

RESUMO

Carcinoma de paratiróide é uma condição rara, correspondendo na maior parte das casuísticas a menos de 1% dos casos de hiperparatiroidismo primário (HPP). No entanto, pela sua gravidade, e com o prognóstico dependente do diagnóstico precoce e de uma conduta agressiva, é fundamental que a suspeita clínica seja feita pré-operatoriamente. As características clínicas são compatíveis com um caso de HPP grave, sintomático, com tumor cervical >1,5cm, podendo ser palpável. A definição anátomo-patológica pode ser difícil em muitos casos. Nossa casuística (1983-2004) compreende 7 casos, todos sintomáticos, com síndrome hipercalcêmica e doença óssea presente na maioria. Em 6/7 o tumor era palpável, e todos apresentavam quadro bioquímico compatível. Três pacientes faleceram em quadro de hipercalcemia refratária. Dados recentes apontam para uma mutação no gene HRPT2 como base molecular para o desenvolvimento destes tumores. A conduta é cirúrgica e deve incluir hemitiroidectomia e exploração cervical ampliada, procurando focos metastáticos. O pós-operatório é compatível com a gravidade da alteração metabólica pré-existente, sendo comum a tendência a hipocalcemia. O prognóstico de longo prazo depende do diagnóstico precoce, do sucesso cirúrgico e do controle da hipercalcemia. Novas possibilidades terapêuticas, na forma de bisfosfonatos e drogas calcimiméticas, bem como a possibilidade de diagnóstico genético, tendem a melhorar o prognóstico desta grave condição. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2005;49/5:811-815**)

Descritores: Carcinoma de paratiróide; Hiperparatiroidismo primário; Hipercalcemia; PTH

ABSTRACT

Parathyroid Carcinoma.

Parathyroid carcinoma is a rare condition, comprising less than 1% of the cases of primary hyperparathyroidism (PHP). Nonetheless, due to its aggressiveness, and having prognosis dependent on the precocity of diagnosis and radical therapeutic approach, it is paramount that the clinical suspicion be made before surgery. Clinical presentation is typical of severe PHP, with a parathyroid tumor >1.5cm, usually palpable. The pathologic features sometimes are difficult to characterize. Our experience with this condition (from 1983 to 2004) includes 7 cases, all symptomatic, hypercalcemic syndrome and bone disease present in most of them. In 6/7 the tumor was palpable, and in all the biochemical profile was compatible with severe PHP. Three patients died of complications of hypercalcemia. Recent findings point to a mutation on the gene HRPT2 as the molecular base for the development of this kind of tumor. The therapeutic approach is surgical and should include ipsilateral thyroidectomy and cervical exploration in order to find possible local metastasis. Post-surgical complications (mainly hypocalcemia) are proportional to the pre-existing metabolic

*José Gilberto H. Vieira
Monique N. Obe
Omar M. Hauache
Ulisses Maia de Oliveira
Janaina Martins Delana
André Gonçalves
Marise Lazaretti-Castro*

*Serviço de Doenças Ósteo-
Metabólicas, Disciplina de
Endocrinologia, Escola Paulista de
Medicina, UNIFESP/EPM; e
Instituto Fleury (JGHV &
OMH), São Paulo, SP.*

*Recebido em 14/06/05
Revisado em 20/06/05
Aceito em 26/06/05*

alterations. The long-term prognosis depends upon the precocity of diagnosis, surgical success and control of hypercalcemia. New therapeutic approaches, based on bisphosphonates and calcimimetic drugs, as well as the possibility of genetic diagnosis, tend to ameliorate the prognosis of this severe affection. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2005;49/5:811-815**)

Keywords: Parathyroid carcinoma; Primary hyperparathyroidism; Hypercalcemia; PTH

CARCINOMA DE PARATIRÓIDE é uma condição rara, mas que pela gravidade e peculiaridades clínicas sempre suscitou grande interesse. Em função de sua raridade, as maiores casuísticas são sempre provenientes de centros de referência ou resultados de revisão de casuísticas de múltiplos centros (1-6). O número de casos reportados em literatura científica de língua inglesa não deve ultrapassar a cifra de 500 (7). Recentemente, publicamos a experiência de nosso serviço, com cinco casos (8), sendo que a literatura de língua portuguesa inclui apenas a descrição de mais um caso (9). Neste trabalho procuraremos abordar aspectos práticos relativos ao diagnóstico e manejo de pacientes com carcinoma de paratiróide, bem como recentes progressos sobre a patogênese molecular desta afecção. Os casos reportados anteriormente forma revistos e mais dois casos acrescentados à nossa casuística são apresentados.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E LABORATORIAIS

O carcinoma de paratiróide em geral se apresenta clinicamente como um caso típico de hiperparatireoidismo primário sintomático. Na grande maioria das vezes, o quadro clínico é evidente e muitas vezes dramático em sua evolução e gravidade. Dos pacientes com hiperparatireoidismo primário, o carcinoma corresponde, na maioria das casuísticas, a menos de 1% dos casos (10,11), sendo aparentemente mais comum no Japão, onde corresponderia a até 5% dos casos (12). Em algumas casuísticas de grupos de referência, a incidência reportada é maior (13), no entanto provavelmente este fato se deve a um viés típico desse tipo de serviço, como acreditamos ser o do nosso caso.

Como já referido, os pacientes apresentam-se como casos típicos de hiperparatireoidismo, com sinais e sintomas indicando comprometimentos ósseo e re-

nal, além dos sinais e sintomas conseqüentes à hipercalcemia. Muitas vezes o tumor é palpável, condição bastante rara nos casos de hiperparatireoidismo por adenoma benigno. Diferentemente dos casos de hiperparatireoidismo primário por adenoma, onde predominam pacientes do sexo feminino numa proporção de 4:1, no carcinoma a incidência parece ser semelhante para os dois sexos; além disto, os pacientes com carcinoma tendem a ser mais jovens. Mesmo que estes dados clínicos isoladamente tenham pouco poder diagnóstico, uma somatória deles aponta os casos suspeitos.

Do ponto de vista laboratorial, o perfil corresponde à clínica: níveis muito elevados de calcemia, em geral superiores a 14,0mg/dL, e de paratormônio, muitas vezes superiores a 500ng/L. Os outros parâmetros laboratoriais também acompanham este perfil, com hipofosfatemia freqüente, elevação dos marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo e hipercalcúria importante. Alterações radiológicas ósseas são comuns e típicas da osteíte fibrosa.

Todas estas características clínicas e laboratoriais são importantes em seu conjunto, pois permitem a suspeita pré-operatória de que se trata de um caso de carcinoma (14,15). Isto deve levar a repercussões práticas quanto à conduta cirúrgica e, conseqüentemente, influenciar o prognóstico, como será discutido mais adiante.

Do ponto de vista anátomo-patológico, a definição de carcinoma de paratiróide nem sempre é simples. Baseia-se, em seu caráter macroscópico, no encontro de tumores grandes, com diâmetros superiores a 1,5cm, aderentes aos tecidos adjacentes e freqüentemente apresentando invasão do lobo tiroideano ipsilateral e musculatura cervical (10). Na microscopia, os carcinomas apresentam bandas fibrosas acelulares espessas, atividade mitótica, invasão vascular e invasão capsular (4). Muitas vezes a diferenciação não é muito característica, e alguns aspectos podem ser duvidosos, sugerindo imagens "suspeitas" de carcinoma. Eventualmente apenas a evolução, com não-cura, recidiva, ou mesmo ocorrência de metástases, pode definir a malignidade, e uma revisão de material é necessária para nova classificação.

ATUALIZAÇÃO DE NOSSA CASUÍSTICA

Em uma publicação anterior apresentamos nossa casuística de carcinoma de paratiróide correspondente ao período de 1983 a 1998, que constava de cinco

Tabela 1. Dados clínicos e laboratoriais dos sete casos de carcinoma de paratireóide diagnosticados e tratados na Disciplina de Endocrinologia da EPM/UNIFESP, de 1983 a 2004.

Caso	Sexo	Idade	Ca Total	PTH	Manifestação	Clínica Predominante
1	F	36	18,0	1590	Síndrome Hipercalcêmica	
2	M	77	15,0	245	Doença Renal	
3	F	38	11,0	2605	Síndrome Hipercalcêmica	
4	F	21	13,6	1395	Doença Óssea	
5	F	10	13,7	1480	Doença Óssea	
6	F	55	14,4	369*	Síndrome Hipercalcêmica	
7	F	52	17,9	720**	Doença Óssea	

Obs.: A idade (em anos) se refere à ocasião do diagnóstico; calcemia total em mg/dL; PTH intacto ng/L (normal até 65); * PTH amino-terminal em pmol/L (normal até 22); ** PTH carboxi-terminal em pmol/L (normal até 350).

casos (8). Desde então, tivemos a oportunidade de acompanhar mais dois casos, sendo que os dados bioquímicos dos sete pacientes encontram-se na tabela 1. Chamam a atenção os níveis muito elevados da calcemia total e de PTH, além do fato de todos os pacientes serem sintomáticos. Dentre os sintomas clínicos incluem-se em quatro a síndrome hipercalcêmica conseqüente à hipercalcemia severa, além do comprometimento ósseo e renal. Outro dado clínico que nos parece importante é que à exceção de um caso, todos os outros apresentavam tumores palpáveis. Dos sete pacientes, três faleceram durante o seguimento, sendo dois por complicações decorrentes diretamente da hipercalcemia, e um por múltiplas complicações clínicas, incluindo insuficiência pulmonar e hipercalcemia. Dois pacientes continuam em seguimento, aparentemente curados, e dos dois remanescentes perdemos o seguimento.

PATOGÊNESE MOLECULAR

Na última década, nossos conhecimentos sobre as bases moleculares para o desenvolvimento de tumores da paratireóide evoluíram significativamente. O primeiro gene a ser implicado foi o oncogene ciclina D1, cujo papel é hoje bastante claro no desenvolvimento de hiperplasias, adenomas e carcinomas (16,17). Sua expressão está aumentada em até 40% dos adenomas e numa porcentagem maior nos carcinomas (18). A descoberta do gene da síndrome da neoplasia endócrina múltipla do tipo 1 (NEM 1, mais conhecida pela sigla inglesa MEN 1), localizado no cromossoma 11q13 (19), veio a confirmar a importante participação deste gene supressor tumoral no desenvolvimento de tumores de paratireóide. Outro gene supressor tumoral envolvido na tumorigenese da paratireóide é o gene do retinoblastoma ou Rb 1, tendo sido reportada a ocorrência de perdas alélicas em casos de carcinoma, mas não de adenoma (20,21).

No entanto, o emprego de imuno-histoquímica para estudo da expressão do Rb 1 objetivando diferenciar adenomas de carcinomas de paratireóide não se mostrou seguro (22).

Recentemente, novos achados vieram a apontar um novo gene como implicado no desenvolvimento dos carcinomas de paratireóide, o HRPT-2, gene previamente associado com a síndrome de hiperparatiroidismo e tumores de mandíbula/maxilar (23,24). Esta síndrome é conhecida por se manifestar em pessoas jovens que, além do hiperparatiroidismo, apresentam tumores mandibulares ou maxilares de caráter fibroso (não relacionado com osteíte fibrosa), e cistos renais (25). Recentemente foi descrito que o gene codifica uma proteína chamada parafibromina, que seria um supressor tumoral (26). Já havia sido reportado que a incidência de carcinoma nessa síndrome é bastante mais elevada, chegando a 15%, além do fato dos adenomas serem freqüentemente císticos e apresentarem uma evolução mais agressiva (27). A descrição de que as mutações do gene HRPT2 estão associadas com malignidade em tumores esporádicos de paratireóide e que, nesses casos, as mutações são encontradas não só nas linhagens somáticas, mas também nas germinativas, abriu novas perspectivas no entendimento dos casos de carcinoma de paratireóide (28,29). A descrição que a parafibromina é uma proteína controladora da expressão da ciclina D1 corrobora a hipótese da relação entre a mutação e o desenvolvimento de tumores (30). Outra observação interessante é a de que mutações no HRPT2 não estão relacionadas com o desenvolvimento de hiperparatiroidismo em pacientes com hiperparatiroidismo familiar, apontando a mutação como estreitamente relacionada aos casos de hiperparatiroidismo com tumores de mandíbula/maxila e carcinomas (31). É de se salientar o fato de que carcinoma de paratireóide não é freqüente, sendo na realidade um achado raro, em pacientes com hiperparatiroidismo secundário ou terciário (32), o que corrobora a hipótese de que a patologia só se desenvolveria em indivíduos predispostos a tal, fato que parece estar relacionado a mutações no HRPT2.

Esta proposição abre novas perspectivas, tanto na definição anátomo-patológica, já que a imuno-histoquímica para parafibromina poderá definir o diagnóstico pois carcinomas são negativos para esta proteína (33), como também na conduta a ser adotada em relação aos pacientes. Neste sentido, cada caso de carcinoma de paratireóide deverá ser encarado como potencial representante de uma condição herdada e familiar, e o estudo genético deverá ser importante e fundamental nessa definição.

CONDUTA

A conduta terapêutica inclui obrigatoriamente o processo cirúrgico com a retirada do tumor. É neste aspecto que a suspeição pré-operatória de que pode tratar-se de um carcinoma é fundamental para que o cirurgião pautar sua intervenção de uma maneira mais abrangente do que num caso de adenoma simples. Uma retirada em bloco do tumor, com hemitireoidectomia ipsilateral, além de inspeção glanglionar, e das outras glândulas paratireóides, é o recomendado. Cuidado especial deve ser tomado para evitar a ruptura do tumor, posto que a implantação de células carcinomatosas é uma possibilidade a ser considerada. No pós-operatório, além do fato de a cirurgia ter sido mais abrangente, os pacientes tendem a apresentar hipocalcemia mais severa ("fome óssea"), correspondente ao grave quadro de distúrbio metabólico pré-operatório. O acompanhamento destes pacientes, em especial daqueles em que se confirmou a suspeita de carcinoma no estudo histológico da peça cirúrgica, deve ser cuidadoso e de longo prazo. Medidas regulares de calcemia e de paratormônio devem ser feitas, e se o quadro laboratorial evidenciar recidiva, o objetivo deve ser a localização do tecido anômalo, visto que uma nova intervenção, com a retirada cirúrgica (se possível) é a melhor conduta existente. Apesar do carcinoma de paratireóide não se tratar de tumor especialmente sensível à radioterapia, algumas referências indicam que seu emprego, como complemento ao tratamento cirúrgico, pode ser útil para evitar o aparecimento de metástases loco-regionais (34).

Nos casos de recidiva, onde a conduta cirúrgica não é possível, ou não é bem sucedida, outras alternativas paliativas para controle da hipercalcemia passam a ser a base da terapêutica. Além das medidas mais gerais como hidratação e uso de diuréticos de alça, o uso de bisfosfonatos pode ser particularmente útil. O uso endovenoso deve ser o preferido, e tanto o clodronato como o pamidronato mostram-se efetivos na redução temporária da calcemia, necessitando, portanto, de infusões periódicas (35). Novos e mais potentes bisfosfonatos, como o zoledronato, têm sido estudados e devem ser tão efetivos como os acima referidos. Uma nova classe de drogas bastante promissoras para o tratamento de hipercalcemia, os calcimiméticos, já foi testada para controle da hipercalcemia conseqüente a um carcinoma de paratireóide, com aparente sucesso (36). São medicamentos que atuam através da ativação do sensor/receptor de cálcio, desta forma suprimindo a secreção de paratormônio. A liberação desse tipo de droga propiciará uma expansão da experiência clínica e a confirmação (ou não) de seu potencial como auxiliar no controle deste tipo peculiar de condição.

PROGNÓSTICO

O prognóstico dos casos de carcinoma de paratireóide é bastante variável, e depende basicamente de dois fatores: da precocidade do diagnóstico e do sucesso do procedimento cirúrgico inicial. Nos casos em que ocorre recorrência do tumor, o prognóstico é pior. No grande levantamento do *National Cancer Database* dos Estados Unidos (2), a sobrevida de 5 anos foi de aproximadamente 49%. Nossa casuística não permite uma avaliação mais precisa da sobrevida, apesar de três pacientes terem falecido por complicações relacionadas à hipercalcemia, pois perdemos o seguimento de dois dos quatro restantes.

Dos pacientes que não evoluem para cura, aqueles que vêm à falecer em geral o fazem em decorrência das repercussões dramáticas da hipercalcemia severa e incontrolável. Na medida em que nossos recursos para o controle de hipercalcemia evoluem, o prognóstico tende a melhorar. Os estudos genéticos para a definição de marcadores moleculares do carcinoma de paratireóide possibilitarão o rastreamento dos indivíduos de maior risco, o que permitirá intervenções muito mais precoces, com melhora significativa da sobrevida e da qualidade de vida destes pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Busaidy NL, Jimenez C, Habra MA, Schultz PN, El-Naggar AK, Clayman GL, et al. Parathyroid carcinoma: A 22-year experience. **Head Neck** 2004;26:716-26.
2. Hundahl AS, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. Two hundred eighty-six cases of parathyroid carcinoma treated in the US between 1985-1995: a National Cancer Data Base Report. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. **Cancer** 1999;86:538-44.
3. Holmes E, Morton D, Ketcham A. Parathyroid carcinoma: a collective review. **Ann Surg** 1969;169:631-40.
4. Schantz A, Caltelman B. Parathyroid carcinoma: a study of 70 cases. **Cancer** 1973;31:600-5.
5. Iacobone M, Lumachi F, Favia G. Up-to-date on parathyroid carcinoma: analysis of an experience of 19 cases. **J Surg Oncol** 2004;88:223-8.
6. Wiseman SM, Rigual NR, Hicks Jr WL, Popat SR, Lore JM Jr, Douglas WG, et al. Parathyroid carcinoma: a multicenter review of clinicopathologic features and treatment outcomes. **Ear Nose Throat J** 2004;83:491-4.
7. Shane E. Parathyroid carcinoma. **J Clin Endocrinol Metab** 2001;86:485-93.
8. Morimitsu LK, Uyeno MNO, Goulart ML, Hauache OM, Vieira JGH, Alberti VN, et al. Carcinoma de paratireóide:

- características clínicas e anátomo-patológicas de cinco casos. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2001;45:148-56.
9. Jesus LC, Santos AB, Portelinha D, Firmo AN. Hiperparatireoidismo primário por carcinoma da paratireóide. **Medicina Interna (Lisboa)** 1998;5:32-5.
 10. Wang C, Gaz R. Natural history of parathyroid carcinoma: diagnosis, treatment and results. **Am J Surg** 1985;149:522-7.
 11. Winne A, Heerden JV, Carney J, Fitzpatrick L. Parathyroid carcinoma: clinical and pathological features in 43 patients. **Medicine** 1992;71:197-205.
 12. Obara T, Fujimoto Y. Diagnosis and treatment of patients with parathyroid carcinoma: an update and review. **World J Surg** 1991;15:738-44.
 13. Favia G, Lumachi F, Polistina F, D'Amico DF. Parathyroid carcinoma: sixteen new cases and suggestions for correct management. **World J Surg** 1998;22:1225-30.
 14. Levin K, Galante M, Clark O. Parathyroid carcinoma versus parathyroid adenoma in patients with profound hypercalcemia. **Surgery** 1987;101:647-60.
 15. Chen Q, Kaji H, Nomura R, Sowa H, Yamauchi M, Tsukamoto T, et al. Trial to predict malignancy of affected parathyroid glands in primary hyperparathyroidism. **Endocr J** 2003;50:527-34.
 16. Arnold A, Klim HG, Gaz RD, Eddy RL, Fukushima Y, Byers MG, et al. Molecular cloning and chromosomal mapping of DNA rearranged with the parathyroid hormone gene in a parathyroid adenoma. **J Clin Invest** 1989;83:2034-40.
 17. His ED, Zukerberg LR, Yang WI, Arnold A. Cyclin D1/PRAD1 expression in parathyroid adenomas: an immunohistochemical study. **J Clin Endocrinol Metab** 1996;81:1736-9.
 18. Vasef MA, Brynes RK, Sturm M, Bromley C, Robinson RA. Expression of cyclin D1 in parathyroid carcinomas, adenomas, and hyperplasias: a paraffin immunohistochemical study. **Mol Pathol** 1999;12:412-6.
 19. Lemmens I, Van de Ven WJ, Kas K, Zhang CX, Giraud S, Wautot V, et al. Identification of the multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN 1) gene. The European Consortium on MEN 1. **Hum Mol Genet** 1997;6:1177-83.
 20. Cryns VL, Thor A, Xu HJ, Hu SX, Wierman ME, Vickery AL Jr, et al. Loss of the retinoblastoma tumour-suppressor gene in parathyroid carcinoma. **N Engl J Med** 1994;330:757-61.
 21. Dotzenrath C, The BT, Farnebo F, Cupisti K, Svensson A, Toell A, et al. Allelic loss of retinoblastoma tumour-suppressor gene: a marker for aggressive parathyroid tumours? **J Clin Endocrinol Metab** 1996;81:3194-6.
 22. Farnebo F, Auer G, Farnebo LO, The BT, Twigg S, Aspenblad U, et al. Evaluation of retinoblastoma and Ki-67 immunostaining as diagnostic markers of benign and malignant parathyroid disease. **World J Surg** 1999;23: 68-74.
 23. The BT, Farnebo F, Kristoffersson U, Sundelin B, Cardinal J, Axelsson R, et al. Autosomal dominant primary hyperparathyroidism and jaw tumour syndrome associated with renal hamartomas and cystic kidney disease: linkage to 1q21-32 and loss of the wild type allele in renal hamartomas. **J Clin Endocrinol Metab** 1996;81:4204-11.
 24. Szabo J, Heath B, Hill VM, Jackson CE, Zarbo RJ, Mallette LE, et al. Hereditary hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome: the endocrine tumor gene HRPT2 maps to chromosome 1q21-q31. **Am J Hum Genet** 1995;56:944-50.
 25. Jackson CE, Norum RA, Boyd SB, Talpos GB, Wilson SD, Taggart RT, et al. Hereditary hyperparathyroidism and multiple ossifying jaw fibromas: a clinically and genetically distinct syndrome. **Surgery** 1990;108:1006-12.
 26. Carpten JD, Robbins CM, Villablanca A, Forsberg L, Presciuttini S, Baylei-Wilson J, et al. HRPT2, encoding parafibromin, is mutated in hyperparathyroidism-jaw tumour syndrome. **Nat Genet** 2002;32:676-80.
 27. Mallette LE, Malini S, Rappaport MP, Kirkland JL. Familial cystic parathyroid adenomatosis. **Ann Intern Med** 1987;107:54-60.
 28. Shattuck TM, Välimäki S, Obara T, Gaz RD, Clark OH, Shoback D, et al. Somatic and germ-line mutations of the HRPT2 gene in sporadic parathyroid carcinoma. **N Engl J Med** 2003;349:1722-9.
 29. Howell VM, Haven CJ, Kahnoski K, Khoo SK, Petillo D, Chen J, et al. HRPT2 mutations are associated with malignancy in sporadic parathyroid tumours. **J Med Genet** 2003;40:657-63.
 30. Woodard GE, Lin L, Zhang JH, Agarwal SK, Marx SJ, Simonds WF. Parafibromin, product of the hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome gene HRPT2, regulates cyclin D1/PRAD1 expression. **Oncogene** 2005;24:1272-6.
 31. Simonds WF, Robbins CM, Agarwal SK, Hendy GN, Carpten, Marx SJ. Familial isolated hyperparathyroidism is rarely caused by germline mutations in HRPT2, the gene for the hyperparathyroidism - Jaw tumor syndrome. **J Clin Endocrinol Metab** 2004;89:96-102.
 32. Khan MW, Worcester EM, Straus FH, Khan S, Staszak V, Kaplan EL. Parathyroid carcinoma in secondary and tertiary hyperparathyroidism. **J Am Coll Surg** 2004;199:312-9.
 33. Tan MH, Morrison C, Wang P, Yang X, Haven CJ, Zhang C, et al. Loss of parafibromin immunoreactivity is a distinguishing feature of parathyroid carcinoma. **Clin Cancer Res** 2004;10:6629-37.
 34. Munson ND, Foote RL, Northcutt RC, Tiegs RD, Fitzpatrick LA, Grant CS, et al. Parathyroid carcinoma: is there a role for adjuvant radiation therapy? **Cancer** 2003;98: 2378-84.
 35. Sandelin K, Thompson N, Bondeson L. Metastatic parathyroid carcinoma: dilemmas in management. **Surgery** 1992;110:978-88.
 36. Collins MT, Skarulis MC, Bilezikian JP, Silverberg SJ, Spiegel AM, Marx SJ. Treatment of hypercalcemia secondary to parathyroid carcinoma with a novel calcimimetic agent. **J Clin Endocrinol Metab** 1998;83:1083-8.
- Endereço para correspondência:**
José Gilberto H. Vieira
Laboratório de Endocrinologia Molecular
Rua Pedro de Toledo 781, 12º andar
04039-032 São Paulo, SP
E-mail: jose.vieira@fleury.com.br