

Osteíte Fibrosa Quística Como Primeira Manifestação de Hiperparatiroidismo Primário

— D. Aguiar*, S. Ventura*, J. Queiró*, D. Marado**, L. Prado e Castro***, D. Silva**** —

Resumo

O hiperparatiroidismo primário é a 3ª doença endócrina mais comum. Actualmente a maior parte destas situações são identificadas no estágio assintomático, em controlo analítico de rotina, contudo ainda ocorrem em 20-25% dos casos apresentação típicas, com manifestações ósseas, renais, cardiovasculares e gastrointestinais, entre outras.

O presente artigo descreve o caso de uma jovem que apresenta quadro de gonalgias bilaterais, com cerca de 2 anos de evolução, sendo identificada em biópsia óssea alterações histológicas compatíveis com tumor de células gigantes. Contudo, dado simetria de lesões, foi feito estudo complementar, que revelou a presença de um quadro de hiperparatiroidismo primário.

Este caso mostra que apesar de pouco frequentemente sintomático, o hiperparatiroidismo deve ser considerado sempre que há achados sugestivos, devendo o seu diagnóstico ser feito o mais precocemente possível. É importante o diagnóstico etiológico, e a exclusão das formas genéticas, assim como a identificação de situações com indicação para terapêutica cirúrgica.

Abstract

Primary hyperparathyroidism is the 3rd commonest endocrine disease. Currently, most of these situations are identified in an asymptomatic state, on routine blood chemistry, however, 20-25% of these still present with typical manifestations, namely bone, renal, cardiovascular and gastrointestinal, among others.

This article describes the case of a young woman who complains of bilateral knee pain since two years. She was submitted to a bone biopsy, which showed histologic findings compatible with giant cells tumor. Given the symmetry of the lesions, an etiologic study was done, which revealed a primary hyperparathyroidism.

This case shows that albeit infrequently symptomatic, hyperparathyroidism should be considered anytime there are suggestive symptoms, with an early diagnosis. It is important to make an accurate diagnosis, with exclusion of genetic forms, and identification of situations with surgical indications.

INTRODUÇÃO

O hiperparatiroidismo primário é a 3ª doença endócrina mais comum, após a diabetes *mellitus* e as alterações da função tiroideia. Durante muitos anos o diagnóstico baseou-se em sinais e sintomas sugestivos, procedendo-se à sua confirmação por meios analíticos, imagiológicos e anato-mopatológicos. Actualmente, este panorama alterou-se, principalmente pela inclusão do ionograma em controlos analíticos de rotina. De facto, actualmente a hipercalcémia assintomática é a forma mais comum de apresentação, com apenas 20-25% dos casos diagnosticados na sequência da investigação diagnóstica de um quadro sintomático. Entre os achados mais comuns incluem-se a litíase renal, a dor óssea e fracturas patológicas, e

ainda sintomas inespecíficos como depressão, astenia e queixas algícas generalizadas.

CASO CLÍNICO

Descreve-se o caso de uma doente de 34 anos de idade, com antecedentes pessoais de obesidade, sem antecedentes familiares de relevo. Recorre ao serviço de urgência (SU) por quadro de gonalgia bilateral, com 2 anos de evolução, de início insidioso, sem traumatismo prévio e com progressão indolente. Dor inicialmente com carácter mecânico, posteriormente padrão misto, sem alívio com anti-inflamatorios não esteroides. Sem outras queixas. Objectivado no SU obesidade de grau III (índice de Massa Corporal de 44.9 Kg/m²), *genu valgum* bilateral marcado, com *recurvatum* por hiperlaxidez, sem

outras alterações significativas ao exame. Realizou então radiografia dos joelhos, revelando lesões quísticas de ambas as patelas pelo que é internada para estudo no Serviço de Ortopedia, pelo elevado risco de fractura associada. Realizou tomografia computadorizada dos joelhos que mostrou a nível das patelas presença de formações líticas expansivas, lobuladas, a condicionar marcado afinamento e alguma lobulação do contorno cortical (Figura 1).

Dada a inespecificidade dos achados, colocadas hipóteses de diagnóstico de etiologia primária (condroblastoma, tumor de células gigantes), secundária ou tumor castanho em contexto de hiperparatiroidismo. Foi solicitada biópsia guiada por TC de uma das lesões líticas e pedida avaliação pela Medicina Interna, no sentido de exclusão de lesão associada a hiperparatiroidis-

* Interna Complementar de Medicina Interna, Hospital Geral – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra.

** Especialista em Medicina Interna, Hospital Geral – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra.

*** Assistente Hospitalar Graduada em Anatomia Patológica, Hospital Geral – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra.

**** Assistente Hospitalar em Medicina Interna, Hospital Geral – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra.

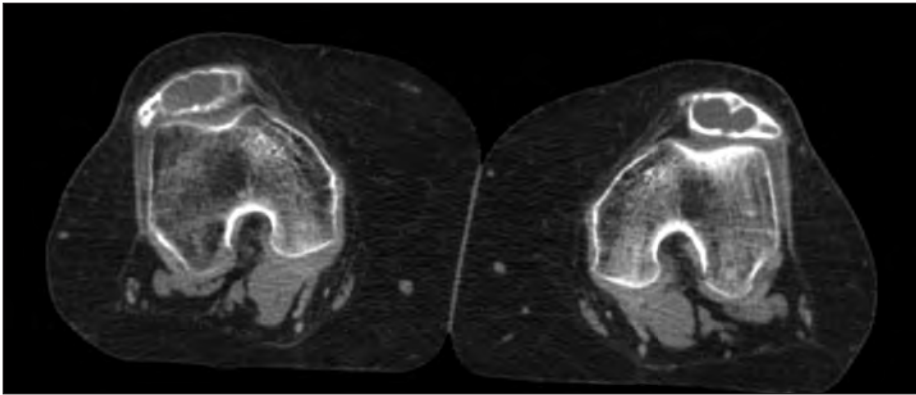


FIGURA 1 - Formações líticas a nível de ambas as patelas (retirado de TC dos joelhos).

mo. Solicitados exames complementares, destacando-se os seguintes achados: a) hipercalcemia de 2.78 mmol/L (2.1-2.55), hipofosfatemia de 0.78 mmol/L (0.81-1.45), elevação da fosfatase alcalina (374 U/L [39-126]); c) doseamento de paratormona elevado (2026 pg/ml [16-87]) d) calciúria e fosfatúria normais; e) gasimetria sem acidose metabólica mas com cálcio ionizado de 1.61 mmol/L; f) doseamento de 25-hidroxivitamina D de 4.6 (20-100ng/ml).

A análise anátomo-patológica de biópsia óssea revelou aspectos morfológicos sugestivos do diagnóstico de tumor de células gigantes, compatível com tumor castanho associado a hiperparatiroidismo (osteíte fibrosa quística), como se pode ver na Figura 2.

Confirmado o hiperparatiroidismo primário, a doente iniciou tratamento médico da hipercalcemia (fluidoterapia e administração de pamidronato endovenoso) e foi transferida para o Serviço de Medicina Interna, para continuação da investigação. Realizou ecografia cervical que revelou, em topografia posterior ao lobo direito da tiróide, formação nodular de limites bem definidos, hipoeocogénica e homogénea, medindo 2.7x0.7 cm de diâmetros, em relação provável com adenoma da glândula paratiroideia. Efectuou cintigrafia confirmatório com sestamibi que revelou "paratiróide superior direita hiperfuncionante, em provável relação com adenoma", como evidenciado na Figura 3. Foi feita avaliação de complicações de hiperparatiroidismo, evidenciando-se nefrolitíase bilateral. Sem outras complicações, nomeadamente cardiovasculares. Para exclusão de neoplasia endócrina múltipla feito rastreio de feocromocitoma mediante doseamento do ácido vanilmandélico (AVM) e das metanefrinas uri-

nárias, que foram normais. A ausência de alterações ecográficas da glândula tiróide associada a doseamento hormonal, calcitonina e tiroglobulina normais, permitiu a exclusão de carcinoma medular da tiróide

A doente foi submetida a paratiroidectomia direita, a qual decorreu sem complicações. O estudo anátomo-patológico da peça cirúrgica revelou tratar-se de um adenoma de células claras da paratiróide (Figura 4).

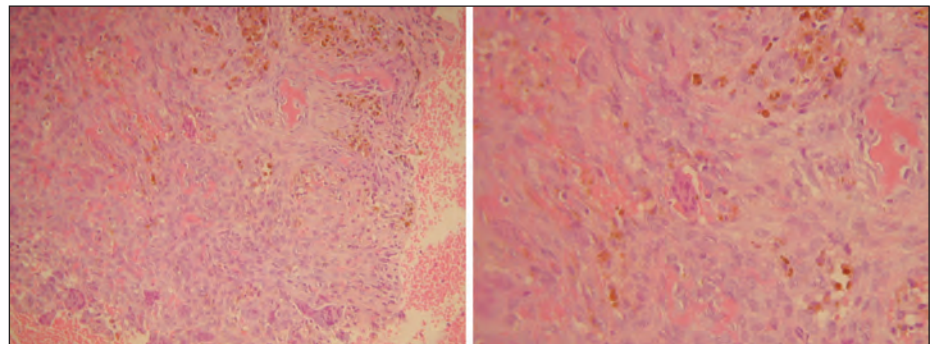


FIGURA 2 - Biópsia de lesão óssea a evidenciar proliferação fusocelular com células gigantes multinucleadas e pigmento hemossiderínico. Pormenor à direita: célula gigante no centro da imagem e macrófagos com pigmento hemossiderínico no canto superior (fotografias cedidas pelo Serviço de Anatomia Patológica HG-CHUC).

A doente mantém-se em vigilância clínica em Consulta Externa de Medicina, Ortopedia e Cirurgia, tendo apresentado boa evolução, com resolução da hipercalcemia, normalização de níveis de hormona paratiroide e resolução de queixas ósseas.

DISCUSSÃO

O hiperparatiroidismo primário é uma doença frequente, sendo assintomática em até 80% dos casos. A osteíte fibrosa quística ocorre em menos de 2% dos casos de HPTP diagnosticados⁽¹⁾. É uma situação relativamente rara, sendo muito mais frequente a reabsorção óssea

subperiosteia e a redução da densidade mineral óssea (principalmente em localizações corticais), ocorrendo mesmo em doentes assintomáticos⁽²⁾. Ocasionalmente, o aumento da reabsorção osteoclástica, com a consequente perda de massa óssea e fibrose peri-trabecular, leva ao preenchimento do espaço por tecido fibrovascular, podendo ocorrer formação de tumores castanhos, compostos por osteoclastos gigantes, focos de tecido osteóide e depósitos de hemossiderina, ou quistos, quando ocorre hemorragia intra-óssea e degenerescência tecidual⁽³⁾. Os tumores castanhos localizam-se preferencialmente em ossos longos, pélvicos, clavículas, costelas e mandíbula⁽⁴⁾. Outras localizações, contudo, podem ocorrer, como observado no nosso caso, com identificação de tumores castanhos a nível das patelas.

No que diz respeito a nefrolitíase, a sua incidência tem vindo a diminuir, tal como a doença óssea, mas mantém o seu lugar de manifestação mais comum. A avaliação do rim por rotina continua a ser preconizada. A elevação da

calcemia e de PTH, embora não de forma tão evidente, pode também provocar manifestações cardiovasculares, gastrointestinais, musculoesqueléticas e neuropsiquiátricas. De facto, a mortalidade cardiovascular está aumentada na hipercalcemia moderada a severa, e estão associados a esta situação uma maior incidência de eventos miocárdicos, HTA, HVE, calcificação e rigidez vascular, e compromisso do sistema de condução (arritmias associadas a QT curto)⁽⁵⁾. No presente caso, realizou-se ecocardiograma transtorácico e electrocardiograma, não sendo identificadas as características de gravidade acima referidas.

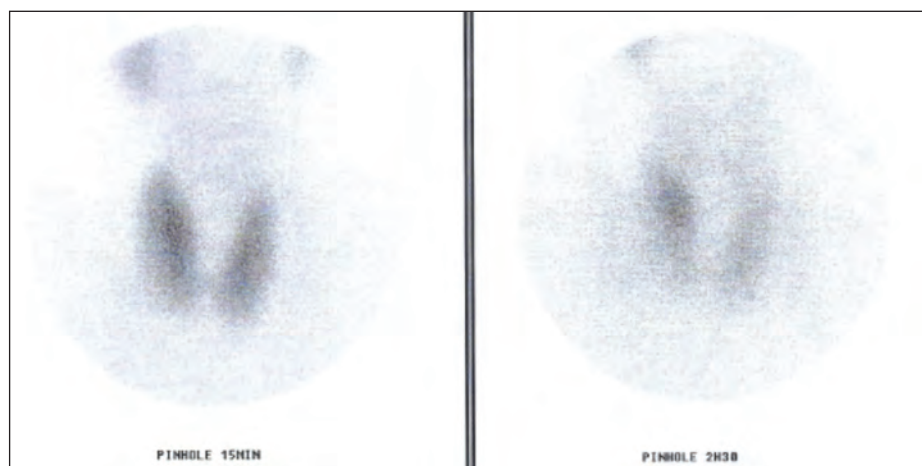


FIGURA 3 - Cintigrafia das paratiróides com ^{99m}Tc -sestamibi com paratiróide superior direita hiperfuncionante .

O diagnóstico do hiperparatiroidismo assenta em critérios analíticos, nomeadamente elevação da paratormona com hipercalcémia. Outros exames são recomendados no estudo do hiperparatiroidismo, nomeadamente excreção urinária de cálcio, "clearance" de creatinina, marcadores do metabolismo fosfo-cálcico, pH sanguíneo. Após confirmação do diagnóstico, deve ser feita a exclusão de formas genéticas/familiares, nomeadamente MEN1, MEN2A, HPT-JT e FIHP. Pela implicação no risco e atitude cirúrgica, é recomendada por rotina a exclusão de feocromocitoma e de carcinoma medular da tiróide ⁽⁶⁾.

Os meios imagiológicos também têm o seu papel no diagnóstico, e sobretudo, no estudo etiológico e de repercussões de HPTP ⁽⁷⁾. A ecografia renal é o método recomendado no estudo da nefrolitíase ⁽⁸⁾. Já a radiografia das mãos e crânio é uma boa abordagem num doente para avaliação osteoarticular inicial, contudo a densitometria tem um papel fundamental em doentes assintomáticos: a existência de osteoporose confere indicação cirúrgica ⁽⁹⁾. No caso

que apresentámos, a existência de doença óssea evidente, tornou obsoleta a realização da DMO, havendo *ab initio* indicação cirúrgica evidente.

O tratamento cirúrgico tem indicações bem definidas: a presença de sintomas clássicos (nefrolitíase, osteíte fibrosa quística ou sintomas neuromusculares) ou nos doentes assintomáticos os indivíduos com idade inferior a 50 anos, elevação da calcemia superior ou igual a 1,6mg/dl (0.4mmol/L), em relação ao limite superior do valor de referencia, história prévia de hipercalcemia grave com risco de vida, redução da "clearance" da creatinina em 30%, ou inferior a 60mg/ml, nefrolitíase renal cálcica, calciúria das 24horas superior a 400mg (9,98 mmol), diminuição da densidade mineral óssea em duas regiões diferentes (coluna lombar, colo do fémur ou extremidade distal do rádio) superior a 2 desvios padrão, défice de vitamina D associado, impossibilidade de uma vigilância médica regular, doença intercorrente que possa interferir na avaliação durante o "follow-up" ou contribuir para a progressão da doença ou op-

ção do doente pela cirurgia ⁽⁹⁾. Com estes critérios, cerca de 30 a 40% dos doentes assintomáticos têm indicação cirúrgica, que surge como única opção curativa ^(2,10).

De forma a realizar intervenção minimamente invasiva, procede-se a realização de exames complementares diagnósticos localizadores. A cintigrafia das paratiróides com sestamibi é o método mais específico para detecção de tecido paratiróideu, apresentando, por seu lado, a ecografia cervical de alta frequência uma alta sensibilidade, devendo ser conjugada informação de ambas ^(7,11).

A presença de osteíte fibrosa quística predis põe a uma síndrome designada por "hungry bone syndrome" no pós-operatório de paratiróidectomia. Esta deve-se à rápida remineralização óssea, cursando com hipocalcémia sintomática e de longa duração ⁽¹²⁾. Pode ser necessária a reposição endovenosa de cálcio (e eventualmente magnésio) se níveis muito baixos, e deve ser iniciada precocemente administração oral de cálcio, calcitriol e magnésio. No caso descrito, a doente não veio a apresentar hipocalcémias graves no pós-operatório, tendo tido alta sem intercorrências, mantendo seguimento apertado.

O tratamento de doentes sem indicação cirúrgica inclui bifosfonatos, que aumentam a DMO mas não alteram a calcémia, calcimiméticos, que reduzem o cálcio sérico e a PTH sem alterarem o "turnover" ósseo, estrogénios e moduladores selectivos dos receptores de estrogénios (em mulheres pós-menopausadas) ⁽¹³⁾. Devem permanecer sob vigilância apertada, com repetição de cálcio e creatinina séricos semestralmente e DMO a cada 1 a 2 anos ⁽¹⁴⁾. A progressão do HPTP após 10 anos de vigilância ocorre em cerca de 1/5 dos doentes, percentagem que aumenta para um terço aos 15 anos ^(10,14). ▴

Correspondência:

Diana Aguiar

E-mail: diana.t.aguiar@gmail.com

BIBLIOGRAFIA

- Carlson D. Parathyroid Pathology: Hyperparathyroidism and Parathyroid Tumors. Arch Pathol Lab Med. 2010; 134(11): 1639-1644.
- Mosekilde L. Primary hyperparathyroidism and the

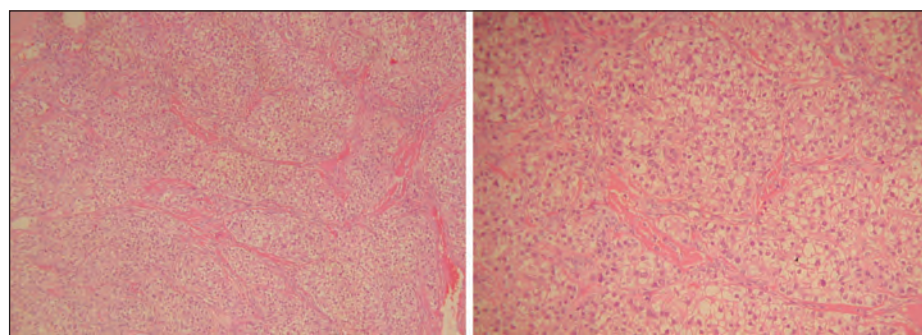


FIGURA 4 - Adenoma de células claras da paratiróide, maior ampliação a direita (fotografias cedidas pelo Serviço de Anatomia Patológica HG-CHUC).

- skeleton. *Clinical Endocrinology*. 2008; 69: 1–19.
3. Jebasingh F, Jacob JJ, Shah A, Paul TV, Seshadri MS. Bilateral maxillary brown tumours as the first presentation of primary hyperparathyroidism. *Oral Maxillofac Surg*. 2008; 12(2): 97-100.
 4. Jouan A, Zabraniecki L, Vincent V, Poix E, Fournié B. An unusual presentation of primary hyperparathyroidism: Severe hypercalcemia and multiple brown tumors. *Joint Bone Spine*. 2008; 75(2): 209-211.
 5. Walker MD, Fleischer JB, Di Tullio MR, Homma S, Rundek T, Stein EM, Zhang C, Taggart T, McMahon DJ, Silverberg SJ. Cardiac Structure and Diastolic Function in Mild Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95(5): 2172-2179.
 6. Grupo de estudo da osteoporose e doenças ósseo-metabólicas. Conferência de consenso hiperparatiroidismo primário. *Endocrinol Metabol Nutr* 2000; 9: 43-56.
 7. Mihai R, Barczynski M, Iacobone M, Sitges-Serra A. Imaging for primary hyperparathyroidism – an evidence-based analysis. *Langenbecks Arch Surg*. 2009; 394: 765–784.
 8. Suh JM, Cronan JJ, Monchik JM. Primary Hyperparathyroidism: Is There an Increased Prevalence of Renal Stone Disease? *AJR*. 2008; 191: 908-911.
 9. Udelsman R, Pasioka JL, Sturgeon C, Young JEM, Clark OH. Surgery for Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Proceedings of the Third International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009, 94(2): 366-372.
 10. Rubin MR, Bilezikian JP, McMahon DJ, Jacobs T, Shane E, Siris E, Udesky J, Silverber SJ. The Natural History of Primary Hyperparathyroidism with or without Parathyroid Surgery after 15 Years. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93(9): 3462-3470.
 11. Eastell R, Arnold A, Brandi ML, Brown EM, D'Amour P, Hanley DA, Rao DS, Rubin MR, Goltzman D, Silverberg SJ, Marx SJ, Peacock M, Mo-sekilde L, Bouillon R, Lewiecki EM. Diagnosis of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Proceedings of the Third International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009, 94(2): 340-350.
 12. Ghanaat F, Tayek JA. Hungry bone syndrome: A case report and review of the literature. 2004; 24(8): 633-638.
 13. Khan AA, Bilezikian JP, Potts JT. The Diagnosis and Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism Revisited. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94(2): 333-334.
 14. Khan A, Grey A, Shoback D. Medical Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Proceedings of the Third International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009, 94(2): 373-