima descritos. Tanto a análise morfológica quanto o perfil imunohistoquímico foram compatíveis com adenoma de paratireoide, neste caso um adenoma ectópico e volumoso.

Apesar do diagnóstico de carcinoma não ter se confirmado, a manutenção desta patologia entre os diagnósticos diferenciais foi essencial para a condução adequada e sua exclusão com maior segurança.

REFERÊNCIAS

1. Fraser WD. Hyperparathyroidism. *Lancet*. 2009;374(9684):145-58.
2. Bringham FR, Demay MB, Kronenberg HM. Hormones and disorders of mineral metabolism. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, editors. *Williams Textbook of endocrinology*. 12th ed. Philadelphia: Elsevier; 2011. p.1255-77.
3. Wei CH, Harari A. Parathyroid carcinoma: update and guidelines for management. *Curr Treat Options Oncol*. 2012;13(1):11-23.
4. Levin KE, Galante M, Clark OH. Parathyroid carcinoma versus parathyroid adenoma in patients with profound hypercalcemia. *Surgery*. 1987;101(6):649-60.
5. Okamoto T, Iihara M, Obara T, Tsukada T. Parathyroid carcinoma: etiology, diagnosis, and treatment. *World J Surg*. 2009;33(11):2343-54.
6. Mohebbati A, Shaha A, Shah J. Parathyroid carcinoma: challenges in diagnosis and treatment. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2012;26(6):1221-38.
7. Abrahão M, Cervantes O, Lazaretti-Castro M, Neves MC, Kunii IS, Orlandi D, et al. Parathyroid carcinoma and hungry bone syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2013;57(1):79-86.
8. Montenegro FL, Tavares MR, Durazzo MD, Cernea CR, Cordeiro AC, Ferraz AR. Clinical suspicion and parathyroid carcinoma management. *Sao Paulo Med J*. 2006;124(1):42-4.
9. Ricci G, Assenza M, Barreca M, Liotta G, Paganelli L, Serio A, et al. Parathyroid carcinoma: the importance of high clinical suspicion for a correct management. *Int J Sur Oncol*. 2012;2012: 649148.
10. Schantz A, Castleman B. Parathyroid carcinoma. A study of 70 cases. *Cancer*. 1973;31(3):600-5.