



Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva
Coordenação de Ensino
Programa de Residência Médica – Cirurgia de Cabeça e Pescoço

Pedro Henrique Esteves Gonçalves

**COMPARAÇÕES ENTRE APRESENTAÇÃO TÍPICA E
ATÍPICA DE CARCINOMA DE PARATIREOIDE**

Rio de Janeiro
2021

Pedro Henrique Esteves Gonçalves

**COMPARAÇÕES ENTRE APRESENTAÇÃO TÍPICA E
ATÍPICA DE CARCINOMA DE PARATIREOIDE**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto Nacional de
Câncer José Alencar Gomes da Silva como
requisito parcial para a conclusão do
Curso de Cirurgia de Cabeça e Pescoço

Orientador: Prof. Dr. Terence Farias

Rio de Janeiro
2021

RESUMO

O carcinoma de paratireoide é um câncer raro, correspondendo apenas a 0,005% de todas as neoplasias malignas, apesar disso apresenta evolução agressiva, com tendência recidivante. A patogênese do câncer de paratireoide ainda é desconhecida, podendo ocorrer de forma esporádica ou relacionado a síndromes genéticas. Quanto à apresentação clínica o carcinoma de paratireoide, na maioria das vezes se manifesta com sintomas clássicos de hiperparatireoidismo primário. Os sintomas estão relacionados à hipercalcemia. A variante não funcionante de um carcinoma de paratireoide é ainda mais rara, correspondendo a apenas 10% dos casos. A presença de massa cervical palpável e rouquidão por acometimento do nervo laríngeo recorrente, pode ser dado adicional importante para a diferenciação diagnóstica. É sempre recomendada a combinação de exames de imagem para o diagnóstico, sendo a ultrassonografia e a cintilografia com sestamibe a combinação mais utilizada para identificação de doença cervical. O tratamento é cirúrgico, mesmo nos casos recorrentes ou metastáticos. O uso de terapia adjuvante ainda é controverso na literatura. Neste artigo temos como objetivo revisar a literatura recente no referente à avaliação clínica, diagnóstico, prognóstico e tratamento do carcinoma de paratireoide, bem como reportar casos com apresentações típicas e atípicas deste tipo de carcinoma.

Palavras-chave: doenças das paratireoides; carcinoma de paratireoide; glândulas paratireoides; neoplasias das paratireoides.

ABSTRACT

Parathyroid carcinoma is a rare cancer, accounting for only 0.005% of all malignant neoplasms. Nevertheless, it has an aggressive evolution, with a tendency to relapse. The pathogenesis of parathyroid cancer is still unknown, and it can occur sporadically or related to genetic syndromes. As for the clinical presentation, parathyroid carcinoma most often presents with classic symptoms of primary hyperparathyroidism. Symptoms are related to hypercalcemia. The non-functioning variant of a parathyroid carcinoma is even rarer, accounting for only 10% of cases. The presence of a palpable cervical mass and hoarseness, due to involvement of the recurrent laryngeal nerve, can be an important additional factor for the diagnostic differentiation. The combination of imaging tests for diagnosis, with ultrasonography and scintigraphy with sestamibi is recommended to identify cervical disease. Treatment is surgical, even in recurrent or metastatic cases. The use of adjuvant therapy is still controversial in the literature. In this article, we aim to assess the recent literature regarding clinical evaluation, diagnosis, prognosis and treatment of parathyroid carcinoma, and report some cases, comparing typical and atypical presentations of parathyroid carcinoma.

Keywords: disease, parathyroid; parathyroid carcinoma; parathyroid gland; parathyroid neoplasms.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	1
OBJETIVOS	1
MATERIAIS E METODOS	1
RESULTADOS	2
<i>Caso 1</i>	2
<i>Caso 2</i>	2
<i>Caso 3</i>	5
<i>Caso 4</i>	8
<i>Caso 5</i>	10
<i>Caso 6</i>	11
DISCUSSÃO	14
CONCLUSÃO	17
BIBLIOGRAFIA	18

INTRODUÇÃO

O carcinoma de paratireoide é um câncer raro, correspondendo a 0,005% de todas as neoplasias malignas¹ e 2 a 5% dos casos de hiperparatireoidismo primário². Esse tipo de tumor foi descrito pela primeira vez por Fritz De Quervain¹⁰, em 1904, e desde então, poucos casos foram relatados na literatura². Deve-se desconfiar desta possibilidade em pacientes com níveis muito elevados de cálcio e paratormônio, especialmente quando há presença de tumoração cervical palpável concomitante⁹. Não há predileção por raça ou sexo descrita na literatura, e ocorre principalmente entre os 45-69 anos¹². O diagnóstico de carcinoma, por punção por agulha fina, por biópsia de congelação e até mesmo no exame histopatológico é difícil, sendo o dado mais importante para esse diagnóstico a presença de invasão local e/ou presença de metástases linfonodal ou a distância¹. O tratamento inicial é cirúrgico, devendo ser realizada a ressecção do tumor e dos tecidos adjacentes, incluindo o lobo tireoidiano ipsilateral.

OBJETIVO

O objetivo do presente artigo é comparar apresentações típicas e atípicas de Carcinoma de Paratireoide atendidos, no Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) e no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF), bem como revisar a literatura recente no referente à avaliação clínica, diagnóstico, prognóstico e tratamento.

MATERIAIS E MÉTODOS

Realizada uma análise retrospectiva de prontuários de pacientes atendidos no INCA e no HUCFF, tendo como critério de inclusão o diagnóstico final de carcinoma de paratireoide, entre 2012 e 2019.

Relatamos 6 casos de carcinoma de paratireoide, sendo 5 de apresentação típica, cursando com hipercalcemia grave e suas consequências e 1 caso de apresentação e localização atípicas. A idade variou entre 33 e 68 anos, sendo a idade média de idade 46 anos. Quatro pacientes eram do sexo feminino e dois do sexo masculino. Dos cinco casos típicos de carcinoma de paratireoide, quatro evoluíram com recorrência de doença no acompanhamento a longo prazo ou com presença de metástase a distância, desses apenas um caso não recebeu nenhum tipo de

tratamento, sendo considerado fora de possibilidade terapêutica, em função de comorbidades prévias. Os locais mais comuns de metástase a distância foram: pulmonar; óssea e linfonodos cervicais.

RESULTADOS

CASO 1:

Paciente do gênero feminino, 68 anos, natural do Rio de Janeiro, hipertensa, sem diagnóstico prévio de insuficiência renal, internada em outra unidade de saúde com quadro de oligúria, astenia, náusea e vômitos. Exames laboratoriais de internação revelavam ureia e creatinina muito elevadas (138 mg/dl e 7,5 mg/dl), necessitando de diálise 3 vezes por semana para controle. Apesar das medidas clínicas apresentava índices elevados de cálcio sérico e PTH (Tabela 1). Ao exame físico, palpava-se nódulo endurecido de cerca de 3,0 cm em lobo inferior direito da tireoide.

Ca: 12,5	PTH: 1014,00	U: 87
Cr: 4,5	T4L: 0,68	TSH: 2,42

Tabela 1: exames na internação, com valores de cálcio (Ca), ureia (U), creatinina (Cr), paratormônio (PTH), tiroxina (T4L) e Hormônio tireoestimulante (TSH)

Realizou ultrassonografia cervical que identificou a presença de nódulo sólido, em nível VI à direita, em contato com o polo inferior direito da tireoide, hipoeecóico, heterogêneo, mal delimitado, medindo cerca de 3,6 x 3,8 x 1,8cm. Não foram visualizados nódulos intratireoidianos. A cintilografia com Sestamibe revelou nódulo na mesma topografia, de dimensões semelhantes às descritas na ultrassonografia, hiperfuncionante.

Diante do quadro clínico e laboratorial, foi indicado o tratamento cirúrgico, com diagnóstico provável de adenoma ou carcinoma de paratireoide, sendo encaminhada ao INCA para avaliação. Programada, dessa maneira, cervicotomia exploradora para paratireoidectomia inferior direta, associada à lobectomia de tireoide ipsilateral, devido à possibilidade de câncer da paratireoide. A cirurgia foi realizada dia 17/10/2019. No

intra-operatório, foi visualizada lesão endurecida em contato com o lobo inferior direito da tireoide, se estendendo na transição entre os níveis VI e VII, até próximo a artéria inominada, além de linfonodos aumentados em nível VI à direita, sendo optada pela realização de esvaziamento desse nível (FIG. 1). Foi monitorado o PTH pré-operatório, 10 minutos após ressecção da lesão e 1h após a ressecção, apresentando queda importante, confirmando a ressecção da lesão. A análise histopatológica e imunohistoquímica confirmaram o diagnóstico de carcinoma de paratireoide, com acometimento linfonodal.

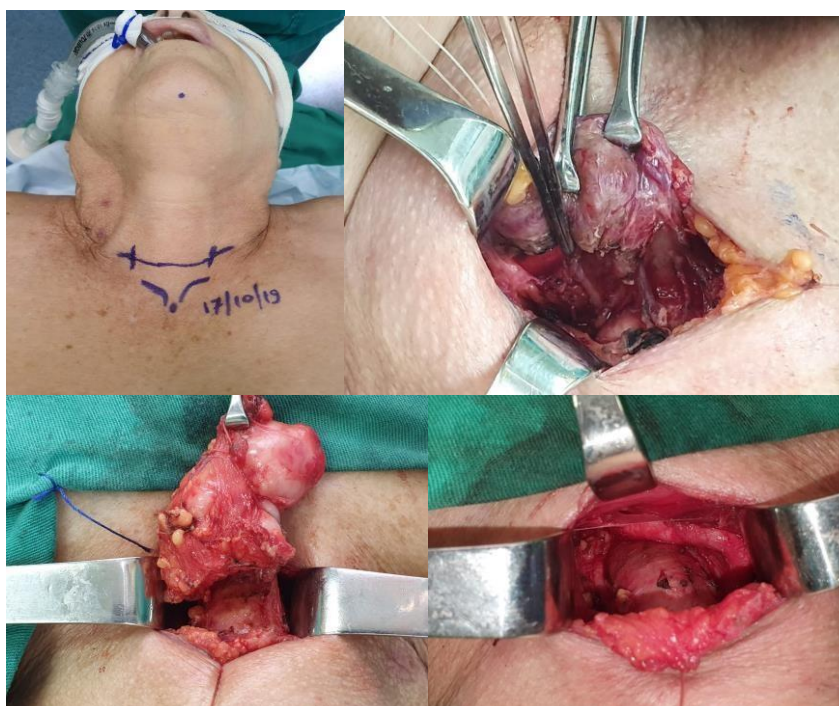


FIG. 1: A - Planejamento da incisão cervical; B – Lobectomia direita da tireoide com identificação e preservação do nervo laríngeo recorrente direito; C – Ressecção em bloco da paratireoide inferior esquerda com esvaziamento dos níveis VI e VII; D- Aspecto pós ressecção, notando a exposição do tronco braquiocefálico.

Paciente evoluiu bem no pós-operatório, sem apresentar síndrome da fome óssea e com normalização dos níveis séricos de cálcio e paratormônio. Segue em acompanhamento clínico e laboratorial no ambulatório, até o momento. Apresentou melhora da função renal, já se apresentando fora da necessidade de diálise.

CASO 2:

Paciente do gênero masculino, 35 anos, com história prévia de hipercalcemia, associada à nefrolitíase, em acompanhamento clínico há 3 anos. Na admissão no INCA, traz ultrassonografia cervical com presença de imagem sugestiva de adenoma de paratireoide. História patológica pregressa incluía hipertensão arterial, febre reumática aos 11 anos, nefrectomia esquerda prévia aos 13 anos de idade, porém não sabe mais informações. História familiar positiva para hipertireoidismo, incluindo mãe e irmãs, além de tia, prima e sobrinhos.

Exames laboratoriais demonstravam: níveis séricos totais de cálcio de 11,09 mg/dl (limite superior de 10,4 mg/dl), paratormônio (PTH) de 148,7 pg/ml (limite superior de 54 pg/ml), creatinina de 1,0 mg/dl (limite superior de 1,3 mg/dl) e fósforo de 1,6 mg/dl (limite inferior de 3,0 mg/dl). À cintilografia com sestamibe, não houve captação anômala.

Submetido à cervicotomia exploradora em outubro de 2002, devido ao diagnóstico provável de adenoma de paratireoide. No intra-operatório foram evidenciadas 4 paratireoides de aspecto habitual, sendo a maior a inferior direita, medindo 1,5 cm x 1,0 cm, sem evidência de adenomegalias suspeitas. O exame de congelação confirmou apenas presença de tecido paratireoidiano, sem diferenciação entre hiperplasia e adenoma. Foi, então, submetido à paratireoidectomia subtotal com reimplante parcial de 1 paratireoide em antebraço esquerdo. No exame histopatológico, houve confirmação de hiperplasia nas 4 paratireoides ressecadas.

Paciente manteve-se em acompanhamento ambulatorial, porém, após 3 anos, voltou a apresentar níveis séricos de PTH e cálcio elevados (201pg/ml e de 11,4 mg / dl, respectivamente). Realizada cintilografia com sestamibe, mais uma vez, sem captação anômala e ultrassonografia cervical normal. Optou-se por ressecção do implante prévio de paratireoide, cuja análise histopatológica mostrou apenas tecido paratireoidiano sem anormalidades. Apesar disso, no exame laboratorial, um mês após a cirurgia, permaneceu com níveis séricos de cálcio (12,7 mg / dl) e PTH (370 pg/dl) em ascensão. Por esse motivo foi realizado outro exame de cintilografia com sestamibe, dessa vez com presença de captação anormal em topografia de polo inferior direito da tireoide.

Houve perda de seguimento do paciente durante cerca de 6 anos. Em 2012, o paciente retornou com relato de 3 cirurgias em outras instituições para ressecção de

tumor cervical (2007, 2010, 2011). Além disso também foi submetido à 4 nefrolitotripsias e 5 alcoolizações de paratireoide. Também necessitou de internações devido a quadro de insuficiência renal, com necessidade de hemodiálise. Exames laboratoriais revelavam níveis séricos de PTH muito elevados (superiores a 2000 pg/dl). Laudo histopatológico da ressecção de tumor paratraqueal em 2011: tumor de 2,5 cm apresentando necrose no seu interior, angioinvasão e invasão local (tireoide e esôfago). Margens cirúrgicas positivas e havia um linfonodo metastático. Análise imunohistoquímica: Cromogranina A, Sinafocina, CD31, CD34 positivos e ki-67 (10%). Dessa forma houve confirmação diagnóstica de carcinoma de paratireoide.

Optado por complementação do tratamento com radioterapia externa 60 Gy em 33 frações, última dose em 2012. Houve nova perda de seguimento até 2014, quando o paciente retorna com níveis séricos elevados de cálcio e paratormônio, PET-CT com captação em nódulos pulmonares, sendo submetido a metastasectomias em 2014, 2015 e 2016.

Apesar disso paciente ainda apresenta níveis aumentados de PTH. No último PETCT realizado há evidências de lesões metastáticas cervicais e pulmonares. O paciente foi avaliado pela oncologia clínica, mas não foi indicado tratamento sistêmico com benefício oncológico. Paciente mantém acompanhamento com níveis elevados de PTH, porém com cálcio controlado.

CASO 3:

Paciente do sexo masculino, 33 anos, encaminhado ao INCA em 2015, com história de dor óssea há 2 anos, associada a alterações de conformação óssea, associadas a lesões líticas nas costelas e nas vertebrae visualizadas em radiografia e TC (FIG. 2) e lesão de 7,0 cm no úmero direito, visualizada em ressonância, além de lesão cervical palpável próxima ao lobo direito da tireoide. História prévia de fratura patológica de clavícula direita há 1 ano (FIG. 3), sem outras comorbidades. Laboratorialmente apresentava cálcio sérico total de 13,1 mg/dl (limite superior de 10,2 mg/dl) e PTH sérico de 1985 pg/ml (limite superior de 65 pg/ml), sem outras alterações.

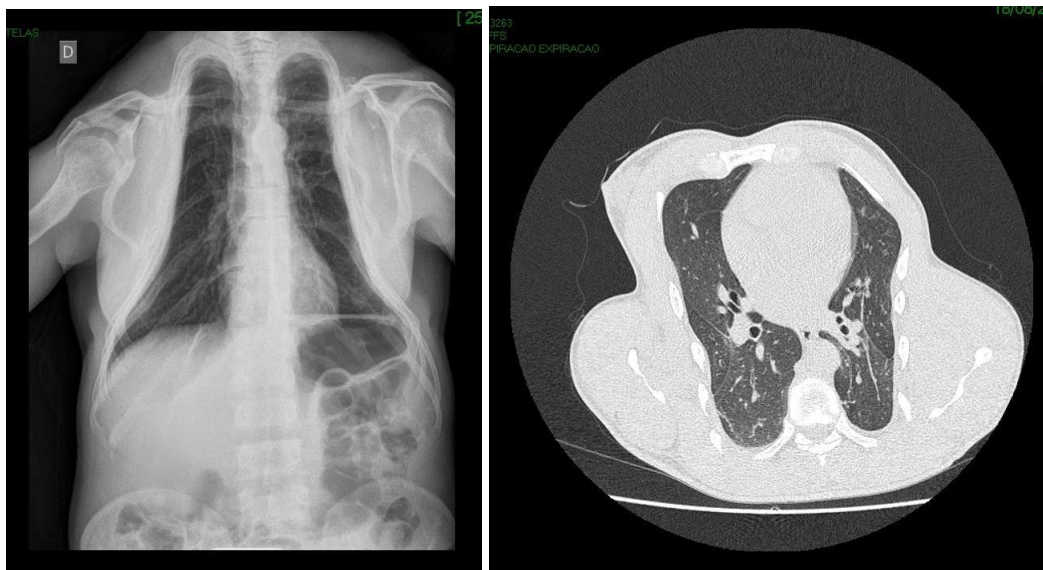


FIG. 2: 2A - Alterações morfoestruturais em Radiografia; 2B - Tomografia de tórax com visualização alterações morfoestruturais em arcos costais e lesões pulmonares suspeitas.

Solicitada complementação diagnóstica com cintilografia óssea, que demonstra captação anômala em múltiplas áreas do esqueleto axial. Cintilografia com sestamibe, apresenta captação anormal no úmero direito e ultrassonografia cervical demonstrando a presença de nódulo sólido, hipoecóico e irregular, medindo 3,4 x 4,4 x 1,8 cm em contato com lobo direito da tireoide.

Submetido à cervicotomia exploradora, em agosto de 2015, sendo visualizado tumor de cerca de 3,5 cm adjacente ao lobo inferior direito da tireoide, fortemente aderido ao mesmo, porém sem invasão do nervo recorrente (FIG. 3). Prosseguiu-se com ressecção do tumor, associada à tireoidectomia total e esvaziamento dos níveis VI e VII. O laudo histopatológico foi compatível com carcinoma de paratireoide, com infiltração de 0,32 cm no lobo direito da tireoide (FIG. 4). Linfonodos ressecados estavam livres de malignidade. A dosagem de PTH pré-operatória era de 2646 pg/dl, com queda para 91,58 pg/dl no dia seguinte.



FIG. 3: A - Planejamento operatório, podendo-se visualizar alteração estrutural da clavícula direita devido a fratura prévia; B- No intraoperatório, ressecção lesão endurecida, aderida ao lobo direito da tireoide, com preservação do nervo laríngeo recorrente direito.

O paciente, após 1 mês de pós-operatório, voltou a apresentar aumento dos níveis de paratormônio, chegando a níveis séricos de 250pg/dl. TC de tórax evidenciou múltiplas lesões líticas na coluna vertebral e deformidades em arcos costais, além de nódulos pulmonares à esquerda, sugestivos de implantes metastáticos de 9 e 6 mm.

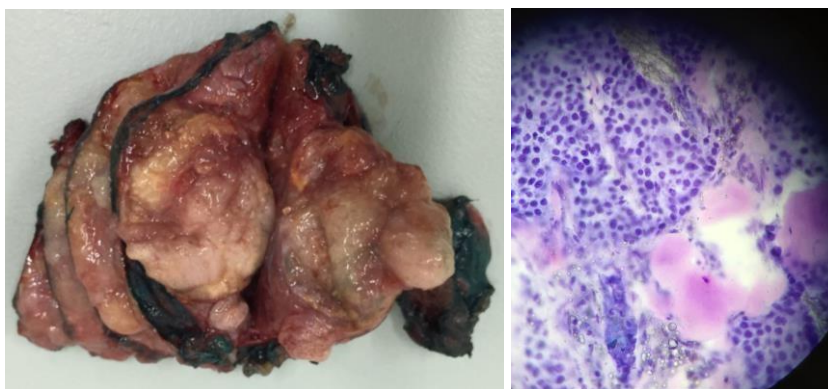


FIG. 4: Aspecto macroscópico (4A) e microscópico (4B) da lesão.

Paciente foi avaliado pelo departamento de cirurgia torácica, que não indicou ressecção das lesões devido à presença de lesões líticas e deformidades em arcos costais. A radioterapia externa também foi descartada pelo departamento de radioterapia. Em dezembro de 2016, foi submetido a radioablação dos nódulos pulmonares pela radiologia intervencionista, apresentando queda dos níveis de paratormônio para 3,24 pg/dl. PET-CT realizado após procedimento, em janeiro de

2017, mostrou aumento de captação em terceiro arco costal, com SUV máximo de 2,8, podendo corresponder a tumor marrom, aumento discreto de captação em nódulos pulmonares com SUV de 1,2, pouco específico. Segue em controle ambulatorial nos serviços de cirurgia de cabeça e pescoço, cirurgia torácica e endocrinologia do INCA. Último exame laboratorial, realizado em 2019, com níveis de cálcio e PTH dentro da normalidade (8,7 mg/dl e 9,6 pg/dl). Fará novos exames laboratoriais e imagem para controle.

CASO 4:

Paciente do sexo feminino, 48 anos, encaminhada ao setor de cirurgia de Cabeça e Pescoço do INCA em julho de 2018, com quadro de hiperparatireoidismo grave, associado a alterações ósseas e lesão endurecida palpável em topografia de lobo inferior direito da tireoide. Fazia acompanhamento com Nefrologia em outra instituição, devido à insuficiência renal grave em estágio final, com necessidade de diálise. Além disso apresentava história patológica pregressa de hipertensão arterial sistêmica, hipertensão da artéria pulmonar, cardiopatia e pneumopatia graves.

A ultrassonografia mostrava presença de formação nodular, hipoecoica medindo 1,2 cm próxima ao lobo inferior direito da tireoide, podendo corresponder à paratireoide, no lobo esquerdo havia imagem de aspecto semelhante de 1,0 cm. Laboratorialmente apresentava Cálcio sérico de 11,2mg/dl e PTH de 3.135 pg/dl.

Solicitada cintilografia, que evidenciou presença de paratireoides inferiores hiperfuncionantes (FIG. 5).

Solicitado risco cirúrgico para cervicotomia exploradora, que, inicialmente não foi liberado devido a comorbidades prévias da paciente. Houve perda de seguimento até julho de 2019, quando a paciente retorna ao ambulatório apresentando queixa de piora da dor óssea, principalmente em arcos costais, onde palpava-se formação expansiva endurecida, provavelmente metastática de cerca de 9 x 8 cm. Além disso, a paciente passou a apresentar rouquidão. Laringoscopia demonstrava paresia de prega vocal direita. Exames radiológicos mostraram presença de lesão expansiva em arco costal à direita, com acometimento de parênquima pulmonar, sugestiva de implante secundário (FIG. 6 e 7).



FIG. 5: Cintilografia com sestamibe, mostrando aumento da captação em paratireoides inferiores.

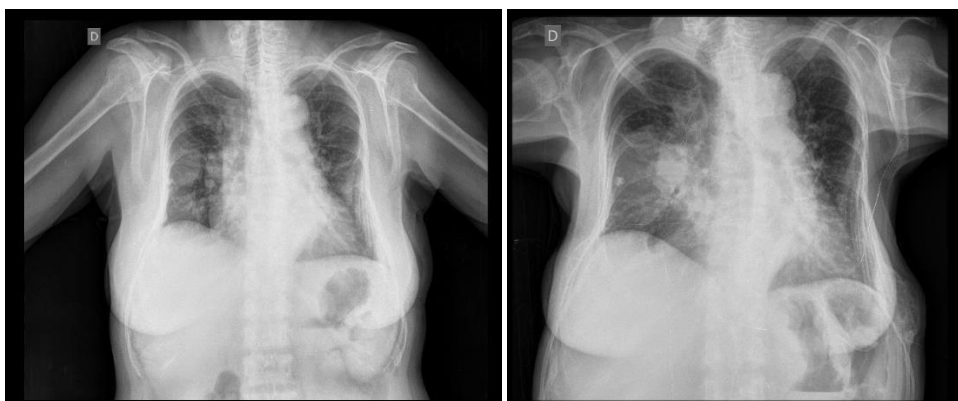


FIG. 6: Diferença entre o primeiro e último exame radiográfico realizados, com visualização de progressão de doença em parede torácica, infiltrando pulmão direito.

Foi solicitada avaliação da cardiologia, porém o risco cirúrgico era muito elevado, sendo solicitada avaliação complementar da pneumologia. Após discussão com setor de cirurgia de torácica, paciente considerada fora de possibilidade terapêutica para tratamento cirúrgico, devido à alta probabilidade de complicações cirúrgicas. Encontra-se em cuidados paliativos.



FIG. 7: Lesão em arco costal, visualizada a tomografia de tórax.

CASO 5:

Paciente do sexo feminino, 51 anos, sem diagnóstico de comorbidades prévias, internada no HUCFF, em 2013, devido a quadro de hiporexia, náuseas e vômitos, além de nefrolitíase bilateral. Laboratorialmente apresentava aumento dos níveis séricos de cálcio (Cálcio total: 13,8mg/dl), PTH-dependente (PTH: 818 pg/ml), com função renal normal.

Realizados exames de imagem para investigação diagnóstica. A ultrassonografia cervical evidenciou presença de nódulo sólido, hipoecogênico, heterogêneo e lobulado, à esquerda, posterior à tireoide, medindo cerca de 2,9 x 1,9 x 1,5 cm, sugerindo o diagnóstico de adenoma de paratireoide. Cintilografia óssea com presença de lesões ósseas difusas. Biópsia por radiologia intervencionista de lesões ósseas compatíveis com osteíte fibrocítica.

Submetida à cervicotomia exploradora, para paratireoidectomia devido ao diagnóstico provável de adenoma de paratireoide. No intra-operatório, identificada paratireoide inferior esquerda aumentada de tamanho de morfologia usual, sendo realizada paratireoidectomia. Ao exame histopatológico, foi identificado nódulo de cerca de 3 cm, com padrão neuroendócrino, com células monomórficas com atipias, predomínio de células principais, com identificação de invasão vascular e extravasamento vascular, sendo diagnosticado carcinoma de paratireoide, confirmado pela imunohistoquímica.

Realizados exames complementares, que não identificaram presença de metástases cervicais ou a distância. Apesar disso optou-se por complementar o tratamento cirúrgico com tireoidectomia parcial, ipsilateral à lesão de paratireoide,

associada com esvaziamento cervical de cadeia recorrente, com boa evolução inicial do quadro.

Após cerca de 2 anos de acompanhamento, voltou a apresentar aumento dos níveis séricos de cálcio e paratormônio (respectivamente, 16,5mg/dl, PTH: 902). Realizada nova investigação com ultrassonografia com visualização de nódulo em topografia de lobo esquerdo da tireoide, de cerca de 2,3 x 1,2 cm, aspecto lobulado. Essa lesão mostrou-se hipercaptante à cintilografia com sestamibe. Não foram identificadas lesões suspeitas de metástase em outros exames de imagem. Em 2016, foi submetida a novo procedimento cirúrgico, com ressecção da lesão. O laudo histopatológico, confirmou recidiva de carcinoma de paratireoide.

Em 2018, apresentou nova recorrência de doença (PTH: 764 pg/ml / Cálcio total:16,1mg/dl), com visualização de recidiva local e linfonodal à cintilografia com sestamibe para pesquisa de corpo inteiro, à ultrassonografia foi visualizado nódulo de 2,3 x 1,2 cm, à esquerda. No mesmo ano, foi submetida a novo procedimento cirúrgico para ressecção de recidiva local e esvaziamento póstero-lateral à esquerda. Segue em acompanhamento com o serviço de cirurgia geral e endocrinologia do HUCFF, aguardando realização de novos exames diagnósticos, com níveis de PTH:114 pg/ml.

CASO 6: Caso atípico, não funcionante

Paciente do sexo feminino, 45 anos, natural do estado da Paraíba, residente no estado do Rio de Janeiro, dona de casa, casada, portadora de bócio multinodular (BMN), com queixa de aumento de volume na região cervical há 4 meses. Ultrassonografia de tireoide (23/06/16) revela: nódulo de 15 mm no istmo, hipoecóico e nódulo hipoecóico de 42 mm no lobo esquerdo da tireoide (FIG. 8). A punção aspirativa com agulha fina (PAAF) do nódulo dominante mostrou, segundo a classificação de Bethesda, grau III com vários grupamentos epiteliais de origem folicular, núcleos redondos, levemente hipercromáticos com citoplasma eosinofílico. Já a biópsia do nódulo no istmo, apresentava grupamentos epiteliais de origens foliculares com esboço papilar, núcleos redondos, hipercromáticos e citoplasma eosinofílico além da presença de ranhuras nucleares e raras pseudoinclusões – Classificação de Bethesda tipo V (FIG. 9).

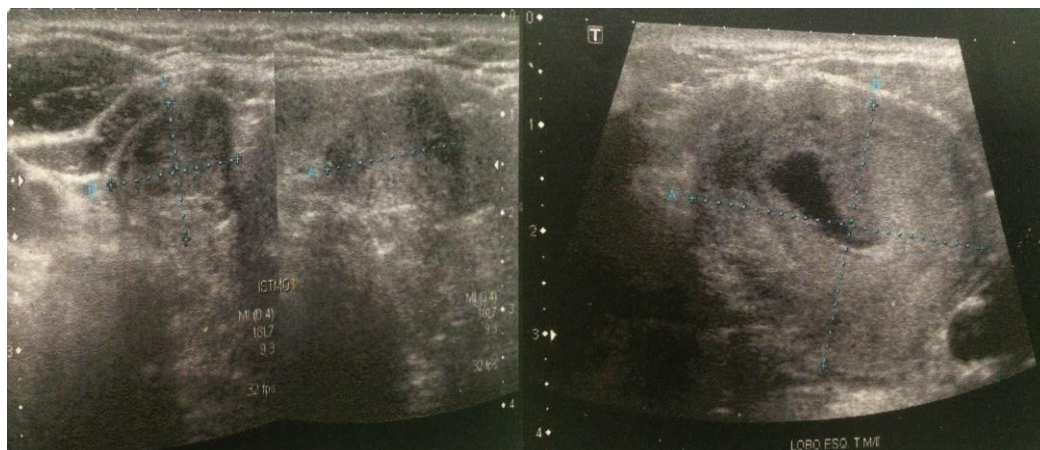


FIG. 8: A- Nódulo hipoecóico de 1,5 x 1,2 cm, localizado no istmo; B - Nódulo hipoecóico no Lobo E, de 4,2 x 3,8 cm.

Não houve suspeita pré-operatória de hiperparatireoidismo, pois a paciente não apresentava manifestações clínicas ou alterações laboratoriais compatíveis, inclusive com cálcio normal (Tabela 2). Foi indicada cirurgia pelo diagnóstico de BMN com nódulo suspeito de malignidade. Realizada tireoidectomia total, encontrando-se nódulo grande, encapsulado, no lobo esquerdo, estendendo-se para o istmo, sem invasão local ou metástases. Paciente evoluiu com hipocalcemia transitória no pós-operatório imediato, com bom controle com tratamento clínico.

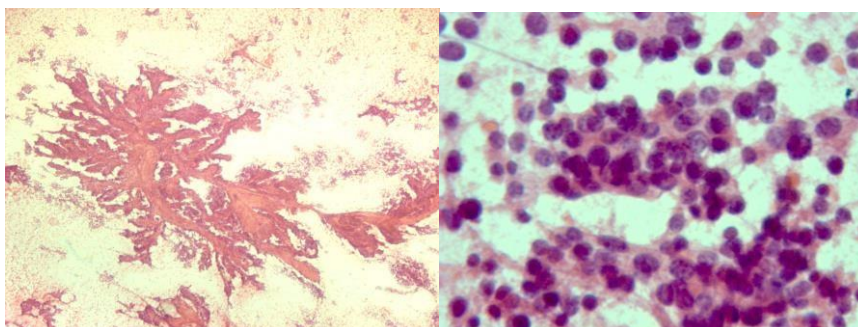


FIG. 9: A- HE10x, Formação semelhante a papilas complexas com espesso eixo fibroso; B - HE40x Células com núcleos aumentados, arredondados e irregulares.

TSH: 1,92	T4L: 1,1	Ca: 8,6	P: 2,9
Anti-TPO: 8,6	Alb: 3,8	Ca corrigido: 8,76	

Tabela 2: exames pré-operatórios sem sinais de hipercalcemia. Observar níveis de Hormônio tireoestimulante (TSH), Tiroxina (T4L), Cálcio (Ca), Fósforo (P), anticorpo anti-TPO, Albumina (Alb) e Cálcio corrigido (Ca corrigido).

O exame histopatológico mostrou massa coalescente com 6 x 5 cm no lobo esquerdo e istmo composta por células monomórficas com atipias nucleares leves, em padrão acinar com nódulos permeados por traves de fibrose grosseiras, angioinvasão e invasão focal da gordura de permeio. A celularidade era mista, com predomínio de células principais (FIG.10). Realizado exame imunohistoquímico que foi negativo para Tireoglobulina, TTF-1 e Sinaptofisina e positivo para Cromogranina e Cytoqueratina. Com os achados histopatológicos e imunohistoquímicos foi possível o diagnóstico de carcinoma de paratireoide (Tabela 3).

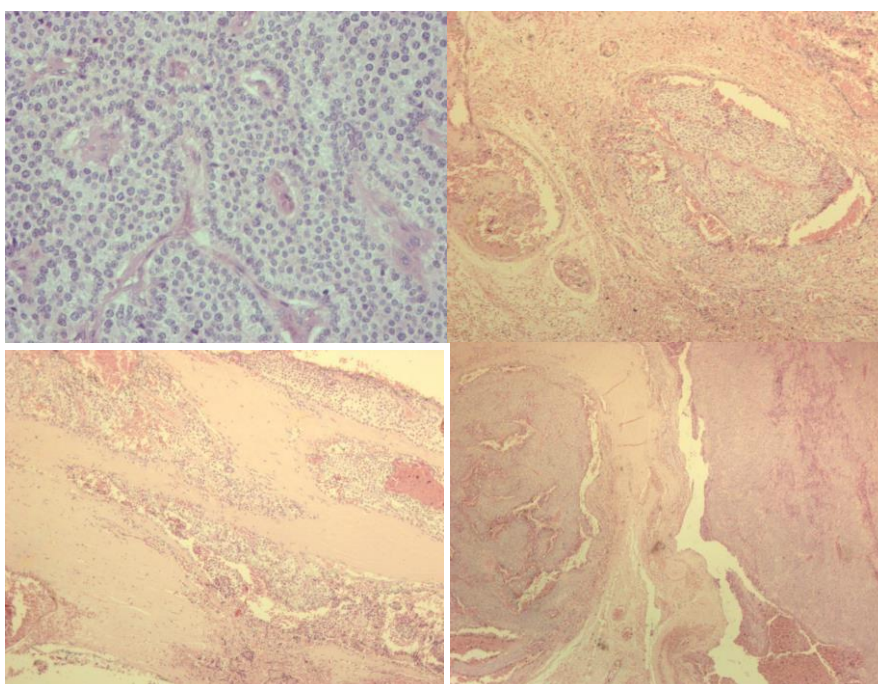


FIG. 10: A- HE10x, Padrão histológico típico de tumor neuroendócrino, palissado; B e C -, Focos de angioinvasão ao HE 10x e 40x, respectivamente; D- HE40x Traves de fibrose típicas do carcinoma de paratireoide.

Paciente segue em acompanhamento clínico e laboratorial no ambulatório de cirurgia geral do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho sem evidências de recidiva da doença até o momento.

Cromogranina +	CD56 e 57 -	Tireoglobulina -	S100 -
Sinaptofisina -	CK pool +	Ki67 > 5%	TTF1 -

Tabela 3: Perfil imunohistoquímico compatível com carcinoma de paratireoide, em nódulo intratireoidiano, discutido no caso.

DISCUSSÃO

A patogênese do câncer de paratireoide ainda é desconhecida, podendo ocorrer de forma esporádica ou relacionado a síndromes genéticas. Devido à raridade, não estão bem estabelecidos na literatura os fatores de risco que predispõem a esse tipo de tumor¹⁵, porém há relatos de associação com câncer de tireoide e hiperplasia/adenoma de paratireoide concomitante^{9,12,16}. Apesar disso, ainda não há evidências suficientes que comprovem o risco de transformação maligna de lesões benignas preexistentes na paratireoide⁸.

As síndromes genéticas que parecem estar associadas com esse diagnóstico incluem as neoplasias endócrinas múltiplas (NEM 1 e NEM 2) e síndrome do tumor de hiperparatireoidismo jaw (HPT-JT), podendo ocorrer em até 15% dos pacientes com HPT-JT¹⁷. Nos nossos casos não houve associação com síndromes genéticas ou câncer de tireoide.

Quanto à apresentação clínica, o carcinoma de paratireoide, na maioria das vezes, se manifesta com sintomas clássicos de hiperparatireoidismo primário. Os sintomas estão relacionados à hipercalcemia, tais como: dor abdominal, náusea, úlcera péptica e pancreatite, sintomas psiquiátricos incluem fadiga e depressão¹².

O diagnóstico diferencial com lesões benignas hiperfuncionantes das paratireoides inicialmente pode ser difícil, porém no câncer de paratireoide há maior tendência ao hiperparatireoidismo grave com acometimento renal e esquelético⁹. Assim sendo, podem apresentar comumente complicações renais como: cólica renal, nefrocalcinose e nefrolitíase, e ósseas, como: dor óssea, osteopenia e fraturas patológicas^{21,22,23,24}. Na descrição dos nossos casos típicos de carcinoma de paratireoide, todos apresentavam complicações renais e/ou ósseas. A apresentação de tumoração enrijecida no pescoço pode ser um achado adicional importante para o diagnóstico diferencial podendo ocorrer de 40-70% dos casos de carcinoma¹⁵, assim como a presença de metástases linfonodais ou a distância no momento do diagnóstico⁹. Na nossa casuística, a presença de lesão cervical palpável ocorreu em 3 dos 5 casos típicos de carcinoma de paratireoide (60%).

Os carcinomas não funcionantes de paratireoide são muito raros sendo relatados na literatura somente 32 casos², correspondendo a menos de 10% dos casos. O diagnóstico nessa forma de apresentação é especialmente difícil por não cursar com sintomas clínicos ou alterações laboratoriais típicas do

hiperparatireoidismo⁴. Nesses casos o diagnóstico normalmente ocorre em fases mais avançadas da doença¹².

A localização intratireoidiana de um carcinoma de paratireoide é ainda mais rara³, sendo descritos apenas 10 casos na literatura. Em todos esses casos o tumor era funcionante e apresentava-se com manifestações clínicas e laboratoriais de hiperparatireoidismo³. No nosso caso, devido a sua localização atípica, o diagnóstico e tratamento ocorreram de forma precoce, com evolução favorável até o último seguimento ambulatorial. Em nossa pesquisa realizada em língua inglesa no PUBMED, não encontramos descrição de outro caso de carcinoma de paratireoide não funcionante de localização intratireoidiana.

O câncer de paratireoide normalmente se apresenta com índices séricos muito elevados de cálcio e paratormônio. Os níveis séricos de cálcio são geralmente superiores a 14mg/dl⁹ e os níveis séricos de PTH são de 3 a 10 vezes mais elevados que o limite superior do normal^{14, 25, 26}. Além disso, podemos encontrar índices elevados de fosfatase alcalina e gonadotrofina coriônica humana alfa e beta em tumores malignos associados a hipertireoidismo primário¹². Os nossos casos típicos não apresentaram aumento do cálcio sério acima de 14mg/dl no momento do diagnóstico (variação entre 11,9 e 13,8 mg/dl), porém todos apresentavam complicações renais ou ósseas graves e já se encontravam em tratamento clínico no momento do encaminhamento à clínica cirúrgica. Em relação aos níveis séricos de PTH, 4 dos 5 casos típicos apresentaram níveis acima de 10 vezes do valor normal, variando entre 1014 e 3135 pg/dl, sendo o caso com índice mais alto o que apresentou pior evolução clínica.

Recentemente, o cálculo da razão do paratormônio (PTH) de terceira e segunda gerações foi descrito como forma de prever a malignidade do tumor. Quando esse resultado se encontra elevado há maior probabilidade de o tumor ser maligno com uma sensibilidade de 75 a 82% e uma especificidade de 97 a 98%. Isso ocorre, pois, o carcinoma produz com maior intensidade o amino PTH encontrado na terceira geração^{27, 28, 29, 30}. Não realizamos esse cálculo em nossos casos.

O diagnóstico por imagem é sempre recomendado em casos suspeitos de carcinoma da paratireoide, tanto para estadiamento inicial, quanto para o planejamento cirúrgico¹⁵. Para aumento da sensibilidade é recomendada combinação de métodos de imagem¹², sendo a ultrassonografia com scan com Technestium99 sestamibe, indicada para identificação da doença cervical¹⁷. Embora de forma

limitada, o ultrassom também pode ser útil na diferenciação entre doença benigna e maligna³⁷. O carcinoma de paratireoide pode se apresentar como nódulo lobulado, hipoecoico, hipervascularizado e com bordos mal definidos^{38, 39}. Além disso, ambos os métodos ainda podem identificar presença de metástases cervicais⁹.

Outros métodos de imagem para o diagnóstico incluem tomografia computadorizada, tomografia por emissão de fóton único, ressonância magnética e tomografia por emissão de pósitrons, sendo úteis principalmente como métodos complementares na identificação de doença disseminada e planejamento terapêutico^{33, 34, 35, 36}. A combinação de ultrassonografia e cintilografia com sestamibe também foi a mais utilizada para diagnóstico dos nossos casos, sendo a tomografia utilizada para diagnóstico de metástase a distância.

A punção aspirativa por agulha fina em geral não é recomendada em caso de suspeita de carcinoma de paratireoide^{12,49}, pois apresenta baixa acurácia na diferenciação entre benignidade e malignidade¹² e risco de ruptura da cápsula e disseminação tumoral^{12,43}. Apesar disso, esse exame pode ser utilizado para diagnóstico de doença recorrente ou metastática, uma vez que nesses casos já há doença presumidamente disseminada⁵⁰. Esse recurso foi utilizado para diagnóstico de metástase no caso 3.

A diferenciação entre doença benigna e maligna no exame histopatológico também é desafiadora para o patologista⁹. Em 1973 Schantz e Castleman¹² descreveram os seguintes critérios para diagnóstico de carcinoma de paratireoide: 1) arquitetura trabecular (90%) a 2) invasão capsular (60%), 3) invasão vascular (15%) e 4) alto índice de atividade mitótica (80%). Esses critérios podem ser difíceis de identificar no exame de congelação, sendo o diagnóstico definitivo apenas no exame de parafina^{15,51}. O carcinoma de paratireoide em sua variante atípica não funcionante possui características histológicas semelhantes ao da sua variante típica, mantendo os mesmos critérios diagnósticos⁴, fato que foi observado em nosso caso.

O perfil imunohistoquímico do tumor também é importante para diferenciação entre lesões malignas e benignas, principalmente nos casos onde há dúvida no diagnóstico histológico^{52,57}. Nesses casos o exame não revela a expressão de parafibromina, proteína de retinoblastoma (Rb), p27, Bcl-2a, mdm-2 e APC, expressão de galectina-3, superexpressão de p53 e Ki67 (> 5%), sugerindo diagnóstico de malignidade^{15,54}. A presença de PTH intracelular, associada à ausência de tireoglobulina e calcitonina, é usada para o diagnóstico do câncer de não funcionante.

O tratamento que oferece melhor possibilidade de cura, mesmo nos casos recorrentes ou recidivados, é o tratamento cirúrgico, que consiste na retirada do tumor com margens negativas, incluindo estruturas circunvizinhas invadidas pelo tumor⁹. Em geral, é recomendada a tireoidectomia parcial ipsilateral ao tumor, mesmo quando não há invasão macroscópica da tireoide¹². Não há consenso sobre tratamento com quimioterapia ou radioterapia¹². Na nossa casuística, os casos foram tratados primariamente com cirurgia, porém, observamos uma importante tendência à recidiva local e a distância. Mesmo nos casos recorrentes, o tratamento cirúrgico, seja com ressecção local ou metastasectomia, mostrou-se eficaz tanto no aumento de sobrevida, quanto no controle dos sintomas. Em um caso foi utilizada a radioterapia como recurso adjuvante ao tratamento cirúrgico, apresentando recidiva cerca de 2 anos após o término do tratamento. A radioablação apresenta resultados promissores no tratamento de metástases a distância, porém ainda precisa de estudos com maior número de casos. No caso 3 obtivemos excelente resultado em metástases pulmonares, normalizando os níveis de PTH e de Cálcio.

CONCLUSÃO

O carcinoma de paratireoide é um tumor raro da cabeça e pescoço, o seu diagnóstico deve ser considerado na presença de índices séricos muito elevados de cálcio e paratormônio, sobretudo, quando há acometimento ósseo e/ou renal associado. A presença de massa cervical palpável e rouquidão por acometimento do nervo laríngeo recorrente, pode ser dado adicional importante para a diferenciação diagnóstica. É sempre recomendado combinação de exames de imagem para o diagnóstico, sendo a combinação de ultrassonografia com cintilografia com sestamibe a combinação mais utilizada para identificação de doença cervical. O tratamento recomendado é o tratamento cirúrgico, mesmo nos casos recorrentes ou metastáticos. Não há até o momento, devido à raridade do tumor, estadiamento e fatores prognósticos bem definidos. O uso de terapia adjuvante ainda é controverso.

Na literatura é relatado que a apresentação atípica (não funcionante) do carcinoma de paratireoide, apresenta pior prognóstico, quando comparada à apresentação típica. Isso ocorre devido à dificuldade na detecção precoce da doença, sendo diagnosticada apenas em fases mais tardias e avançadas. Apesar disso, no nosso relato, o paciente portador dessa variante apresentou melhor evolução até o

momento do acompanhamento. No nosso caso, o paciente também apresentava variante, ainda mais rara, com localização atípica intratireoidiana e esse fato pode ter contribuído para o diagnóstico e tratamento precoce da doença. Ademais, a localização intratireoidiana pode ter funcionado como barreira para disseminação do tumor. Na nossa revisão da literatura, até o momento, não foi reportado nenhum outro caso de carcinoma de paratireoide de variante não funcionante e de localização intratireoidiana, o que impossibilita uma análise comparativa com o caso em questão.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Suganuma N et al. Non-Functioning parathyroid carcinoma: a case report. Surg Case report. 2017 Dec;3: 81. doi: 10.1186/s40792-017-0357-4.
- 2) El-Hajj Fuleihan G, Arnold A. Parathyroid carcinoma. Uptodate. Jul. 2018.
- 3) Duckworth V et al Intrathyroidal parathyroid carcinoma: report of an unusual case and review of the literature. Case Rep Pathol. 2013.
- 4) Wang L. Non-functional parathyroid carcinoma: a case report and review of the literature. Cancer Biol Ther. 2015 Nov; 16(11): 1569–1576.
- 5) Almeida JM et al. Two case reports of parathyroid carcinoma and review of the literature. Journal of Oncological Sciences. 2017;3(1):22-28.
- 6) Vieira JGH, Ohe MN, Hauache OM et al, Parathyroid carcinoma. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2005 Oct;49(5):811-5. doi: 10.1590/s0004-27302005000500023.
- 7) Hernández AAT, Giner MIG, Benítez VI et al. Intrathyroidal parathyroid carcinoma. A case report and review of the literature. Endocrinología y Nutrición (English Edition). 2016 jan;63(1):46-48.
- 8) Vital JMA, Farias TP, Vaisman F et al. Two case reports of parathyroid carcinoma and review of the literature. Journal of Oncological Sciences. 2017; 3(1):22-28.
- 9) DeQuervain F. Parastruma maligna aberrata [Malignant aberrant parathyroid]. Deutsche Zeitschr Chir. 1904;100(1):334-352.

- 10) Sainton P, Millot J. Malegne dun adenoma parathyroidiene eosinophile [Malignant eosinophilic parathyroid]. Au cours dune de Recklinghausen. *Ann Anat Patho.* 1933;10(1):813-814.
- 11) Busaidy NL, Jimenez C, Habra MA et al. Parathyroid carcinoma: a 22-year experience. *Head Neck.* 2004;26(8):716-726. doi: 10.1002/hed.20049.
- 12) Wei CH, Harari A. Parathyroid carcinoma: update and guidelines for management. *Curr Treat Options Oncol* *Curr Treat Options Oncol.* 2012 Mar; 13(1):11-23. doi: 10.1007/s11864-011-0171-3.
- 13) Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. Two hundred eighty-six cases of parathyroid carcinoma treated in the U.S. between 1985-1995: a National Cancer Data Base Report. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer.* 1999 Aug 1;86(3):538-544. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19990801)86:3<538::aid-cnrcr25>3.0.co;2-k.
- 14) Shane E. Clinical review 122: parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(2):485-493. doi: 10.1210/jcem.86.2.7207.
- 15) Duan K, Mete O. Parathyroid carcinoma: diagnosis and clinical implications. *Turk Patoloji Derg.* 2015;31(Suppl. 1):80-97. doi: 10.5146/tjpath.2015.01316.
- 16) Khan MW, Worcester EM, Straus 2nd FH, Khan S, Staszak V, Kaplan EL. Parathyroid carcinoma in secondary and tertiary hyperparathyroidism. *J Am Coll Surg.* 2004;199:312e9. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2004.04.014.
- 17) Al-Kurd A, Mekel M, Mazeh H. Parathyroid carcinoma. *Surg Oncol.* 2014;23(2):107-114. doi:10.1016/j.suronc.2014.03.005.
- 18) Cryns VL, Thor A, Xu H-J et al. Loss of the retinoblastoma tumor-suppressor gene in parathyroid carcinoma. *N Engl J Med.* 1994;330(1):757-761, doi: 10.1056/NEJM199403173301105.
- 19) Shattuck TM, Kim TS, Costa J et al. Mutational analyses of RB and BRCA2 as candidate tumour suppressor genes in parathyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003;59(2):180-189. doi: 10.1046/j.1365-2265.2003.01814.
- 20) Cryns VL, Rubio MP, Thor AD, Louis DN, Arnold A. p53 abnormalities in human parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;78(6):1320-1324.

- 21) Schantz A, Castleman B. Parathyroid carcinoma. A study of 70 cases. *Cancer*. 1973;31(3):600-5. doi: 10.1002/1097-0142(197303)31:3<600::aid-cncr2820310316>3.0.co;2-0.
- 22) Rodgers SE, Perrier ND. Parathyroid carcinoma. *Curr Opin Oncol*. 2006;18(1):16-22. doi: 10.1002/1097-0142(197303)31:3<600::AID-CNCR2820310316>3.0.CO;2-0.
- 23) Rao SR, Shaha AR, Singh B et al. Management of cancer of the parathyroid. *Acta Otolaryngo*. 2002;122(4):448-452. doi: 10.1080/00016480260000184.
- 24) Wynne AG, Van Heerden J, Carney JA, Fitzpatrick LA. Parathyroid carcinoma: clinical and pathologic features in 43 patients. *Med*. 1992;71(4):197-205.
- 25) Hakaim AG, Esselstyn CB. Parathyroid carcinoma: 50-year experience at the cleveland clinic foundation. *Cleve Clin J Med*. Jul-Aug 1993;60(4):331-5. doi: 10.3949/ccjm.60.4.331.
- 26) Dudney WC, Bodenner D, Stack Jr BC. Parathyroid carcinoma. *Otolaryngol Clin North Am*. 2010;43(2):441-453. doi: 10.1016/j.otc.2010.01.011.
- 27) Kebebew E. Parathyroid carcinoma. *Curr Treat Options Oncol*. 2001; 2(4):347-354. doi: 10.1007/s11864-001-0028-2;
- 28) Betea D, Potorac I, Beckers A. Parathyroid carcinoma: challenges in diagnosis and treatment. *Ann Endocrinol Paris*. 2015;76(2):169-177. doi: 10.1016/j.ando.2015.03.003.
- 29) Schulte KM, Talat N. Diagnosis and management of parathyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8(10):612-622.
- 30) Cavalier E, Betea D, Schleck ML et al. The third/second generation PTH assay ratio as a marker for parathyroid carcinoma: evaluation using an automated platform. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Mar;99(3):E453-7. doi: 10.1210/jc.2013-3730.
- 31) Cavalier E, Daly AF, Betea D et al. The ratio of parathyroid hormone as measured by third and second-generation assays as a marker for parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(8):3745-3749. doi: 10.1210/jc.2009-2791.
- 32) Shaha AR, Shah J.P. Parathyroid carcinoma: a diagnostic and therapeutic challenge. *Cancer*. 1999; 86:378-380.

- 33) Shaha AR, Ferlito A, Rinaldo A. Distant metastases from thyroid and parathyroid cancer. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* Jul-Aug 2001;63(4):243-9. doi: 10.1159/000055749.
- 34) Sidhu PS, Talat N, Patel P, Mulholland NJ, Schulte K-M. Ultrasound features of malignancy in the preoperative diagnosis of parathyroid cancer: a retrospective analysis of parathyroid tumours larger than 15 mm. *Eur Radiol.* 2011;21(9):1865-1873, 10.1007/s00330-011-2141-3.
- 35) Kitapç İMT, Tastekin G, Turgut M et al. Preoperative localization of parathyroid carcinoma using Tc-99m MIBI. *Clin Nucl Med.* 1993 Mar;18(3):217-219. doi: 10.1097/00003072-199303000-00007.
- 36) Evangelista L, Sorgato N, Torresan F et al. FDG-PET/CT and parathyroid carcinoma: review of literature and illustrative case series. *World J Clin Oncol.* 2011;2(10):348-354. doi: 10.5306/wjco.v2.i10.348
- 37) Neumann DR, Esselstyn CB, Kim EY. Recurrent postoperative parathyroid carcinoma: FDG-PET and sestamibi-SPECT findings. *Journal of nuclear medicine: official publication Soc Nucl Med.* 1996,37(1):2000-2001.
- 38) Thompson LD. Parathyroid carcinoma. *Ear Nose Throat J.* 2009;88(1):722-724.
- 39) Hara,H, Igarashi A, Yano Y et al. Ultrasonographic features of parathyroid carcinoma. *Endocr J.* 2001;48 (2):213-217. doi: 10.1507/endocrj.48.213.
- 40) Tamler R, Lewis MS, LiVolsi VA et al. Parathyroid carcinoma: ultrasonographic and histologic features. *Thyroid.* 2005;15(7):744-745. doi: 10.1089/thy.2005.15.744.
- 41) Patel CN, Salahudeen HM, Lansdown M, Scarsbrook AF. Clinical utility of ultrasound and 99mTc sestamibi SPECT/CT for preoperative localization of parathyroid adenoma in patients with primary hyperparathyroidism. *Clin Radiol.* 2010 Apr;65(4):278-87. doi: 10.1016/j.crad.2009.12.005.
- 42) Al-Sobhi S, Ashari, LH, Ingemansson S. Detection of metastatic parathyroid carcinoma with Tc-99m sestamibi imaging. *Clin Nucl Med.* 1999 Jan; 24(1):21-3. doi: 10.1097/00003072-199901000-00005.
- 43) Vatimo A, Berteli P, Cintonino M, Burrioni L, Volterrani D, Vella A. Identification of Hürthle cell tumor by single-injection, double-phase scintigraphy with technetium-99m-sestamibe. *J Nucl Med.*1995;36:778-782.

- 44) Kassahun WT, Jonas S. Focus on parathyroid carcinoma. *Int J Surg.* 2011;9(1):13-19. doi: 10.1016/j.ijisu.2010.09.003 .
- 45) Clark P, Wooldridge T, Kleinpeter K, Perrier N, Lovato J, Morton K. Providing optimal preoperative localization for recurrent parathyroid carcinoma: a combined parathyroid scintigraphy and computed tomography approach. *Clin Nucl Med.* 2004; 29(11):681-684. doi: 10.1097/00003072-20041100000001.
- 46) Simonds W.F. Parathyroid cancer and the CDC73 tumor suppressor gene. *Int J Endocr Oncol.* 2014;1:59-69. doi: 10.2217/ije.14.2.
- 47) Weber A.L, Randolph G, Aksoy FG. The thyroid and parathyroid glands: CT and MR imaging, and correlation with pathology and clinical findings. *Radiol Clin North Am.* 2000;38 5):1105-1129, 10.1016/S0033-8389(05)70224-4.
- 48) Jones JJ, Brunaud L, Dowd CF, Duh QY, Morita E, Clark OH. Accuracy of selective venous sampling for intact parathyroid hormone in difficult patients with recurrent or persistent hyperparathyroidism. *Surgery.* 2002;132(6):944-951, 10.1067/msy.2002.128477.
- 49) Kebebew E, Arici C, Duh QY, Clark OH. Localization and reoperation results for persistent and recurrent parathyroid carcinoma. *Arch Surg.* 2001;136(8):878-885. doi: 10.1001/archsurg.136.8.878-
- 50) Seehofer D, Steinmuller T, Rayes N et al. Parathyroid hormone venous sampling before reoperative surgery in renal hyperparathyroidism: comparison with noninvasive localization procedures and review of the literature. *Arch Surg.*2004;139 (12):1331-1338. doi: 10.1001/archsurg.139.12.1331.
- 51) Owen RP, Silver CE, Pellitteri PK et al. Parathyroid carcinoma: a review. *Head Neck.* 2001;33(3):429-436. doi: 10.1002/hed.21376.