

Lilian K. Morimitsu
Monique N.O. Uyeno
Marcio L. Goulart
Omar M. Hauache
José Gilberto H. Vieira
Vânia N. Alberti
Márcio Abrahão
Onivaldo Cervantes
Marise Lazaretti-Castro

Serviço de Doenças Ósteo-Metabólicas, Disciplina de Endocrinologia e Metabologia (LKM, MNOU, MLG, OMH, JGHV, MLC), Disciplina de Anatomia Patológica (VNA) e Disciplina de Cirurgia de Cabeça e Pescoço (MA, OC), Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP, São Paulo, SP.

Recebido em 30/03/00
Revisado em 21/07/00 e em 06/11/00
Aceito em 08/12/00

RESUMO

O carcinoma de paratiróide é uma entidade rara, havendo cerca de 535 casos descritos na literatura. Neste trabalho, revisamos a nossa casuística de 5 pacientes com carcinoma de paratiróide avaliados no período de 1983 a 1998 no serviço de Doenças Ósteo-Metabólicas da Universidade Federal de São Paulo, analisando critérios diagnósticos, conduta terapêutica e a evolução destes pacientes e comparando os nossos dados com os achados de literatura. Entre os nossos pacientes, 4 eram do sexo feminino e 1 do sexo masculino, com mediana ao diagnóstico de 52 anos de idade, variando de 10 a 77 anos. As queixas iniciais incluíam presença de dores ósseas acompanhada de perda de peso em 4 pacientes, presença de fratura não traumática em 3 pacientes e traumática em 2 e clínica de nefrolitíase em 1 paciente. Todos apresentavam nódulo palpável em região cervical, níveis de cálcio total bastante elevados com média(\pm DP) de $14,9\pm 1,7$ mg/dL. PTH também se encontrava muito elevado, refletindo a magnitude da severidade da doença. Todos foram submetidos à exploração cirúrgica cervical com retirada da massa tumoral, que foi coincidente com o achado palpatório de nódulo cervical. O exame anátomo-patológico revelou o diagnóstico de carcinoma de paratiróide em todos estes casos. No seguimento, 2 pacientes apresentaram recidiva tumoral e evoluíram para óbito por complicações do hiperparatiroidismo. Os outros 3 casos encontram-se em acompanhamento ambulatorial no nosso hospital, sem evidências até o momento de recidiva tumoral. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2001;45/2:148-156**)

Unitermos: Hiperparatiroidismo primário; Carcinoma de paratiróide; Hipercalcemia; PTH.

ABSTRACT

Parathyroid carcinoma is a rare disease, with about 535 cases reported in the literature until now. In this paper, we reviewed 5 cases of parathyroid carcinoma followed at Universidade Federal de São Paulo from 1983 to 1998, and discuss aspects of clinical presentation, diagnosis and treatment. Four patients were female and 1 male, with median ages of 52 years (10 to 77 years). Initial clinical complains were bone pain and weight loss in 4 patients, traumatic fracture in 2, and fracture without trauma in 3. Kidney stone was present in 1 patient. All had a palpable mass in the cervical region and presented with high calcium levels: 14.9 ± 1.7 mg/dL (mean \pm SD). Parathyroid hormone (PTH) levels were extremely high, showing the severity of the disease. All patients had surgical exploration where a tumor mass was recognized and removed. Pathologic examination demonstrated parathyroid carcinoma in all. On follow-up, 2 patients had recurrence and died due to complications of hyperparathyroidism. To date, the other 3 patients have no evidences of recurrence. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2001;45/2:148-156**)

Keywords: Parathyroid carcinoma; Primary hiperparathyroidism; Hypercalcemia; PTH.

DE QUERVAIN DESCREVEU EM 1909 o primeiro caso de carcinoma metastático de paratiróide, por um tumor aparentemente não funcionante (1). A primeira publicação de um câncer de paratiróide funcionante foi atribuída a Armstrong que, em 1938, citou o primeiro caso de tumor metastático com hipercalcemia (1). Foram descritos na literatura cerca de 535 casos de carcinomas de paratiróide (2-26). Ressaltamos que nesta casuística há a interferência de um artigo publicado por Hundahl e colaboradores onde 286 casos de carcinoma de paratiróide foram localizados através de pesquisa em banco de dados que centraliza diversos serviços médicos dos Estados Unidos, o que significa que um mesmo caso pode ter sido relatado na literatura mais de uma vez (26).

Neste trabalho, descrevemos a casuística de carcinomas de paratiróide do ambulatório de Doenças Ósteo-Metabólicas da disciplina de Endocrinologia - UNIFESP, que corresponde a 5 casos de carcinomas funcionantes. Analisamos as características clínicas, os aspectos de diagnóstico e a conduta terapêutica destes casos. Realizamos também uma revisão da literatura.

DESCRIÇÃO DOS CASOS

Caso 1 - GCR, 21 anos, feminina, branca.

Há dois anos notou aparecimento de tumoração em palato duro e mandíbula, pouco dolorosa e com crescimento progressivo. Procurou serviço odontológico, onde foi feita uma biópsia local, que revelou "tumor de células marrons". Foi encaminhada com a hipótese de hiperparatireoidismo. Três semanas antes da internação em nosso serviço, sofreu acidente automobilístico com fraturas traumáticas de colo de fêmur esquerdo e úmero direito. Referia também emagrecimento de vinte quilos nestes dois anos, anorexia e adinamia, além de dores difusas pelo corpo e amenorréia há três meses.

Exame físico à admissão: regular estado geral, descorada, desidratada, pressão arterial (PA) de 150x106mmHg, frequência cardíaca de 112 bpm. O índice de massa corpórea (IMC) na ocasião era de 17,7kg/m². Notava-se a presença de nódulo endurecido de cerca de 2cm de diâmetro em região cervical anterior esquerda, móvel a deglutição, sem adenomegalias. Na ocasião, estava com fêmur imobilizado por tração.

Exames complementares: cálcio total (CaT)= 13,6mg/dL (valor de referência, VR: 8,5-10,5mg/dL); cálcio ionizado (Cai)= 1,94mmol/L (VR: 1,12-1,32mmol/L); PTH intacto (PTHi)= 1.395pg/mL (VR: 10-70pg/mL); atividade de fosfatase alcalina (FA)= 3.075U/L (VR: 50-250U/L); fósforo (P)= 2,1mg/dL (VR: 2,5-4,5mg/dL); cálcio

urinário (CaU)= 757mg/24h (VR: 60-200mg/24h); creatinina sérica (C)= 0,4mg/dL (VR: 0,6-1,4mg/dL); e um hemograma que mostrava anemia normocítica normocrômica, com hemoglobina (Hb) de 8,9g/dL (VR: 12-16g/dL) e hematócrito (Ht) de 28% (VR: 37-47%).

Radiografia simples de ossos longos mostrava osteopenia generalizada, com lesões císticas ósseas e tumores marrons em tíbias, arcs costais, em cabeça de úmero, clavícula e acrômio D, punho D (figura 1), 4º metacarpo, além das fraturas em colo de fêmur E e úmero D. Na radiografia simples de tórax (figura 2), uma imagem radio-opaca circular hemitórax direito sugeria a presença de um tumor local, que a tomografia computadorizada (TC) demonstrou ser uma lesão cística de arco costal (figura 3).

A densitometria óssea (DO) mostrou osteoporose importante em todos os sítios investigados,



Figura 1. Radiografia simples de punho direito evidenciando lesão cística em terço distal do rádio e 3º metacarpo.



Figura 2. Radiografia simples de tórax em decúbito mostrando lesão radiopaca circular em terço superior lateral de hemitórax direito.

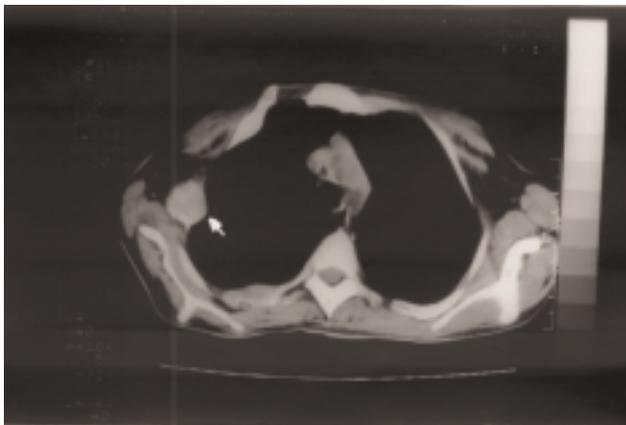


Figura 3. Tomografia computadorizada de tórax mostrando lesão cística expansiva da arco costal à direita, correspondendo à imagem observada na radiografia de tórax.

com T score (número de desvios padrão para adultos jovens) de -4,16 para coluna lombar; -4,21 para colo de fêmur e -2,77 para trocânter maior.

A paciente foi tratada inicialmente com hidratação endovenosa (EV) vigorosa (4L solução fisiológica 0,9%/dia), associado a diurético de alça (furosemide) para evitar uma crise hipercalcêmica. Embora a paciente tenha se mantido estável clinicamente, os níveis de Cai permaneceram elevados, alcançando o valor máximo de 2,11mmol/L. No décimo primeiro dia de internação foi submetida a exploração cirúrgica das paratireóides por cervicotomia. Foi feita paratireoidectomia superior esquerda, pois estava aumentada (3,0 x 2,2 x 1,0cm), com bordas nítidas, não aderida e com rica vascularização. Como já havia a

suspeita de que pudesse tratar-se de carcinoma, foi feita hemitireoidectomia esquerda com istimectomia e esvaziamento ganglionar de níveis III, IV e VI e realizada também biópsia da lesão de cavidade oral.

O exame anátomo-patológico da lesão revelou neoplasia constituída por células principais, com áreas de intenso pleomorfismo nuclear e áreas focais de penetração de cápsula tumoral, sugestiva de carcinoma de paratiróide. Presença de cápsula fibrosa densa com afinamento focal por infiltração tumoral. Não se demonstrou invasão vascular. E não houve coloração para Cerb-B2 em membranas ou para o marcador P53. Tiróide e gânglios cervicais sem anormalidades.

Durante a evolução pós-operatória, a paciente apresentou já na terceira hora sinais de tetania, embora estivesse em uso de 0,5mg de calcitriol há 24h. Foi iniciada a reposição EV, chegando a receber 12 ampolas de gluconato de cálcio 10% em 24h, além de 0,75mg de calcitriol ao dia. Evoluiu bem com retirada gradual do cálcio endovenoso e administração de cálcio via oral. No décimo terceiro dia de pós-operatório foi submetida à osteossíntese da fratura de colo de fêmur esquerdo.

Paciente teve alta hospitalar no 55º dia de pós-operatório, com níveis de CaT de 9,7mg/dL, Cai de 1,30mmol/L, PTH de 15pg/mL, cálcio urinário de 138mg/24 horas e FA de 2.075U/L.

Retornou três meses após a cirurgia com visível redução da tumoração em cavidade oral, desaparecimento dos sintomas, eumenorréica e com um ganho ponderal de 6kg. Nova DO foi realizada três meses após a cirurgia, que mostrou ganho de 14% em coluna, 16% em colo e 8% em trocânter.

Caso 2 - PCS, 10 anos, feminina, parda

Foi admitida em nosso serviço em 1996 com relato de fratura no terço inferior de fêmur esquerdo após queda e fratura de quarto metacarpo esquerdo, não relacionada a trauma. Referia ainda acentuada perda de peso na ocasião da imobilização. Ao exame físico de admissão havia um nódulo endurecido de 1,5cm de diâmetro em região cervical esquerda.

Os exames laboratoriais mostravam: CaT= 13,7mg/dL; Cai= 2,29mmol/L; PTHi= 1.480pg/mL e FA= 959U/L; C= 0,8mg/dL; P= 2,1mg/dL. As radiografias de esqueleto apresentavam cisto ósseo em 4º metacarpo E (figura 4), fêmur E com cisto ósseo no terço distal antes da fratura (figura 5) e após fratura, que ocorreu no mesmo local do cisto (figura 6).

Foi submetida a exploração cirúrgica cervical, sendo realizada hemitireoidectomia esquerda e parati-



Figura 4. Radiografia simples de mão esquerda demonstrando intensa rarefação óssea com reabsorção subperiosteal e lesão reabsortiva em 4º metacarpo.



Figura 5. Radiografia simples de fêmur apresentando grande cisto ósseo em terço distal de fêmur esquerdo (imagem precedendo fratura).

roidectomia inferior esquerda. O exame anátomo-patológico mostrou carcinoma de paratiróide de 2cm no seu maior diâmetro, intraparenquimatoso, com extensas áreas de fibrose, invasão capsular e vascular, áreas de hemorragia (figuras 7 e 8). Tecido tireoideano sem alterações histológicas. Nos 3 anos que se seguiram à cirurgia, a paciente evoluiu bem, com ganho pondero-estatural normal e desenvolvimento puberal adequado. Nos exames de controle observou-se a presença de litíase renal bilateral assintomática, com persistência dos cistos ósseos em fêmur e metacarpo. Entretanto, os valores de Cai têm se mantido nos limites superiores da normalidade, com níveis de PTH inapropriados, embora dentro dos valores de referência para o método.

Caso 3 - AG, 77 anos, masculino, branco.
Em 1995 referia dores ósseas há onze anos, com piora nos últimos três anos, associada a perda de peso não

mensurada e um episódio de nefrolitíase. Na admissão, notou-se um nódulo palpável em região cervical esquerda, de cerca de 2,0cm.

Os exames laboratoriais mostraram: CaT= 15,1mg/dL, Cai= 1,8mmol/L; PTHi= 245pg/mL; FA= 160U/L; C= 1,1mg/dL; CaU= 115mg/dL; P= 1,0mg/dL.

Foi submetido a exploração cirúrgica cervical, sendo detectado nódulo de 2,0cm em pólo superior esquerdo de tiróide. Realizada hemi-tiroidectomia esquerda com retirada de paratiróide à esquerda (1,5 x 0,6 x 0,5cm). O exame anátomo-patológico evidenciou carcinoma de paratiróide com invasão vascular e capsular, com áreas extensas de fibrose, formado por células claras e principais, com discreta atipia nuclear.

O paciente vem evoluindo com níveis persistentemente elevados de PTH (157pg/mL), apesar de níveis normais de cálcio (Cai: 1,20mmol/L). Apresenta



Figura 6. Radiografia simples de fêmur esquerdo evidenciando a fratura no local onde encontrava-se previamente o cisto ósseo.

ta ainda diversas complicações clínicas, como enfisema pulmonar e infecções pulmonares de repetição, insuficiência renal crônica de etiologia provavelmente associada a hipertensão arterial sistêmica.

Caso 4 - OLPF, 55 anos, feminina, branca. Relatava dores ósseas há cerca de um ano, quando deu entrada em nosso serviço em 1988. Referia um quadro consuptivo, com perda de cerca de trinta quilos em três anos e apresentava fratura de arcos costais. Ao exame físico de admissão foi notado um nódulo palpável de 2,3 cm de diâmetro em região cervical esquerda.

Os exames laboratoriais mostravam: CaT= 14,4 mg/dL; PTH aminoterminal (PTHat)= 369pg/mL (VR: até 22pg/mL); FA= 914U/L; C= 0,8mg/dL; CaU= 618mg/dL; P= 1,2mg/dL.

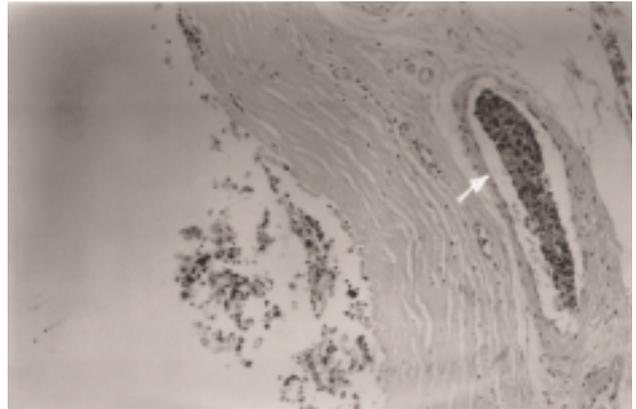


Figura 7. Fotomicrografia de corte histológico de paratiróide exibindo invasão vascular por bloco neoplásico, caracterizando carcinoma de paratiróide (H&E-100X).

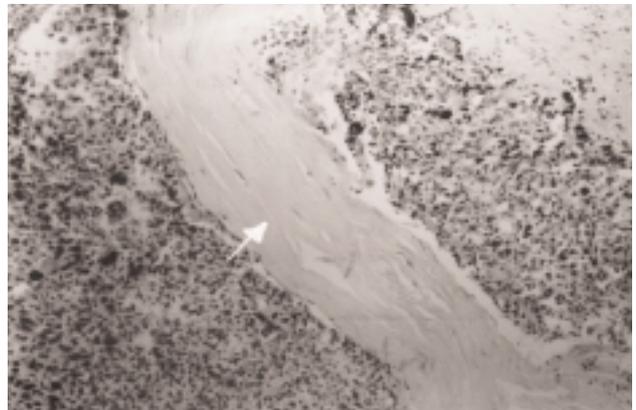


Figura 8. Fotomicrografia de carcinoma de paratiróide com intenso pleomorfismo nuclear e faixas de fibrose (H&E-100X).

Foi submetida a exploração cirúrgica cervical, sendo visualizada paratiróide superior esquerda aumentada de tamanho (1,0 x 1,0 x 0,7cm) e aderida ao esôfago. Realizada hemi-tiroidectomia esquerda com retirada desta paratiróide. O exame anátomo-patológico revelou carcinoma de paratiróide.

Após a cirurgia, houve manutenção de níveis elevados de PTHat (114pg/mL). A paciente abandonou o acompanhamento e soube-se, através de familiares, que evoluiu para óbito.

Caso 5 - GFP, 52 anos, feminina, branca. Admitida em nosso serviço em 1983, com relato de dores ósseas há três anos, perda de peso de cerca de 53kg no período. Na admissão apresentava fratura de tibia esquerda, sem relato de trauma associado. Ao

exame físico de entrada foi observado nódulo tireoideano palpável de 2cm em região cervical direita.

Os exames complementares mostravam: CaT= 17,9mg/dL; PTH carbóxi-terminal (PTHct)= 720pg/mL (VR = até 350pg/mL); FA= 1.095U/L; C= 0,9mg/dL; P= 2,5mg/dL e CaU= 805mg/24h.

A paciente foi submetida a exploração cirúrgica de região cervical, sendo visualizados múltiplos nódulos tireoidianos, procedendo-se uma tireoidectomia total. O anátomo-patológico da peça cirúrgica evidenciou adenoma de paratiróide inferior esquerda de 3,0 x 4,0cm de tamanho e bócio colóide multinodular. Após a cirurgia a paciente persistiu com CaT de 14,4mg/dl e PTHct de 354pg/mL. Como a evolução foi desfavorável, foi solicitada revisão de lâmina que concluiu tratar-se de carcinoma de paratiróide. Foi submetida a duas outras intervenções cirúrgicas, em 1984 e 1985 por metástase local. Evoluiu desenvolvendo insuficiência renal e óbito em 1988.

DISCUSSÃO

Carcinoma de paratiróide é uma doença rara, com incidência de 0,5 a 4% dos pacientes com hiperparatireoidismo primário (27-29). A idade ao diagnóstico varia de 28 a 72 anos (27), sendo mais freqüente em torno de 45 anos (29,30). Não apresenta predileção por sexo (27,29), ao contrário do adenoma, que é mais freqüente em mulheres, numa proporção de cerca de 3:1 (30).

Nos casos aqui citados, houve uma maior incidência no sexo feminino e a idade ao diagnóstico variou dos 10 aos 77 anos. Na criança, o hiperparatireoidismo primário é raro e na grande maioria das vezes causado por adenoma ou hiperplasia das paratiróides. Desde a primeira descrição por Anspach em 1939, cerca de 100 casos de hiperparatireoidismo

primário em crianças e adolescentes com menos de 16 anos foram publicados (31). O carcinoma de paratiróide é extremamente raro nesta faixa etária (32).

Quanto ao quadro clínico, todos os nossos pacientes apresentaram história de emagrecimento e dores ósseas e a presença marcante de um nódulo cervical palpável ao exame físico. A localização tumoral no intra-operatório coincidiu com a localização do nódulo à palpação. Somente um paciente apresentou clínica de litíase urinária.

As apresentações clínicas do carcinoma de paratiróide são variadas, de acordo com as características próprias de cada casuística. Entretanto, é evidente a presença de quadros clínicos muito mais sintomáticos, se comparados aos adenomas de paratiróide. Em um dos estudos retrospectivos de 43 casos de carcinoma, os autores observaram como apresentação inicial da doença 38% de poliúria e polidipsia, 27% de mialgias ou artralgias, 17% de perda de peso, 10% com nefrolitíase, 7% assintomáticos. Em 45% dos pacientes observava-se massa cervical palpável (33). A apresentação clínica comparativa entre o hiperparatireoidismo primário benigno e o carcinoma de paratiróide, pode ser vista na tabela 1.

Os níveis de CaT dos pacientes aqui citados variaram de 13,6 a 17,9mg/dL. Todos apresentavam níveis elevados de PTH e de FA séricos. Isto concorda com os relatos de literatura, onde o quadro laboratorial do carcinoma de paratiróide caracteriza-se por elevação importante do cálcio sérico, sendo relatado níveis médios de 15md/dL, superando os valores médios de 12mg/dl visto nos adenomas (35). As concentrações plasmáticas de PTH estão 5 a 10 vezes acima do normal, refletindo a severidade da doença (27), sendo, em geral, superiores em média aos valores obtidos nos adenoma (28,33). A atividade de fosfatase alcalina é cerca de 3 vezes maior do que os valores de referência (33).

Tabela 1. Hiperparatireoidismo primário benigno versus carcinoma de paratiróide: revisão da literatura e casuística do nosso serviço*.

	Hiperparatireoidismo primário benigno			Carcinoma de paratiróide			
	Heath et al.	Silverberg et al.	Hauache et al (34)	Wang Shane et al.	Wynne et al.	Presente estudo	
Período de revisão	1974-76	em andamento	1983-94	1948-83	1968-81	1920-90	1983-98
Número de casos	51	62	25	28	62	43	5
F:M	3,6:1	3,4:1	2,5:1	1:1	1,2:1	1:1	4:1
Média de idade (anos)	62	57	47	45	48	54	43
Assintomáticos (%)	51		4	4	2	7	0
Ca sérico (mg/dl)	10,8	11,1	12,6	13,7	15,5	14,6	14,9
Comprometimento renal (%)	4	18	44	64	60	56	40
Comprometimento ósseo (%)	20	61	20	46	55	91	100
Sobrevida em 5 anos				44	<50	69	

* Tabela reproduzida de Wynne e cols. (33), modificado pela nossa casuística (34) e atual.

Para o diagnóstico, deve ser evitada a punção por agulha fina na suspeita de carcinoma de paratiróide pelo risco de metástases local (30). À radiografia, alterações ósseas são encontradas nas mãos em 83% dos pacientes, no crânio em 71%, e na coluna e ossos longos em 90% deles (33). Lesões ósseas severas foram observadas em 4 dos nossos pacientes.

O tumor geralmente é descrito como branco, firme e aderente às estruturas adjacentes (1). Calcificação e/ou necrose freqüentemente estão presentes (33). O tamanho dos tumores descritos variam entre 1,5 a 6cm (média de 3cm) e o peso entre 600mg a 110g (27,33). Foi descrita uma certa predileção para a localização direita e inferior na glândula (27). Em nossos casos não observamos este predomínio.

O carcinoma é composto por células pleomórficas, geralmente de volume maior do que as do adenoma, sendo que freqüentemente as células se encontram agrupadas em torno de capilares de paredes finas (33), sendo que fibrose, necrose, atipia nuclear e figuras de mitose são mais freqüentes no carcinoma, mas não são patognomônicas e nem achados consistentes de processo maligno (36). A distinção patológica entre o carcinoma e o adenoma de paratiróide é difícil, uma vez que pleomorfismo nuclear, hiper cromatismo, células tumorais livres nos vasos sanguíneos, núcleos bizarros e células gigantes podem ser encontradas em 25% dos adenomas e nem todos os carcinomas apresentam figuras de mitoses. A invasão capsular e vascular parece ser o único fato que na patologia distingue inequivocamente o carcinoma do adenoma (37). A imunohistoquímica para o PTH, cromogranina e enolase neurônio-específica é utilizada para diferenciar a tiróide da paratiróide e também para a diferenciação de carcinoma medular de tiróide. Os critérios de microscopia eletrônica, tais como membranas interdigitais, junções intracelulares, retículo endoplasmático rugoso abundante, vacúolos secretórios e grânulos secretórios densos indicam que o tumor é de origem neuroendócrina (1). Estudos de citometria de fluxo têm demonstrado que, em lesões invasivas de paratiróide, o DNA é aneuplóide, enquanto que em tumores que não têm invasão capsular ou vascular isto não ocorre (36).

Arnold e col. relataram evidências de que o gene supressor do retinoblastoma está freqüentemente inativado nos carcinomas de paratiróide e alterações no gene P53 raramente estão envolvidos (36).

A mortalidade é de cerca de 29% pela doença. A recorrência é de 30 a 65%, 6 meses a 3 anos após a cirurgia (27,33). A persistência da hipercalcemia seguindo a cirurgia inicial é um indicador de mau prognóstico, pois estes pacientes têm mortalidade em 3 anos de 60%, em comparação com apenas 11% nos pacientes com cálcio

normal após a cirurgia (33). Dos nossos pacientes, dois evoluíram para óbito por complicações inerentes à recidiva tumoral e hipercalcemia, sendo que os outros três permanecem normocalcêmicos, sem indicações precisas de metástases até o momento.

Diagnóstico pré-operatório de imagem para localização de tumores está indicado nos pacientes com recorrência de patologia após cirurgia prévia (28,32). Segundo os relatos de literatura, a sensibilidade da cintilografia com tálio e tecnécio é de 73%, da tomografia computadorizada de 68%, da ultrassonografia cervical de 55% e da ressonância magnética de 57%, sendo que a especificidade relatada é de 94%, 92%, 95% e 87%, respectivamente, e a sensibilidade aumenta quando existe a combinação entre cintilografia e tomografia (38). Amostras venosas seletivas cervicais e mediastinais também podem ter utilidade (28). Mais recentemente, estudos clínicos com [¹⁸F]FDG (fluorodesóxiglicose), um análogo emissor de prótons da 2-desóxiglicose que se acumula em diversos tumores malignos, têm demonstrado resultados promissores no carcinoma de paratiróide (39). A cintilografia com Tc-99m MDP (tecnécio) é bastante sensível mas não específica, sendo a captação do esqueleto proporcional ao fluxo regional, formação de osteóide e mineralização (40). A captação tumoral do Tc99m MIBI (metil-iodo-benzilguanidina) é relacionada com aumento do fluxo sanguíneo, metabolismo celular, atividade da bomba ATPase e atividade mitocondrial. O Tc 99m MIBI pode ser usado para detectar lesões de paratiróide, incluindo carcinoma e tumor marrom em pacientes com dores ósseas e achados que mimetizam doença metastática à radiografia e à cintilografia óssea com 99mTc. O Tc-99 MIBI também pode ser usado no seguimento de tumores marrons após a terapia cirúrgica para carcinoma de paratiróide (40).

O tratamento cirúrgico com a retirada do tumor em bloco, sem ruptura da cápsula, é importante para evitar a implantação de células tumorais (27,28,35). Segundo Fujimoto e col., a excisão cirúrgica pode ser curativa quando a natureza maligna do tumor é reconhecida de imediato na primeira cirurgia, proporcionando uma ressecção adequada do tumor, podendo incluir a remoção do istmo da tiróide e lobo ipsilateral, excisão de qualquer músculo esquelético intimamente envolvido pelo tumor e ressecção do nervo laríngeo recorrente se comprometido (41). É descrita uma incidência de 32% de metástase em linfonodos cervicais, sugerindo-se assim a retirada de todos os linfonodos do leito traqueoesofágico e uma dissecação cirúrgica cervical radical (41). Na nossa casuística, houve 2 recidivas com óbito, demonstrando a agressividade da doença. Em vista disto, consideramos prudente o esvaziamento ganglionar cervical ipsilateral com hemitiroidectomia caso haja suspeita

clínica e laboratorial para carcinoma muito evidente. No entanto, segundo o comentário de Flye (41) a respeito da conduta acima citada, não existem evidências de que esta dissecação radical profilática em pacientes sem um envolvimento claro dos linfonodos possa alterar o curso e o prognóstico da doença.

Metástase à distância é um evento tardio, podendo ocorrer em pulmão, fígado, ossos e pâncreas (27). A invasão local para estruturas contíguas é observada com maior frequência (33). Para o tratamento das recorrências, radioterapia e quimioterapia não são efetivos (27). Somente 3 casos descritos na literatura com metástases pulmonares responderam a uma combinação de quimioterápicos: ciclofosfamida, fluoracil e dacarbazina, com duração da resposta de 13 meses e apenas 1 caso foi descrito com resposta à radioterapia. A cirurgia, sempre que possível, parece ter melhores resultados na retirada das metástases (33). O óbito, em geral, decorre de complicações metabólicas associadas à hipercalcemia (27), como também pudemos observar no caso descrito número 5.

Quando não há possibilidade de correção cirúrgica, o tratamento clínico deve objetivar a redução da hipercalcemia e minimizar a reabsorção óssea. Os três alvos para o tratamento da hipercalcemia são o tumor, o osteoclasto e o rim. A terapia clínica é direcionada para a inibição da liberação de cálcio pelo osso e aumento de sua excreção urinária (28). O tratamento inicial inclui hidratação vigorosa com solução salina. O diurético de alça pode ser utilizado para impedir uma sobrecarga e, quando em doses muito elevadas, induzir uma calciúrese. Os cuidados devem ser para se evitar distúrbios eletrolíticos decorrentes, sendo indicada a monitorização do potássio e magnésio (28). A calcitonina pode ser utilizada para obter-se uma redução rápida dos níveis de Ca, pois inibe a reabsorção óssea pelo osteoclasto e estimula a excreção renal de cálcio (28). Uma desvantagem desta medicação é seu efeito transitório pelo fenômeno da taquifilaxia (28). Os bisfosfonatos suprimem com maior eficiência a atividade osteoclástica e por tempo mais prolongado, com poucos efeitos colaterais (28,42). Devido a estes fatores, é a alternativa terapêutica mais utilizada para casos de hipercalcemia dependentes de PTH/PTHrP. Vale salientar que todo tratamento para hipercalcemia deve ser precedido de uma hidratação adequada, caso contrário não terão efetividade. A plicamicina ou mitramicina é um inibidor potente do osteoclasto, porém, sua elevada toxicidade renal e hepática limitam seu uso (28).

Mais recentemente foi descrito o uso de um agente com propriedades calciomiméticas no tratamento de pacientes com hipercalcemia secundária ao carcinoma

de paratiróide. Esta droga atua sobre o receptor/sensor de cálcio, levando a uma redução dos níveis PTH e consequentemente de cálcio. Estes efeitos tiveram um comportamento dose-dependente, mas o seu uso por tempo prolongado (2 anos) mostrou uma tendência a um retorno dos níveis elevados de PTH. A medicação foi segura, não apresentou efeitos adversos e foi usada como agente único de tratamento da hipercalcemia. Esta nova linha de medicamentos apresenta-se como uma nova perspectiva para o tratamento desta doença (43).

O câncer de paratiróide é uma patologia rara mas seu diagnóstico deve ser suspeitado em casos de hipercalcemia grave, tumor cervical palpável e níveis muito elevados de PTH. O tratamento cirúrgico é o de escolha e necessita de um cirurgião experiente. A suspeita clínica prévia de carcinoma modifica a conduta cirúrgica, que passa a ser mais agressiva. O diagnóstico anátomo-patológico é difícil e muitas vezes é realizado em revisões de lâmina, quando o paciente apresenta uma evolução clínica desfavorável.

REFERÊNCIAS

1. Vetto JT, Brennan JW, Burt M. Parathyroid carcinoma: Diagnosis and clinical history. *Surgery* 1993;114:882-92.
2. Yamashita H, Noguchi S, Murakami N, Toda M, Adachi M, Daa T. Immunohistological study of nonfunctional parathyroid carcinoma, report of a case. *Acta Pathol Jap* 1992;42:279-85.
3. Cordeiro AC, Montenegro FL, Kulcsar MA, Dellanegra LA, Tavares MR, Michaluart P Jr, et al. Parathyroid carcinoma. *Am J Surg* 1998;175:52-5.
4. Ebner S, Emerson CH. Documentation of parathyroid carcinoma fifteen years after resection of a parathyroid 'adenoma'. *Clin Endocrinol* 1993;38:659-61.
5. Bradwell AR, Harvey TC. Control of hypercalcaemia of parathyroid carcinoma by immunisation. *Lancet* 1999;353:370-3.
6. Park ST, Condemi G, Shakir KM, Larson D, Miller D, Gosh BC. Parathyroid carcinoma: report of three cases and review of literature. *Milit Med* 1998;163:246-9.
7. Vainas IG, Tsilikas C, Grecu A, Pasaitu K, Stergiou I, Korstaris AH. Metastatic parathyroid carcinoma (mPCA): natural history and treatment of a case. *J Exp Clin Can Res* 1997;16:429-32.
8. Loviselli A, Sammartano L, Mastinu GL, Secchi FM, Porcu A, Tanda F, et al. Parathyroid carcinoma and primary autoimmune hypothyroidism in an elderly woman. *J Endocrinol Invest* 1997;20:82-5.
9. Pirudini P, Zarif A, Wihbey JG. A rare manifestation of parathyroid carcinoma presenting as a cystic neck mass. *Connect Med* 1998;62:195-7.
10. Vasquez-Quintana E. Parathyroid carcinoma: diagnosis and management. *Am Surg* 1997;63:954-7.
11. Aigner RM, Fueger GF, Lax S. A case of parathyroid carcinoma visualized on Tc-99m-sestamib scintigraphy. *Nuklearmedizin* 1997;36:256-8.

12. Jenkins PJ, Satta MA, Simmggen M, Drake WM, Williamson C, Lowe DG, et al. Metastatic parathyroid carcinoma in the MEN2A syndrome. **Clin Endocrinol** 1997;47:745-51.
13. Yamamoto T, Matsumura A, Fujita K, Kawakami Y, Yamashita K, Nose T. Cerebral metastasis of parathyroid carcinoma. **Neurol Med Chir** 1996;36:96-8.
14. Van Haaren ER, Kievit J, Huysmans A, van de Veld CJ. Successful resection of hepatic and pulmonary metastases in a patient with parathyroid carcinoma. **Jpn J Clin Oncol** 1996;26:99-102.
15. Liou MJ, Lin JD, Huang MJ, Huang JY, Hsueh C, Jeng LB. Parathyroid carcinoma with postoperative prolonged hypocalcemia in a patient with chronic renal failure. **J Formos Med Assoc** 1996;95:337-41.
16. Aso Y, Sato A, Tayama K, Takanashi K, Satoh H, Takemura Y. Parathyroid carcinoma with metastatic calcification identified by technetium-99 methylene diphosphate scintigraphy. **Intern Med** 1996;35:392-5.
17. Tominaga Y, Numano M, Uchida K, Sato K, Asano H, Haba T, et al. Lung metastasis from parathyroid carcinoma causing recurrent renal hyperparathyroidism in a hemodialysis patient: report a case. **Jpn J Surgery** 1995;25:984-6.
18. Samuels LE, Brooks CE Jr, Kerstein MD. Parathyroid carcinoma: case report. **Milit Med** 1993;158:503-4.
19. Sussman AM, Boswell WC, Odom JW, Williams JS, Check W. Primary hyperparathyroidism secondary to parathyroid carcinoma: report of a case. **J Med Assoc Ga** 1993;82:185-7.
20. Massom EA, MacFarlane IA, Bodmer CW, Vaughan ED. Parathyroid carcinoma presenting with a brown tumour of mandible in a young man. **Brit J Or Maxillof Surg** 1993;31:117-9.
21. Wu CW, Huang CI, Tsai ST, Chiang H, Lui WY, Peng FK. Parathyroid carcinoma in a patient with non-secretory pituitary tumor: a variant of multiple endocrine neoplasia type-1? **Eur J Surg Oncol** 1992;18:517-20.
22. Avramides A, Papamargaritis K, Antoniadis A, Gakis D, Leontini M. Large parathyroid functioning carcinoma (1,200g) presenting as a substernal goiter. **J Endocrinol Invest** 1992;15:39-42.
23. Streeten EA, Weinstein LS, Norton JA, Mulvihill JJ, White BJ, Friedman E, et al. Studies in a kindred with parathyroid carcinoma. **J Clin Endocrinol Metab** 1992;75:362-6.
24. Stavraka-Kakavaki A, Fronitas O, Toumbouros M, Manolas C. Parathyroid carcinoma. Report of three cases. **Clin Nucl Med** 1992;17:1-3.
25. Meier DE, Snyder WH 3rd, Dickson BA, Margraf LR, Guzzetta PC. Parathyroid carcinoma in a child. **J Pediatr Surg** 1999;34:606-8.
26. Hundahl AS, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. Two hundred eighty-six cases of parathyroid carcinoma treated in U.S. between 1985-1995: a National Cancer Data Base report. The American College of Surgeons Commission on Cancer and American Cancer Society. **Cancer** 1999;86:538-44.
27. Wang C, Gaz RD. Natural history of parathyroid carcinoma. **Am J Surg** 1985;149:522-7.
28. Sandelin K, Thompson NW, Bondeson L. Metastatic parathyroid carcinoma: Dilemmas in management. **Surgery** 1991;110:978-88.
29. Shortell CK, Andrus CH, Phillips E, Schwartz SI. Carcinoma of parathyroid gland: A 30 years experience. **Surgery** 1991;110:704-8.
30. Mendonza V, Hernandez AF, Marquez ML, Delgadillo MA, Penã J, Mercado M. Primary hyperparathyroidism due to parathyroid carcinoma. **Arch Med Res** 1997;28:303-6.
31. Damiani D, Aguiar CH, Bueno VS, Montenegro FLM, Koch VHK, Setian N, et al. Primary hyperparathyroidism in children: Patient report and review of the literature. **J Ped Endocrinol Metab** 1998;11:83-6.
32. Rapaport D, Rubin ZM, Huminer D, Dintsman M, Tiqva P. Primary Hyperparathyroidism in Children. **J Ped Surg** 1986;21:395-7.
33. Wynne AG, Heerden JV, Carney J, Fitzpatrick LA. Parathyroid carcinoma: Clinical and Pathologic Features in 43 Patients. **Medicine** 1992;71:197-205.
34. Hauache OM, Amarante ECJ, Mendoza B, Lazaretti-Castro M, Cervantes O, Abrahão M, et al. Análise clínica, laboratorial e achados cirúrgicos de 28 casos de hiperparatiroidismo primário. **Arq Bras Endocrinol Metab** 1995;39:157-62.
35. Holmes EC, Morton DL, Ketcham AS. Parathyroid carcinoma: a collective review. **Ann Surg** 1968;169:631-40.
36. Scully RE, Mark EJ, McNeely WF, Ebeling SH. Parathyroid carcinoma: case records of the Massachusetts general hospital. **N Engl J Med** 1996;335:1213-20.
37. Schantz A, Castleman B. Parathyroid carcinoma: a study of 70 cases. **Cancer** 1973;31:600.
38. Krubsack AJ, Wilson SD, Lawson TL, Kneeland JB, Thorsen MK, Collier D, et al. Prospective comparison of radionuclide, computed tomographic, sonographic and magnetic resonance localization of parathyroid tumors. **Surgery** 1989;106:639-46.
39. Neumann DR, Esselstyn CB, Kim EY. Recurrent postoperative parathyroid carcinoma; FDG-PET and Sestamibi-SPECT findings. **J Nucl Med** 1996;37:2000-1.
40. Pai M, Park CH, Kim BS, Chung YS, Park HB. Multiple brown tumors in parathyroid carcinoma mimicking metastatic bone disease. **Clin Nucl Med** 1997;22:691-4.
41. Fujimoto Y, Obara T, Ito Y, Kanazawa K, Aiyoshi Y, Nobori M. Surgical treatment of ten cases of parathyroid carcinoma: importance of an initial en bloc tumor resection. **World J Surg** 1984;8:392-9.
42. Newrick PG, Webb AJ, Sheffield E, Corral RJM. Prolonged remission of hypercalcemia due to parathyroid carcinoma with pamidronate. **Postgrad Med** 1994;70: 231-2.
43. Collins MT, Skarulis MC, Bilezikian JP, Silverberg SJ, Spiegel AM, Marx SJ. Treatment of hypercalcemia secondary to parathyroid carcinoma with a novel calciomimetic agent. **J Clin Endocrinol Metab** 1998;83: 1083-8.

Endereço para correspondência:

Marise Lazaretti-Castro
Disciplina de Endocrinologia - UNIFESP
Caixa Postal 20.266
04034-970 São Paulo, SP
e.mail: fmcastro@osite.com.br