

Abordagem Clínica e Laboratorial do Bócio Uninodular Sólido: Vantagens da Determinação da Calcitonina Sérica por Métodos Distintos no Rastreamento do Carcinoma Medular de Tireóide, Forma Esporádica

artigo original

Neusa M.A. Abelin
Susimeire Gomes
Maria Tereza Ivanoff
Marilza C.L. Ezabella
Cesar Y. Hayashida
Sergio P.A. Toledo

Unidade de Endocrinologia
Genética (LIM 25),
Departamento de Clínica Médica,
Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo,
São Paulo, SP.

RESUMO

A apresentação clínica mais freqüente da forma esporádica do carcinoma medular da tireóide (CMT) é o bócio uninodular sólido (BUS), apresentação esta semelhante aos demais tumores que afetam a glândula. O estabelecimento da freqüência de CMT em BUS apresenta implicações importantes não só diagnósticas, como também terapêuticas, visto a abordagem cirúrgica do CMT diferir de outros tumores tireoideanos. Para investigar a prevalência de CMT em BUS, dosamos calcitonina (CT) sérica, marcador bioquímico do CMT, por métodos distintos (RIA e IRMA) em 60 casos (55 mulheres; com idades entre 22 e 75 anos). A análise citológica obtida através de punção biópsia (PAAF) revelou 100% de especificidade e 67% de sensibilidade na detecção de carcinoma de tireóide. Considerando-se o grau de suspeita clínica para neoplasia tireoideana e os achados anatomopatológicos, houve 60% de correlação positiva. CMT foi diagnosticado através da elevação da CT sérica em um dos 59 casos (1,69%) e confirmado posteriormente pela PAAF e anatomopatológico. A incidência de CMT entre os casos de neoplasias tireoideanas nesta amostra foi de 12,5% (1/8). Concluímos que a dosagem rotineira da CT sérica em casos com BUS não só complementa o estudo desta doença, como auxilia fortemente no diagnóstico do CMT. Tanto o IRMA como o RIA mostraram-se métodos úteis no rastreamento do CMT. Entretanto, o RIA pode provavelmente detectar ainda mais precocemente a elevação de formas não monoméricas da molécula de CT, as quais nos casos de CMT são usualmente mais abundantes que as formas monoméricas. (**Arq Bras Endocrinol Metab** 1999;43/2: 104-13).

Unitermos: Tireóide; Calcitonina; Bócio uninodular atóxico; Carcinoma medular de tireóide.

ABSTRACT

Sporadic medullary thyroid carcinoma (MTC) usually presents as a single nodule (SNT), a presentation common to other thyroid tumors. The establishment of its frequency in SNT has diagnostic and therapeutic implications, since surgery for MTC differs from other tumors. Serum calcitonin (CT), the standard marker for MTC, were measured in 60 cases of SNT (55 females, 22-75 years of age). Fine needle aspiration biopsy (FNAB) of the nodules was also performed, being 100% specific and 67% sensitive for detecting thyroid carcinomas. Sixty percent of clinically suspected malignancies were confirmed post-surgically. MTC was diagnosed by serum CT in 1 of 59 cases (1.69%), confirmed by FNAB and submitted to appropriate surgery. It accounted for 12.5% of thyroid malignancies of this group, since 6 papillary and 1 undifferentiated cases were also diagnosed. Therefore, routine serum CT measurement in SNT is a strong tool in the diagnosis and adequate surgery of MTC. Both IRMA and RIA were useful in this screening. The latter, however, can detect MTC earlier, due to its ability to measure non-monomeric forms of CT, abundant in this condition. (**Arq Bras Endocrinol Metab** 1999;43/2: 104-13).

Keywords: Thyroid; Calcitonin; Uninodular goiter; Medullary thyroid carcinoma.

Recebido em: 31/03/98
Revisado em: 03/09/98 e 23/01/99
Aceito em: 02/03/99

O CARCINOMA MEDULAR DA TIREÓIDE (CMT) pode se apresentar tanto sob a forma esporádica como familiar. Quando no contexto familiar, o seu diagnóstico pode ocorrer de forma mais precoce, pois nos parentes dos afetados são realizados de forma rotineira a análise ultrassonográfica, a punção aspirativa com agulha fina seguida de exame citológico e a dosagem de calcitonina (CT) sérica basal e após estímulo (1). Em alguns centros, a pesquisa de marcadores da doença a nível molecular (mutações do proto-oncogene RET) tem caracterizado os indivíduos afetados antes que qualquer alteração bioquímica hormonal possa ser mensurável ou até mesmo antes de haver comprometimento histológico. Estes marcadores moleculares possuem acurácia elevada mesmo ao nascimento, superando a limitação dos testes bioquímicos para faixas etárias mais jovens. Desta forma, os pacientes portadores de CMT hereditário beneficiam-se com uma conduta cirúrgica precoce e adequada, quando ainda não existem metástases e a cura da doença pode ser efetiva (2-4).

Contrariamente, nos casos esporádicos onde encontra-se ausente a história familiar progressiva da doença, importante sinalizador de provável acometimento de CMT, o diagnóstico usualmente é mais tardio, comprometendo a cura definitiva. Corrobora com isto o fato de que habitualmente no rastreamento dos nódulos tireoideanos não é realizada a dosagem sérica basal de CT, levando-se usualmente em conta apenas a análise do exame citológico por punção aspirativa com agulha fina (PAAF).

Entretanto, há hoje evidências nítidas demonstradas por diversos autores, de que a dosagem rotineira de CT sérica no período pré-cirúrgico, em pacientes com nódulo tireoideano, pode ser bastante útil, sobrepondo-se à PAAF seguida de exame citológico (5-10).

Confirmadamente a PAAF tem mostrado falhas no diagnóstico do CMT. Isto pode ocorrer, mesmo considerando-se uma boa qualidade na punção tireoideana e no exame citológico da lâmina. Primeiramente, porque focos minúsculos de CMT podem não ser visualizados pelo ultra-som ou, por estarem localizados posteriormente no lobo tireoideano, dificultarem a punção. Por outro lado, alguns achados freqüentes do CMT, como a presença de amilóide, podem não ser detectáveis em análise citológica usando-se método de rotina. Além disso, o padrão citológico do CMT pode ter, às vezes, uma configuração que mimetiza os carcinomas papilífero, anaplásico ou folicular, sendo então seu diagnóstico feito por exclusão nos padrões não clássicos. Também podem ocorrer formas mistas de CMT e folicular (10-13).

Embora a incidência de CMT em nódulos tireoideanos possa parecer inicialmente desprezível (0,57% a 0,84% de todas a patologia nodular tireoideana; 1,2 a 1,5% dos nódulos tireoideanos solitários e 10,7 a 26,7% dos carcinomas de tireóide), o diagnóstico pré-cirúrgico do CMT deve ser fortemente enfatizado por dois motivos: primeiro, que a incidência de nódulos, mesmo em populações com adequada ingestão de iodo, varia de 4 a 7% e aumenta com a idade, chegando a 25 a 50% em dados de autópsia; analisando paralelamente a um crescente aumento da taxa de sobrevivência da população geral, estes números também tenderão a ser crescentes e, conseqüentemente, há uma possibilidade de incremento na taxa de prevalência do CMT (8); segundo, porque a estratégia cirúrgica para o CMT é distinta daquela indicada para os carcinomas folicular e papilífero de tireóide. Além disto, eventuais resquícios tumorais pós-cirúrgicos de CMT não apresentam boa resposta a outros agentes terapêuticos tais como radioiodoterapia, quimioterapia e doses supressivas hormonais. Por outro aspecto, o custo deste diagnóstico pré-cirúrgico é equivalente, ou até menos dispendioso, quando comparado com o custo do tratamento de um paciente no qual o CMT não foi diagnosticado precocemente (6,14,15).

Mesmo diante de todos estes argumentos, Shepard (15) questiona se a prevalência de CMT encontrada nestes estudos possa ser generalizada, e salienta a necessidade de novos estudos prospectivos com o intuito de comparação e confirmação desta prevalência em outras populações e/ou áreas geográficas.

No intuito de avaliar em nosso meio os possíveis benefícios da dosagem pré-cirúrgica da CT sérica no rastreamento do CMT esporádico e compará-los aos dados de literatura, realizamos estudo prospectivo em uma população ambulatorial. Selecionamos no universo da patologia tireoideana, aqueles pacientes portadores de nódulo único à palpação e à ultra-sonografia. Utilizamos dois métodos de dosagem de CT: o radioimunoensaio (RIA) e o radioimunométrico (IRMA), uma vez que estes tumores, dependendo de seu estágio de diferenciação, podem muitas vezes apresentar formas moleculares não monoméricas da CT, as quais não são mensuráveis pelo IRMA (16-23).

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Em um período de 3 anos (1994-1997), dentre as várias doenças tireoideanas foram rastreados na Disciplina de Cirurgia de Cabeça e Pescoço, e encaminhados para o nosso ambulatório, 103 pacientes bioquimicamente eutireoideos com bócio, supostamente

nodular sólido (BUS), para seguimento, preenchimento de protocolo de estudo prospectivo e realização de dosagens basais de CT (por RIA e IRMA). Este estudo foi aprovado pelo Conselho de Departamento e respectiva Comissão de Ética da Instituição.

Foi adotado como critérios de exclusão a presença de história familiar de neoplasia endócrina múltipla tipo II (NEM II), presença de mais de um nódulo detectado clínica e/ou ultrassonograficamente, como também a presença de nódulo "quente" à cintilografia.

A amostra populacional inicial (103 pacientes), após verificados os critérios de exclusão, consistiu de 60 pacientes (55 mulheres e 5 homens), com idades entre 22 e 75 anos (média±desvio padrão de 47±14,6 anos) e com tempo de história de aparecimento do nódulo de 4 a 96 meses (média±desvio padrão de 27,1±23,7 meses).

Uma paciente específica (MAS, 61^a. e de no. 20 entre as operadas) com 16 anos, embora estatisticamente excluída do cálculo de prevalência de CMT, visto apresentar história familiar de CMT, será relatada neste estudo devido a peculiaridades em suas dosagens de CT (RIA X IRMA).

Todos os pacientes foram submetidos a história e exame físico realizados por dois examinadores, e preenchido protocolo considerando-se a presença ou não de um ou mais fatores de suspeita clínica (alta= AS, moderada= SM ou baixa= SB) para câncer de tireóide, como proposto por Hamming et al (24).

Foi realizado exame ultrassonográfico (US) da região cervical, com aparelho de alta frequência (7 MHz) e com capacidade de resolução axial e lateral de 0,3 e 0,1 cm, respectivamente.

A punção biópsia para análise de esfregaço foi realizada com agulha fina, segundo técnica padrão (11), nem sempre interpretada pelo mesmo citopatologista.

Níveis séricos dos hormônios tireoideanos (T3, T4 e T4 livre) e tireotrofina (TSH) foram dosados em duplicata (DPC - Diagnostic Products Corporation, USA; CIS - Biointernational, France), sendo considerados valores normais aqueles compreendidos entre: 70 e 220 ng/dl (para o T3), 4,5 e 11,5 µg/dl (para o T4 total), 0,8 e 2,0 ng/dl (para o T4 livre) e 0,4 e 4,5 mIU/ml (para o TSH).

Em todos os casos a CT sérica foi mensurada por dois métodos distintos, utilizando-se para a análise por RIA estojos comerciais Calcitonin-DPC (Diagnostic Products Corporation, USA); e para análise por método IRMA utilizou-se estojo comercial ELSA-CT (CIS, France). Ambos os métodos foram padronizados em nosso laboratório, sendo considerado como limite basal

superior da normalidade 58,55 pg/ml (média±DP: 25,7±12,1 pg/ml) para o RIA e 5,74 pg/ml (média±DP: 1,3±2,2 pg/ml) para o IRMA (25,26).

Aqueles pacientes cujos níveis séricos basais de CT (RIA e/ou IRMA) encontravam-se acima dos níveis normais, foram submetidos ao teste estimulatório combinado com CA⁺⁺/pentagastrina intravenoso (2mg Ca⁺⁺/kg e 0,5mg/kg de pentagastrina), com amostras de sangue colhidas para dosagem de CT nos tempos 0 e 2, 5 e 10 minutos após o estímulo. Considerou-se como limite da normalidade valores de pico de até de 250 pg/ml (média±DP: 76,3±78,4 pg/ml) para o RIA e abaixo de 50 pg/ml (média±DP: 22,7±27,2 pg/ml) para o IRMA, valores estes padronizados em nosso laboratório (27). Para o IRMA, valores de CT sérica após estímulo compreendidos entre 50 e 100 pg/ml são considerados suspeitos de hiperresposta, e acima de 100 pg/ml, patognômico de hiperresposta.

Após estes procedimentos, os pacientes foram reencaminhados ao ambulatório de origem, sendo que 20 deles foram submetidos a tratamento cirúrgico por apresentar suspeita clínica e/ou PAAF sugestiva de câncer de tireóide (padrões anaplásico, papilífero, medular e folicular, com presença de atipias morfológicas ou presença de células de Hürthle).

O tratamento cirúrgico para CMT foi a tireoidectomia total com dissecação central de linfonodos, acrescido de dissecação bilateral modificada (28), quando constatada a presença de linfonodos cervicais laterais. Nos demais tipos citológicos de carcinoma o tratamento foi a tireoidectomia total com dissecação dos linfonodos, seguido de radioiodoterapia, quando havia presença de resquício tumoral captante cervical, e reposição supressiva de TSH com levotiroxina sintética.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

O teste de concordância de McNemars foi usado para avaliar a incidência de CMT em nódulo único encontrado neste trabalho e comparar com os achados de outros autores. (Tabela V). O caso com CMT familiar não foi incluído nesta análise estatística.

RESULTADOS

Dos 61 pacientes examinados, incluindo a paciente com história familiar de CMT, 28 (45,9%) apresentavam graus variados de suspeita clínica alta e/ou moderada para neoplasia (14 casos com combinação de 1 ou 2 fatores moderados, 5 com combinação de fatores alto e moderado e 9 com suspeita alta, Tabela

Tabela I - Presença de fatores introduzido por Hamming et al que determinam alto e/ou moderado grau de suspeita clínica de câncer de tireóide.

	Pacientes	
	Total (n= 60)	Operados (n= 20)
<i>Alto</i>		
História familiar NEM	1*	1/20
Crescimento rápido	13/60	5/20
Nódulo firme	6/60	5/20
Fixação	0/60	0/20
Paralisia de cordas vocais	0/60	0/20
Linfonodos regionais	2/60	2/20
n (Proporção) =	22/60	14/20
<i>Moderado</i>		
Idade <20 anos	1*	1/20
Idade >60 anos	13/60	6/20
História radiação	0/60	0/20
Homens com nódulo único	5/60	4/20
Diâmetro >4 cm e parcialmente cístico (dado obtido por US)	4/60	4/20
n (Proporção) =	22/60	15/20

* paciente excluída estatisticamente da incidência de CMT forma esporádica em BUS
US: ultrassonografia

I). Os demais 33 pacientes (54,1%) apresentavam baixo grau de suspeita, sendo que nestes a única queixa era a presença de um nódulo tireoidiano, que à palpação revelaram-se de consistência não firme e cuja história da doença era de média a longa evolução (1-5 anos). Dos pacientes que apresentavam alto grau de suspeita ou a combinação de mais de um dos fatores de suspeita clínica e que foram submetidos a cirurgia (15 de 20), 9 (60%) revelaram a presença de câncer ao exame anatomopatológico, havendo portanto 40% de falsos positivos clinicamente. Não foi possível verificar a incidência de falsos negativos ao exame clínico, já que os demais 40 pacientes com baixa suspeita clínica e/ou citológica não foram operados. Entretanto, nenhum dos três pacientes operados (no. 11, 13 e 14), sem suspeita clínica em nossa avaliação, apresentou câncer.

A análise da correlação entre graus de suspeita clínica e presença de câncer ao exame histopatológico, revelou melhor positividade quando havia presença de dois fatores de alta suspeita ou quando havia a combinação de um grau alto e um grau moderado de suspeita (Tabela II). Analisando os fatores isoladamente, a possível correlação entre suspeita clínica e presença de câncer se fortaleceu quando ocorria a presença de linfonodos (2/2; 100%), nódulo firme à palpação (4/6; 66%) e crescimento nodular rápido (3/5; 60%). Não houve boa correlação com a faixa etária dos casos

acima de 60 anos (3/6; 50%), com nódulo tireoidiano único em paciente do sexo masculino (1/4; 25%) e com o diâmetro do nódulo maior que 4 cm e parcialmente cístico à US (2/4; 50%).

A US revelou 51 pacientes (85%) portadores de nódulo sólido hipocogênico (5 com descrição apenas de nódulo sólido e 8 descritos como hipocogênicos contendo áreas císticas em seu interior) com presença de linfonodos em cadeia cervical à direita em dois pacientes, 6 (10%) hipercogênicos e 3 (5%) isoecogênicos.

A análise comparativa entre a citologia (PAAF) e o resultado do exame anatomopatológico dos 20 pacientes submetidos à cirurgia (Tabela II), revelou 100% de especificidade (ausência de falsos positivos) da PAAF para a presença de câncer tireoideano e sensibilidade (ausência de falso-negativos) de 66,7%. Este quadro se compara inversamente ao diagnóstico de suspeita clínica, o qual apresentou especificidade de 72% (8 em 11 pacientes com suspeita alta) e sensibilidade de 100% (todos com diagnóstico de câncer ao anatomopatológico tinham alto grau de suspeita clínica).

Dos 60 casos encaminhados para realização de PAAF, uma paciente recusou-se a submeter ao procedimento.

Laboratorialmente, confirmando a clínica, todos os pacientes eram bioquimicamente eutireoideos quanto aos níveis séricos hormonais basais. Os valores séricos basais (média±DP) de T3, T4 e T4 livre e TSH foram, respectivamente, de 138,6±27,4 ng/ml, 8,08±1,53 µg/dl, 1,38±0,47 ng/dl e 1,3±0,06 µUI/ml.

Os níveis séricos de CT apresentaram valores médios basais de 31,39±40,96 pg/ml (RIA), sendo que 3 pacientes (nº 18, 19 e 20) revelaram valores basais acima daqueles considerados normais para o nosso laboratório (Tabela III). Os níveis de CT pelo IRMA foram de 3,06±11,23 pg/ml e apenas um caso (nº 19) apresentou valor basal elevado, pelos critérios de normalidade padronizados em nosso laboratório. Este paciente foi encaminhado diretamente à cirurgia por apresentar valores basais de CT bastante elevados por ambos os métodos e os achados tanto cito (PAAF) como histológicos confirmaram tratar-se de CMT. Os dois outros pacientes hipercalcitoninêmicos (RIA e/ou IRMA) foram submetidos antes da cirurgia ao teste de estímulo combinado com cálcio/pentagastrina (Tabela IV). Os resultados revelaram no paciente nº 18 ausência de resposta da CT ao teste, quando dosada pelo RIA e resposta tardia, mas dentro da normalidade ao IRMA. Estas respostas são concordantes com o exame anatomopatológico que revelou tratar-se

Tabela II - Dados da análise comparativa dos 20 pacientes submetidos a cirurgia: fatores de suspeita clínica x laudo PAAF x laudo histopatológico.

Pac. Protoc.	Pac. opr. nº	Idade (anos)	Duração (meses)	Fatores suspeita clínica		Laudo PAAF (padrão)	Laudo Histopatológico
				ALTA	MODERADA		
ACRC	1	23	6	+		Folicular / células de Hurthle	Adenoma folicular
ADS	2	70	36	cresc. Rápido	++	Folicular	Bócio adenomatoso
AM	3	56	36		Masculino >60anos		
AFS	4	34	8	++	++	Folicular	Adenoma folicular
CNM	5	73	6	cresc+nód.firme	Masculino >4cm	Papilífero	CA papilífero
HMOS	6	32	12	+	+	Papilífero	CA papilífero + Tireoidite
IMS	7	49	5	cresc. rápido	>60 anos	Folicular	Adenoma folicular
JFD	8	55	18	+		Padrão folicular	CA papilífero + Tireoidite
MJJ	9	64	18	cresc. rápido	++	Folicular	Bócio adenomatoso com hiperplasia folicular
MLC	10	65	24	+ nód.firme	Masculino >4cm não cistic		
TK	11	55	22		++	Folicular	Tireoidite crônica linfocitária + CA pouco diferenciado
VLNF	12	43	16		>60anos		
ZASS	13	43	12		>4 cm não cistic	Folicular	Bócio adenomatoso Tireoidite crônica
ESA	14	28	12		+	Folicular / células de Hurthle / Tireoidite Hashimoto	Bócio adenomatoso Tireoidite crônica
MCS	15	62	12	+	>60 anos	Folicular	CA papilífero + Tireoidite crônica
RAC	16	22	7	nód. firme	>4 cm	Folicular / células de Hurthle	Bócio adenomatoso
TMJS	17	39	12		++	Folicular / células de Hurthle	Bócio adenomatoso
NTY	18	66	12		>60 anos >4 cm	Folicular / células de Hurthle	Bócio adenomatoso
AJD	19	51	12	++		Folicular	Bócio adenomatoso
AMS	20	16	achado U.S. 3mm	cresc+nód.firme + linfonodos	+	Folicular	CA papilífero
				+	>60 anos	Papilífero	CA papilífero + Tireoidite crônica
				linfonodos	+	Medular	CA medular
				nód.firme	Masc		
				+ NEM	+	Medular	CA medular
					<20 anos		

+ Indicação de positividade de presença de um ou mais fatores de suspeita clínica de câncer

de carcinoma papilífero, e não medular. O paciente nº 20 (excluído estatisticamente) apresentou valores de incremento anormais da CT ao teste de estímulo. Inicialmente estas elevações excessivas ocorreram apenas pelo RIA. Porém, com a evolução da doença os valores de CT, quando dosados pelo IRMA, foram também se elevando, confirmando os valores inicialmente acusados pelo RIA. Após tireoidectomia, e com resultado anatomopatológico de CMT, este caso apresentou valores normais de CT tanto basais como após estímulo,

indicando provável cura, graças ao diagnóstico precoce aqui realizado.

A incidência percentual de CMT nesta população estudada, excluindo aqui a paciente com história familiar de NEM (nº 20), foi de 1,69% (1/59), considerando-se aqui não só resultados da punção biópsia como também positividade de resposta alterada da CT ao teste de estímulo cálcio/pentagastrina; já entre os pacientes aqui detectados com cânceres de tireóide, a incidência de CMT foi de 12,5% (1/8).

Tabela III - Dados laboratoriais dos pacientes hipercalcitoninêmicos

nº	CT RIA pg/ml	CT IRMA pg/ml	PAAF Padrão citológico	Anátomo Patológico	US de Tireóide	Captação	T3 ng/dl	T4 µg/dl	T4L ng/dl	TSH IU/L	AC anti TPO	CEA ng/ml
18	81,73	0,36	Papilífero	CA Papilífero com comprometimento ganglionar	Lobos aumentados com áreas sugestivas de processo inflamatório crônico agudizado (tireoidite). Hipertrofia ganglionar à direita	2h:7% 24h:11% Distribuição do traçador de forma heterogênea	100	8	1,4	0,7	- 20 (<10) 13 (-)	2,8
19	321,85	70,83	Medular	CMT	Nódulo em terço médio, hipoecogênico, com áreas de calcificação no seu interior, de aproximadamente 2,4x1,5 cm	2h:8% 24h:14% Discreta hipocaptação no polo superior do LD. Bócio uni-nodular	110	9	1,9	0,4	Não realizado	>100
20	82	0,58	Medular (IP+)	CMT	Lobo Direito: nódulo em terço médio (0,3x0,4 cm)	2h:10% 24h:33% Cintilografia normal	120	6		1,1	Não realizado	3,2

IP+: Imunoperoxidase positiva; AC anti-TPO: anticorpos anti-peroxidase ; CEA: antígeno carcinoembrionário

Tabela IV - Resposta da calcitonina sérica ao teste de estímulo combinado com cálcio/ pentagastrina realizado naqueles pacientes que apresentaram hipercalcitoninemia basal.

Colheita	Paciente nº 18		Paciente nº 19		Paciente nº 19/94		Paciente nº 20		Paciente nº 20		Paciente nº 20	
	Pré-cirurgia		Pós-cirurgia		Pré-cirurgia		Pré-cirurgia		Pós-cirurgia		Pós-cirurgia	
	CT (pg/ml)		CT (pg/ml)		CT (pg/ml)		CT (pg/ml)		CT (pg/ml)		CT (pg/ml)	
tempos	RIA	IRMA	RIA	IRMA	RIA	IRMA	RIA	IRMA	RIA	IRMA	RIA	IRMA
Basal	81,7	0,4	171	25,7	101	0,3	96,4	5,9	109	14	14,6	0,22
2 min.	83,2	13,6	659	263	211	15	645	198	603	203	17,2	0,22
5 min	78,8	19,9	1204	1380	354	29	778	187	534	173	28,3	2,09
10 min.	90,4	31,6	787	1043	292	12	604	95	382	104	35,3	0,22

Tabela V - Análise comparativa de incidência de Carcinoma medular de tireóide e Bócio uninodular sólido.

Autores	CMT n (+)	CMT n (-)	BUS n total
Paccini	5* (1%)	483 (88%)	488 (89%)
Abelin	1 (0%)	59* (11%)	60 (11%)
Rieu	2* (1%)	134 (68%)	136 (69%)
Abelin	1 (1%)	59 (30%)	60 (31%)

* p < 0,0001 (teste pareado de McNemar's)

DISCUSSÃO

A dosagem sistemática de calcitonina, em pacientes com patologia nodular tireoideana, no rastreamento do CMT-forma esporádica, tem sido recomendada por diversos autores nos últimos cinco anos, e seu benefício compro-

vado em termos de prognóstico de cura quanto mais precoce for o diagnóstico. (5,6,7,9,10,29,30) A prevalência de formas esporádicas de CMT em nódulos tireoideanos tem variado de 0,28 % a 1,5%, sendo as maiores taxas encontradas nas patologias uninodulares. Já a prevalência de formas esporádicas de CMT dentre os carcinomas de tireóide variou de 10 a 26,7%. Pacini e col. (5), relataram em seus estudos prevalência de CMT em patologias nodulares tireoideanas de 0,57% (8/1385), elevando-se esta para 1,02% (5/488) quando considerados apenas os bócios uninodulares, e decrescendo para 0,28% (2/709) nos bócios multinodulares. Rieu e col. (6), em uma casuística de 469 pacientes, encontrou prevalências ligeiramente mais altas, de 1,5% (2/136) para os bócios uninodulares e de 0,89% (2/224) para os multinodulares. Henry e col. (7) revela uma frequência de 0,60% de CMT nas doenças tireoideanas nodulares em geral. Diante

destes resultados pode-se estimar, uma incidência ao redor de 1 caso de CMT para cada 100 patologias nodulares. Entretanto, Dunn(14) e Sheppard (15) enfatizam a necessidade de mais estudos prospectivos em outras populações e outras áreas geográficas para aceitação da universalidade destes fatos.

No presente trabalho, embora tenhamos analisado uma série de apenas 60 pacientes com patologia uninodular tireoideana, encontramos incidência de 1,69% , dados estes concordantes com os de Pacini e e Rieu ($p \leq 0.0001$). Nossos achados são também coincidentes com a previsão de Dunn, em que no mínimo um em cada 70 casos com nódulos tireoideais, clinica e aparentemente únicos, possa ser CMT.(14)

A criteriosa abordagem clínica e ultrassonográfica, somada à análise citológica por punção aspirativa (embora esta nem sempre tenha sido realizada no mesmo Serviço), acrescida da dosagem sistemática de calcitonina basal, e posteriormente complementada pelo teste de estímulo com pentagastrina, possibilitou-nos realizar não só o diagnóstico de sete casos de carcinoma tireoideano (incidência de 11,86% (7/59)), como também a identificação de um portador de CMT entre estes.

Embora a história clínica e a palpação careçam de especificidade e sensibilidade no diagnóstico definitivo da presença ou não de câncer nas patologias nodulares tireoideanas, elas podem nos fornecer as primeiras indicações da presença de malignidade, além de diminuir consideravelmente, se complementada por exames subsidiários, o número de intervenções cirúrgicas. Neste estudo abordamos em nossa avaliação uma série de fatores de suspeita clínica de malignidade, introduzidos por Hamming e colaboradores (24), e recomendados por outros autores (31, 32). Nossos resultados, 72% (8/11) de incidência de câncer nos nódulos dos pacientes que apresentavam alto grau de suspeita clínica, foram semelhantes aos citados por Ridgway (71%). Foram altamente indicativos de malignidade em nossa amostragem fatores como a presença de linfonodos em cadeia cervical adjacente ao nódulo, nódulo firme e rápido crescimento nodular. Entretanto, OKAMOTO e colaboradores (33), estudando 252 pacientes com patologia nodular tireoideana, encontraram 98% de especificidade e 63% de sensibilidade do exame físico para suspeita de malignidade, considerando as neoplasias em geral, mas cujos índices reduziams-se consideravelmente (25%) quando era considerado apenas o carcinoma folicular. Neste trabalho, como não detectamos casos de Carcinoma folicular dentre os pacientes submetidos a cirurgia, os índices de suspeita clínica se demonstraram mais fidedignos em relação a malignidade.

A ultrassonografia revelou hipocogenicidade em todos os nódulos com carcinoma comprovados ao anatomopatológico, mas sem possibilidade neste trabalho de afirmar um grau de especificidade, uma vez que 85% (51/60) de nossa amostragem apresentavam hipocogenicidade nodular ao ultra-som. A real e grande contribuição da ultra-sonografia no presente estudo foi na caracterização de presença de nódulo único, tamanho do nódulo, identificação de área cística, e presença de linfonodos (2/60) em cadeia cervical. Estas características ultrassonográficas, meramente físicas , complementaram a avaliação clínica, mas sabidamente não tem acurácia em predizer a presença de malignidade. (34,35,36).

Embora o diagnóstico pré cirúrgico do CMT pela PAAF é considerado por muitos autores como de acurácia inferior a obtida pela determinação da CT sérica, neste trabalho obtivemos através da PAAF especificidade e sensibilidade diagnóstica de 100% para o CMT (2/2), aqui incluindo-se a paciente com história familiar de NEM. Atribuímos estes resultados a experiência do citopatologista que analisou as punções dos pacientes hipercalcitoninêmicos. Entretanto, quando consideramos a amostra como um todo, a acurácia deixa bastante a desejar, revelando uma sensibilidade de apenas 44,4% (4/9), inferior aquela encontrada na literatura (33,37,38,39) e inclusive aquela encontrada no Departamento de Patologia da USP, cuja acuracidade é de 97,2 %. (12). Este fato, era por nós já esperado, visto que muitos dos pacientes realizaram a PAAF em diferentes serviços, comprovando mais uma vez que a acurácia do diagnóstico citológico pela PAAF está diretamente correlacionada com a experiência do citopatologista e a uniformidade da análise.

Neste trabalho, a concentração basal de calcitonina sérica (Método RIA) encontrava-se pré-cirurgicamente elevada em três pacientes (NTY, AJD, AMS,n.os.18,19 e 20 respectivamente), tendo sido de vital importância no diagnóstico precoce e conseqüente cura da paciente AMS (nº 20) com história familiar de NEM, excluída estatisticamente da análise de incidência de CMT-forma esporádica em nódulo único. Contrapondo-se a estes valores, a concentração basal da calcitonina sérica pelo método radioimunométrico (IRMA), apresentava-se aumentada inicialmente em apenas um destes pacientes (AJD,nº 19). Este caso foi encaminhado diretamente a cirurgia devido aos altos valores basais de CT por ambos os métodos, além dos valores de CEA extremamente elevados e presença de nódulo com mais de 2 cm, com PAAF sugestiva de CMT, prescindindo assim de

teste de estímulo pré cirurgico para confirmação diagnóstica. Neste paciente não foi possível obter cura devido ao encaminhamento tardio, tendo havido percepção de presença de nódulo pelo doente doze meses antes de seu comparecimento ao Serviço. Os dois demais pacientes (NTY, MAS, n^o 18 e 20) foram submetidos, pré-cirurgicamente, ao teste combinado com cálcio/ pentagastrina, cujas respostas foram coincidentes com o diagnóstico anatomopatológico, apresentando resposta exacerbada da calcitonina, inicialmente somente pelo método RIA, e com o evoluir da doença por ambos os métodos, apenas o paciente (No. 20) com diagnóstico de CMT. O paciente NTY (n^o 18), teve somente a CT RIA basal elevada, com ausência de resposta ao teste combinado por este método e com diagnóstico tanto citológico, como anatomopatológico de Carcinoma papilífero. Neste caso, podemos atribuir tratar-se de detecção pelo RIA de alguma forma de Calcitonina não monomérica, mas não correlacionada a presença de CMT, uma vez que não responde ao teste de estímulo por este método. Entretanto, esta afirmação não se aplica, quando tivermos diante de uma calcitonina basal RIA elevada e responsiva anormalmente ao teste de pentagastrina, e cujos resultados estejam em discrepância a normalidade dos valores da CT basal e estimulada mensurada pelo método IRMA. Nestas situações podemos supor que, dependendo do grau de diferenciação tumoral parece haver um maior incremento de formas não monoméricas da Calcitonina, melhor identificadas pelo método de radioimunoensaio. Fortalece esta premissa quando analisamos o comportamento do incremento das dosagens de calcitonina mensuradas por ambos os métodos no paciente AMS (no. 20), cujo incremento anormal da CT -IRMA (basal e estimulada) somente veio a ocorrer com o evoluir da doença. Além disso, inúmeros trabalhos citados na literatura (16-23) evidenciam a presença de formas não monoméricas, mensuráveis pelo radioimunoensaio, em pacientes portadores de Carcinoma Medular.

Diante destes achados, fica evidenciado que na abordagem diagnóstica de nódulos únicos, procedimentos como acurado exame clínico, ultra-sonografia, análise citológica através da PAAF são de fundamental importância e complementares entre si como indicadores de possível presença de malignidade. O reforço desta abordagem com a dosagem sistemática de calcitonina é indiscutível quando trata-se da detecção precoce do carcinoma medular esporádico. Entretanto, concluímos: - que embora seja alta a especificidade e sensibilidade do método IRMA para

dosagem de calcitonina no rastreamento do CMT, esta detecção pode ocorrer mais tardiamente quando comparada com a dosagem utilizando-se método por radioimunoensaio. Isto ocorre, provavelmente, devido as formas não monoméricas da molécula de CT detectadas pelo radioimunoensaio serem mais abundantes que as formas não monoméricas na grande maioria dos casos de CMT. Além disto, as formas não monoméricas de CT, dependendo da biopatologia e diferenciação tumoral, podem elevar-se anormalmente de maneira mais precoce que a forma monomérica. Concluímos também, que no método RIA a complementaridade da dosagem basal com o teste de estímulo afasta qualquer possibilidade de hipercalcitoninemia de causa não tumoral, uma vez que estas permanecem em patamar elevado, mas com ausência de resposta ao teste. Além disso, deve-se salientar que comparativamente, o custo da dosagem por RIA é inferior ao IRMA, conseqüentemente a dosagem de calcitonina por radioimunoensaio no rastreamento inicial do CMT-esporádico em grandes amostras populacionais seria menos oneroso. Finalmente, observamos que a prevalência de CMT em nódulos tiroidianos únicos se mantém ao redor de 1 a 2%, mesmo em estudos de amostragens populacionais limitadas.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao Prof. Dr. Lenine Brandão, do Departamento de Cirurgia da Disciplina de Cabeça e Pescoço da FMUSP, pelo encaminhamento dos pacientes para preenchimento de protocolo em nossa unidade; ao Prof. Dr. Hélio Bisi, do Departamento de Patologia da FMUSP, pela interpretação cito e anatomopatológica das lâminas dos pacientes hipercalcitoninêmicos; às doutoras Iole Fares e Júlia Fridman, pelo acompanhamento inicial dos protocolos.

Este trabalho foi parcialmente auxiliado pelo CNPq, Fundação Faculdade de Medicina e Diretoria dos Laboratórios de Investigação Médica.

REFERÊNCIAS

1. Ezabella MCL, Hayashida CY, Abelin N, Leite MOR, Cordeiro AC, Toledo SPA. Detecção precoce do carcinoma medular de tireóide na neoplasia endócrina múltipla tipo II. *Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo* 1990;45:105-9.
2. Wells Jr AS, Chi DD, Toshima K, Dehner LP, et al. Predictive DNA testing and prophylactic thyroidectomy in patients at risk for multiple endocrine neoplasia type 2A. *Ann Surg* 1994;220:237-50.
3. Gagel RF, Cote GJ, Bugalho MJG, Boyd III AE, Cummings T, et al. Clinical use of molecular information in the

- management of multiple endocrine neoplasia type 2A. **J Intern Med** 1995;238:333-42.
4. Gagel RF. Multiple endocrine neoplasia type II and familial medullary thyroid carcinoma. Impact of genetic on management. **Cancer Treat Res** 1997;89:421-41.
 5. Pacini F, Fontanelli M, Fugazzola L, Elisei R, Romei C, Di Coscio G, et al. Routine measurement of serum calcitonin in nodular thyroid diseases allows the preoperative diagnosis of unsuspected sporadic medullary thyroid carcinoma. **J Clin Endocrinol Metab** 1994;78:826-9.
 6. Rieu M, Lame MC, Richard A, Lissak B, Sambort B, Vuong-Ngoc P, et al. Prevalence of sporadic medullary thyroid carcinoma: the importance of routine measurement of serum calcitonin in the diagnostic evaluation of the thyroid nodules. **Clin Endocrinol** 1995;42:453-60.
 7. Henry JF, Denizot A, Niccolli F, Conte-Delvox B, Micco C. Diagnostic précoce des cancers médullaires sporadiques de la thyroïde: intérêt du dosage systématique de la calcitonine. **Presse Méd** 1996;25:1583-8.
 8. Vierhapper H, Raber W, Bieglmayer C, Kaserer K, Weinhäusl L, Niederle B. Routine measurement of plasma calcitonin in nodular thyroid diseases. **J Clin Endocrinol Metab** 1997;82:1589-93.
 9. Horvit B, Gagel RF. (Editorial) The goitrous patient with an elevated serum calcitonin. What to do? **J Clin Endocrinol Metab** 1997;82:335-6.
 10. Niccoli B, Wion-Barbot N, Caron P, Henry JF, Micco C, Saint Andre JP, et al. Interest of routine measurement of serum calcitonin: study of a large series of thyroidectomized patients. **J Clin Endocrinol Metab** 1997;82:338-41.
 11. Patt BS, Schaefer SD, Vuitch F. Role of fine-needle aspiration in the evaluation of neck masses. **Med Clin North Am** 1993;77:611-23.
 12. Bisi H, Camargo RY, Longato Filho A. Role of fine-needle aspiration cytology in management of thyroid nodules: Review of experience with 1,925 cases. **Diagn Cytopathol** 1992;8:502-10.
 13. Takeichi N, Ito H, Okamoto H, Matsuyama T, Tahara E, Dohi K. The significance of immunohistochemically staining calcitonin and CEA in fine needle aspiration biopsy materials from medullary carcinoma of the thyroid. **Japan J Surg** 1989;19:674-8.
 14. Dunn JT. (Editorial) When is a thyroid nodule a sporadic medullary carcinoma? **J Clin Endocrinol Metab** 1994;78:824-5.
 15. Shepard M. Should serum calcitonin be measured routinely in all patients with nodular thyroid disease? **Clin Endocrinol** 1995;42:451-2.
 16. Deftos LJ, Roos BA, Bronzert D, Parthemore JG. Immunohistochemical heterogeneity of calcitonin in plasma. **J Clin Endocrinol Metab** 1975;40:409-12.
 17. Heath H III, Sizemore GW. Immunohistochemical heterogeneity of calcitonin in tumor, tumor venous effluent and peripheral blood of patients with medullary thyroid carcinoma. **J Lab Clin Med** 1979;93:390-401.
 18. Bertagna XY, Bloomgarden ZT, Rabind J, Robert LJ, Orth DN. Molecular weight forms of immunoreactive calcitonin in a patient with medullary carcinoma of the thyroid: dynamic studies with calcium, pentagastrin and somatostatin. **Clin Endocrinol** 1980;13:115-23.
 19. Demody WC, Rosen MA, Ananthaswamy R, McCormick WM, Levy AG. Characterization of the major forms of human calcitonin in tissue and serum. **J Clin Endocrinol Metab** 1981;52:1090-7.
 20. Body JJ, Heath III H. Estimates of circulating monomeric calcitonin: Physiological studies in normal and thyroidectomized man. **J Clin Endocrinol Metab** 1983;57:897-903.
 21. Seth R, Motté P, Kehely A, Wimalawansa SJ, Self CH, Bellet D, et al. A sensitive and specific two-site enzyme-immunoassay for human calcitonin using monoclonal antibodies. **J Endocr** 1988;119:351-7.
 22. Guilloteau D, Perdriset R, Calmettes C, Bauzibu JL, Kaphan G, Milhaud G, et al. Diagnosis of medullary carcinoma of the thyroid (MCT) by calcitonin assay using monoclonal antibodies: Criteria for the pentagastrin stimulation test in hereditary MCT. **J Chem** 1990;71:1064-7.
 23. Kaplan M, Stall GM, Cummings T, MacAulay A, Motté P, et al. High-sensitivity serum calcitonin assays applied to screening for thyroid C-cell disease in multiple endocrine neoplasia type 2A. **Henry Ford Hosp Med J** 1992;40:227-32.
 24. Hamming JF, Goslings BM, Van Steenis GJ. The value of fine-needle aspiration biopsy in patients with nodular thyroid disease divided into groups of suspicious of malignant neoplasms on clinical grounds. **Arch Intern Med** 1990;150:113-6.
 25. Abelin N, Fares I, Ezabella MCL, Hayashida CY, Dahia PLM, Toledo SPA. Diagnosis of medullary carcinoma of the thyroid (MTC) using calcitonin (CT) polyclonal radioimmunoassay: criteria for the normal values and pathological levels. **Arq Bras Endocrinol Metab** 1994;38:11-9.
 26. Ezabella MCL, Hayashida CY, Abelin N, Toledo SPA. Carcinoma medular de tireóide hereditário. In: Medeiros-Neto G, ed. **Moléstias Hereditárias do Sistema Tireoideo**. Roca, São Paulo, 1996;pp.225-42.
 27. Toledo SPA, Abelin N, Ezabella MCL, Hayashida CY, Dahia PLM. Neoplasias endócrinas múltiplas. In: Wajchenberg BL, ed. **Tratado de Endocrinologia Clínica**. Roca, São Paulo, 1992;pp.941-64.
 28. Kallinowski F, Buhr HJ, Meybier H, Eberhardt M, Herfarth C. Medullary carcinoma of the thyroid - Therapeutic strategy derived from fifteen years of experience. **Surgery** 1993;114:491-6.
 29. Small PK, Smith D. Sporadic medullary thyroid carcinoma associated with toxic multinodular goitre. **J R Coll Surg (Edinb)** 1997;42:199-200.
 30. Carmignani F, Piscopello L, Sammartini C. Role of markers in the diagnosis and follow-up of thyroid carcinomas. **Chir Ital** 1994;46:42-5.
 31. Caruso D, Mazzaferri EL. Fine needle aspiration biopsy in the management of thyroid nodules. **The Endocrinologist** 1991;1:194-202.
 32. Ridgway C. Clinician's evaluation of a solitary nodule. **J Clin Endocrinol Metab** 1992;74:231-5.
 33. Okamoto T, Yamashita T, Harasawa A, Kanamuro T, Aiba M, Kawakami M, et al. Test performances of three diagnostic procedures in evaluating thyroid nodules: physical examination, ultrasonography and fine needle aspiration cytology. **Endocr J** 1994;41:243-7.

-
34. Cox MR, Marshall SG, Spence RAJ. Solitary thyroid nodule: a prospective evaluation of nuclear scanning and ultrasonography. **Br J Surg** 1991;78:90-3.
35. Al Sayer HM, Bayliss AP, Krukowski ZH, Mathesonn A. The limitations of ultrasound in thyroid swellings. **J R Coll Surg (Edinb)** 1986;31:27-31.
36. Mazzaferri EL. Current concepts: management of a solitary thyroid nodule. **N Engl J Med** 1993;328:553-9.
37. Gharib H. Fine needle aspiration on biopsy of thyroid nodules: advantages, limitations and effects. **Mayo Clin Proc** 1994;69:44-9.
38. Bashier AH, Abdin I, Elhassan M, Sanhoury M, Ahmed ME. Solitary thyroid nodule in Khartoum. **East Afr Med J** 1996;73:694-6.
39. Yokozawa T, Fukata S, Kuma K, Matsuzuka F, Kobayashi A, Hirai K, et al. Thyroid cancer detected by ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy. **World J Surg** 1996; 20:848-53.

Endereço para correspondência:

Neusa Abelin
Unidade de Endocrinologia Genética (LIM 25)
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Av. Dr. Arnaldo, 455 - 5o andar
01246-903 São Paulo, SP
Fone/FAX: (011) 3066-7252