



Revista Portuguesa  
de

# irurgia

II Série • N.º 44 • Março 2018

ISSN 1646-6918

Órgão Oficial da Sociedade Portuguesa de Cirurgia



SOCIEDADE PORTUGUESA DE CIRURGIA

Revista Portuguesa de Cirurgia

II Série • n.º 44 • Março 2018

**Editor Chefe**

JORGE PENEDO  
Centro Hospitalar de Lisboa Central

**Editor Científico**

CARLOS COSTA ALMEIDA  
Centro Hospitalar  
e Universitário de Coimbra

**Editores Associados**

ANTÓNIO GOUVEIA  
Centro Hospitalar de S. João

BEATRIZ COSTA  
Centro Hospitalar  
e Universitário de Coimbra

NUNO BORGES  
Centro Hospitalar de Lisboa Central

**Editores Eméritos**

JOSÉ MANUEL SCHIAPPA  
Hospital CUF Infante Santo

VITOR RIBEIRO  
Hospital Privado da Boa Nova,  
Matosinhos

**Conselho Científico**

A. ARAÚJO TEIXEIRA (*Instituto Piaget, Hospital de S. João, Porto*)  
EDUARDO BARROSO (*Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa*)  
F. CASTRO E SOUSA (*Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, Coimbra*)  
FERNANDO JOSÉ OLIVEIRA (*Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, Coimbra*)  
FRANCISCO OLIVEIRA MARTINS (*Centro Hospitalar Lisboa Central, Lisboa*)  
GIL GONÇALVES (*Centro Hospitalar Entre Douro e Vouga, Santa Maria da Feira*)  
HENRIQUE BICHA CASTELO (*Hospital do SAMS, Lisboa*)  
JOÃO GÍRIA (*Hospital CUF, Infante Santo, Lisboa*)  
JOÃO PATRÍCIO (*Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, Coimbra*)  
JORGE GIRÃO (*Hospital CUF Infante Santo, Lisboa*)  
JORGE MACIEL (*Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia*)  
JORGE SANTOS BESSA (*Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Lisboa*)  
JÚLIO LEITE (*Centro Hospitalar Universitário de Coimbra*)  
JOSÉ GUIMARÃES DOS SANTOS (*Instituto de Oncologia do Porto, Porto*)  
JOSÉ LUÍS RAMOS DIAS (*Hospital CUF Descobertas, Lisboa*)  
JOSÉ M. MENDES DE ALMEIDA (*Hospital CUF Descobertas, Lisboa*)  
NUNO ABECASSIS (*Instituto Português de Oncologia de Lisboa*)  
PEDRO MONIZ PEREIRA (*Hospital Garcia de Orta, Almada*)  
RODRIGO COSTA E SILVA (*Hospital CUF Cascais, Cascais*)

**Editores Internacionais**

Abe Fingerhut – França  
Alessandro Gronchi – Itália  
Angelita Habr Gama – Brasil  
Bijan Ghavami – Suíça  
Cavit Avci – Turquia  
Edmond Estour – França  
Florentino Cardoso – Brasil  
Guy Bernard Cadière – Bélgica  
Henri Bismuth – França  
Irinel Popescu – Roménia  
Joaquim Gama Rodrigues – Brasil  
Joseph Amaral – USA  
Juan Santiago Azagra – Luxemburgo  
Mario Morino – Itália  
Masatochi Makuuchi – Japão  
Mauricio Lynn – EUA  
Michael Sugrue – Irlanda  
Miroslav Milicevic – Rép. Sérvia  
Miroslav Ryska – Rép. Checa  
Mohamed Abdel Wahab – Egípto  
Nagy Habib – Reino Unido  
Rainer Engemann – Alemanha  
Robrecht Van Hee – Bélgica  
Samuel Shuchleib – México  
Sandro Rizoli – Canadá  
Selman Uranues – Austria

ÓRGÃO OFICIAL DA SOCIEDADE PORTUGUESA DE CIRURGIA

**Edição e Propriedade**

Sociedade Portuguesa de Cirurgia  
Rua Xavier Cordeiro, 30 – 1000-296 Lisboa  
Tels.: 218 479 225/6, Fax: 218 479 227  
secretariado.revista@spcir.com

**Redacção e Publicidade**

SPC  
Depósito Legal 255701/07  
ISSN 1646-6918 (print)  
ISSN 2183-1165 (electronic)

**Composição**

Sociedade Portuguesa de Cirurgia  
secretariado.revista@spcir.com

# Contents

## EDITORS PAGE

*Surgeons and scientific publication* ..... 5

**Jorge Penedo**

## CLINICAL CASES

*GIST and follicular lymphoma in a rare association – unusual intestinal occlusion case-report* ..... 7

**José Pinto, Ana Ribeiro, Teresa Carneiro, Dina Luís, António Gomes**

*Ruptured biliary cyst with biliary peritonitis – a case report* ..... 13

**C. Ferreira, A. Melo, S. Silva, J. Lage, F. Próspero, B. Pinto, A. Ribeiro, A. Oliveira**

## ORIGINAL PAPER

*Eosinophils and C-reactive protein are diagnostic and severity markers in acute appendicitis.* ..... 19

**Liliana Cunha, Gisela Marcelino, Nuno Carvalho, Carla Antunes, Maria José Brito**

## REVISION PAPER

*Parathyroid Carcinoma* ..... 25

**Ana Barbosa, João Capela Costa**

## OPINION PAPER

*Informed Consent in Surgery* ..... 37

**Carlos M. Costa Almeida**



# Índice

## **PÁGINA DOS EDITORES**

*Cirurgiões e a publicação científica* ..... 5

**Jorge Penedo**

## **CASOS CLÍNICOS**

*GIST e linfoma folicular em associação rara – caso incomum de oclusão intestinal* ..... 7

**José Pinto, Ana Ribeiro, Teresa Carneiro, Dina Luís, António Gomes**

*Coleperitoneu por rutura de quisto biliar – a propósito de um caso clínico* ..... 13

**C. Ferreira, A. Melo, S. Silva, J. Lage, F. Próspero, B. Pinto, A. Ribeiro, A. Oliveira**

## **ARTIGO ORIGINAL**

*Os eosinófilos e a proteína C-reativa são marcadores de diagnóstico e gravidade na apendicite aguda* ..... 19

**Liliana Cunha, Gisela Marcelino, Nuno Carvalho, Carla Antunes, Maria José Brito**

## **ARTIGO DE REVISÃO**

*Carcinoma da Paratiróide* ..... 25

**Ana Barbosa, João Capela Costa**

## **ARTIGO DE OPINIÃO**

*O Consentimento Informado em Cirurgia* ..... 37

**Carlos M. Costa Almeida**



# Indexações da Revista Portuguesa de Cirurgia



Journals for Free



**Index Copernicus**



# Editorial

*Jorge Penedo*

Editor Chefe da Revista Portuguesa de Cirurgia

## Cirurgiões e a publicação científica

### *Surgeons and scientific publication*

O tema da publicação científica tem vindo a crescer progressivamente na relevância que assume no que é a diferenciação dos serviços e no CV dos cirurgiões.

O que está em causa não é uma simples questão de moda, mas sim o do reconhecimento da necessidade de promover a evolução do conhecimento e do saber. Só investigando progredimos e só divulgando a inovação e o conhecimento democratizamos a que de bom se descobre ou se sistematiza.

Só com um trabalho científico sério e sustentado é possível os nossos serviços ganharem uma dimensão para além de simples fábricas de produção assistencial.

E há que entender que o valor daí derivado deve ser divulgado e conhecido. Ora é aí que nos surge o papel essencial da publicação científica. Publicar é, pois, um ato de partilha e de potenciação do conhecimento estabelecido.

Entenda-se que não se espera que todos investiguem e que nem todos produzam inovação. Sabemos que para isso é necessário saber, tempo, vontade e recursos.

Mas também sabemos que muito se pode publicar sem necessidade de enormes recursos.

O desafio da publicação, tem sido aquilo que levou há mais de 10 anos, um grupo de cirurgiões a assumir o desafio lançado pela Direção da Sociedade Portuguesa de Cirurgia de editar uma revista da Cirurgia Portuguesa.

Passados mais de 10 anos importa perceber que associados a muitos outros problemas existe um círculo vicioso mantido que importa perceber se todos nós queremos ou não inverter.

Por um lado, gostávamos de ver aumentar o número de artigos a serem-nos enviados. Mas a jusante deste problema há um problema que, para muitos, é condicionante de aumentarmos o número de artigos recebidos: o tempo excessivo entre o envio para publicação e o tempo de resposta.



Importa explicar que o Corpo Editorial segue aquelas que são as melhores práticas internacionais, o que leva a que as revisões sejam feitas por revisores independentes e não pelos editores, de forma a garantir uma total independência da publicação.

Importa explicar que a Revista tem um corpo de revisores de mais de 350 médicos, entre cirurgiões e colegas de outras especialidades, identificados pelas suas competências específicas.

Importa explicar que cada revisão é enviada a 3 revisores. Preferencialmente das 3 regiões (Norte, Centro e Sul).

Importa explicar que, em cada revisão em falta, os revisores são periodicamente recordados dos pedidos realizados.

Importa explicar que, sempre que se ultrapassem determinados prazos, são indicados novos revisores o que leva a que, infelizmente, artigos há que já tiveram 9 revisores.

Importa, pois, perceber que, se o ato de produzir um artigo científico é de grande responsabilidade, o ato de revisão é de igual responsabilidade.

O apelo a todos aqueles que tenham sido pedidas revisões para serem céleres na resposta é algo que temos vindo a fazer ao longo dos anos. Voltamos a fazê-lo. Se não conseguirmos que o sistema de revisão seja eficaz então podemos correr o risco de ver ainda mais diminuído o número de artigos para a nossa revista. E no limite o claudicar da revista.

Rever não é uma obrigação, mas todos nós temos o dever de o fazer. Porque ajudamos a que a publicação cirúrgica portuguesa aumente. Porque ajudamos a melhorar a dinâmica científica dos nossos serviços. Porque ajudamos na criação de hábitos de investigação e publicação nos nossos autores. E, porque ao aceitar ser revisor, aceitamos uma responsabilidade perante autores e serviços.

Sabemos que o processo de revisão pode melhorar. Com a ajuda de todos. Estamos disponíveis para aceitar sugestões e em especial novos revisores.

Contamos com a vossa ajuda.

*Correspondência:*

JORGE PENEDO

e-mail: editorchefe@spcir.com



Jorge Penedo

# *GIST* e linfoma folicular em associação rara – caso incomum de oclusão intestinal

## *GIST* and follicular lymphoma in a rare association – unusual intestinal occlusion case-report

José Pinto<sup>1</sup>, Ana Ribeiro<sup>2</sup>, Teresa Carneiro<sup>2</sup>, Dina Luís<sup>3</sup>, António Gomes<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Interno de Cirurgia Geral, Hospital de Braga, <sup>2</sup> Assistente de Cirurgia Geral, Hospital de Braga,

<sup>3</sup> Assistente Graduada de Cirurgia Geral, Hospital de Braga, <sup>4</sup> Chefe de Serviço de Cirurgia Geral, Hospital de Braga

### RESUMO

Os GISTs são tumores do estroma considerados esporádicos. Contudo há cada vez mais estudos que descrevem a associação entre estas neoplasias e o aparecimento de outros tumores. A associação de GIST a linfomas é particularmente rara porque a via molecular no seu desenvolvimento não é, em nada, comum. Os autores fazem uma revisão do tema e documentam um caso de associação *GIST*-linfoma folicular partindo de um relato de caso clínico de um homem, 79 anos, laparotomizado em Março de 2013 por massa intra-abdominal de etiologia incerta, mas que vinha provocando quadros de sub-oclusão, dor e desconforto abdominal em agravamento. A histologia documentou a presença de uma associação na massa tumoral ressecada de um GIST de alto risco a um linfoma folicular. Os GISTs são raros e têm associações esporádicas a outras neoplasias. Esta ligação mal compreendida pode esconder surpresas diagnósticas, que nunca se deve excluir quando abordamos este tipo de tumor. Os pacientes com GIST são, portanto, o exemplo claro que todos os doentes devem ser bem estudados no pré-operatório e seguidos cautelosamente no período pós-operatório.

**Palavras chave:** *linfoma folicular, tumor do estroma gastrintestinal, GIST, sub-oclusão.*

### ABSTRACT

GISTs are stromal tumors considered to be sporadic. However, more and more studies describe association between these cancer and other tumors. The association of GIST to lymphomas is particularly rare because the molecular pathway in their development has nothing in common. The authors review the issue and report a case of GIST and follicular-lymphoma association based from a clinical history of a man, 79 years old, subjected to laparotomy in March 2013 because of an intra-abdominal mass of unknown etiology that was causing sub-occlusion, with ongoing worsening pain and abdominal discomfort. The histology of the resected tumor mass documented the presence of an association of a high-risk GIST with a follicular lymphoma. GISTs are rare and have sporadic associations to other cancers. This poorly understood connection can hide diagnostic surprises, you should never forget when we address this type of tumor. Therefore GIST's patients are the clear example that all patients should be well studied preoperatively and followed cautiously postoperatively.

**Key words:** *Follicular lymphoma, gastrointestinal stromal tumours, GIST, sub-occlusion.*





## INTRODUÇÃO

Os tumores do estroma do tracto gastrointestinal, habitualmente designados por GISTs, são tumores considerados esporádicos. Contudo há cada vez mais estudos que descrevem a associação entre estas neoplasias e o aparecimento de outros tumores<sup>1</sup>. Recentemente, foi documentada uma incidência de 19% de outras neoplasias primárias associadas a pacientes com GISTs, num estudo coorte realizado por Hecthman JF et al<sup>1</sup>, o que veio sublinhar a enorme importância de um meticoloso estudo e cuidado acompanhamento destes pacientes, mesmo nos casos de GIST de baixo grau.

A descrição de associação a outros tumores entre pacientes com GIST documentado tem, de facto, aumentado na literatura. Em 2015, James D. Murphy et al<sup>2</sup>, realizaram o primeiro estudo de base populacional que caracterizou a associação e a relação temporal entre GISTs e outras neoplasias por local e tipo histológico. Este estudo encontrou associações antes e depois do diagnóstico de GIST de uma enorme multiplicidade de tumores. Entre os mais comuns diagnosticados previamente ao GISTs foram encontrados: sarcomas, carcinoides neuro-endócrinos, adenocarcinomas esofágicos, colo-rectais, prostático e vesicais, linfoma não-Hodgkin e melanoma. Por outro lado, com uma ocorrência sobretudo após o diagnóstico de GIST foram documentados os seguintes carcinomas: ovário, adenocarcinomas do delgado, hepatobiliar, gástrico, pancreático e uterino, papilar da tiroide, células renais, pulmonar de células não pequenas e de células de transição da bexiga.

A associação de GIST a linfomas é particularmente rara porque a via molecular no seu desenvolvimento não é, em nada, comum. Enquanto o linfoma folicular é um sub-tipo de linfoma não-Hodgkin de células B maduras, em que existe uma sobre expressão do oncogene bcl-2, nos GISTs as células implicadas são estromais, de origem mesenquimatosa, definindo-se tipicamente pela expressão do gene c-KIT (CD117) e CD 34. Apesar de existirem algumas referencias dispersas na literatura a esta associação, ainda não foi comprovada nenhuma

via molecular comum de diferenciação entre GIST e linfoma não-Hodgkin<sup>3</sup>.

O caso que apresentamos tratou-se de um achado no estudo anátomo-patológico de um paciente operado por massa abdominal oclusiva, que ainda se mantém em seguimento regular no ambulatório, na nossa Instituição, por Oncologia e Cirurgia Geral. Com este case-report pretendem os autores dar força à teoria que este tipo de associação poderá não ser apenas esporádica e alertar para a importância de um estudo exaustivo do paciente no pré e pós-operatório, de forma a oferecer um tratamento individualizado, adequado e atempado.

## MATERIAL/MÉTODOS

Relato de caso clínico e revisão de publicações sobre o tema, através de pesquisa em revistas indexadas pelo motor de busca científico *PubMed*.

### Relato de caso

O caso que relatamos descreve a história de um paciente do sexo masculino, com antecedentes de hiperplasia prostática, hipertensão arterial e diabetes mellitus tipo 2, apresentando um passado importante de antecedentes cirúrgicos: apendicectomia em 1955, cirurgia a hérnia do hiato em 2004, correcção de hérnia incisional por três ocasiões entre 2006 e 2007, colecistectomia e remoção de prótese infectada da hernioplastia incisional em 2009 e internamento por oclusão intestinal em Junho de 2012, interpretada como caso de brida, à data.

O doente foi referenciado à consulta de Cirurgia Geral do Serviço de Cirurgia Geral do Hospital de Braga, em Fevereiro de 2013, por massa intra-abdominal de etiologia desconhecida, diagnosticada em contexto de quadros subocclusivos de repetição que se arrastavam, com agravamento gradual, desde internamento supra-descrito em Junho de 2012. À data, o paciente encontrava-se medicado com alifuzozina e cloxazolan,



cumprindo rigoroso regime dietético hipossalino e hipoglicídico, com bom controlo tensional e glicémico.

O paciente descrevia queixas de anorexia e emagrecimento com cerca de dois anos de evolução e queixas de quadros sub-oclusivos de repetição, em agravamento, sendo que no último episódio registado, Janeiro de 2013, necessitou de recorrer ao Serviço de Urgência. Nessa avaliação emergente, realizou estudo complementar que revelou os seguintes achados:

- Analiticamente sem alterações de relevo, excepto uma anemia de base estável (Hb10mg/dl).
- Tomografia abdomino-pélvica com contraste endovenoso relatando "massa intra-abdominal envolvendo ansas de intestino delgado – provavelmente lesão neoformativa com origem mesentérica. Não condiciona oclusão nem distensão – processo linfoproliferativo? Gânglios na raiz mesentérica e retroperitoneais." (imagem 1)

Atendendo à persistência e agravamento das queixas do paciente, após exaustiva discussão com explicação dos riscos, foi proposta abordagem cirúrgica primária que o doente aceitou. Em Março 2013, o paciente foi submetido, sob anestesia geral, a laparotomia exploradora que revelou uma massa com cerca de 14 centímetros de maior diâmetro, incluindo ansas de delgado a cerca de 90 centímetros da válvula ileocecal. Realizou-se a ressecção em bloco deste tumor, incluindo enterectomia segmentar de segmento de aproximadamente 20 centímetros de ileo (imagem 2). O pós-operatório decorreu sem complicações maior, tendo-se verificado apenas uma pequena infecção superficial da ferida que resolveu com cuidados de penso e antibioterapia oral. O paciente teve alta sete dias pós-operatório, a tolerar dieta oral e com transito intestinal restabelecido.

A histologia da peça veio a revelar tratar-se de um GIST de alto risco (Índice mitótico máximo observado superior a 5 mitoses/50 campos de grande ampliação), grupo prognóstico 6b, estadio IIIb, com envolvimento em 11 gânglios por linfoma folicular in situ (pT4G2N0) – ressecção com margens negativas – R0 (imagens 3 e 4).

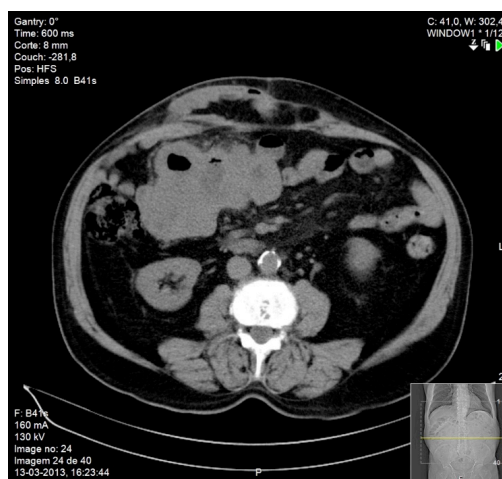


FIGURA 1. Tomografia computadorizada com contraste EV, demonstrando a lesão descrita com uma dimensão de cerca de 12 cm de maior eixo e envolvendo ansas de delgado

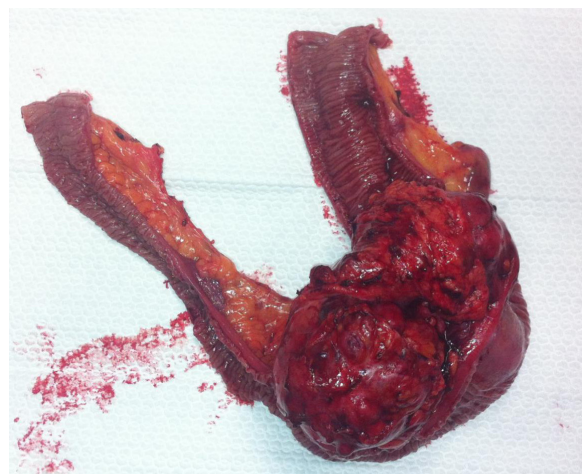


FIGURA 2. Peça cirúrgica com o tumor ressecado em bloco e com enterectomia segmentar de cerca de 20 centímetros





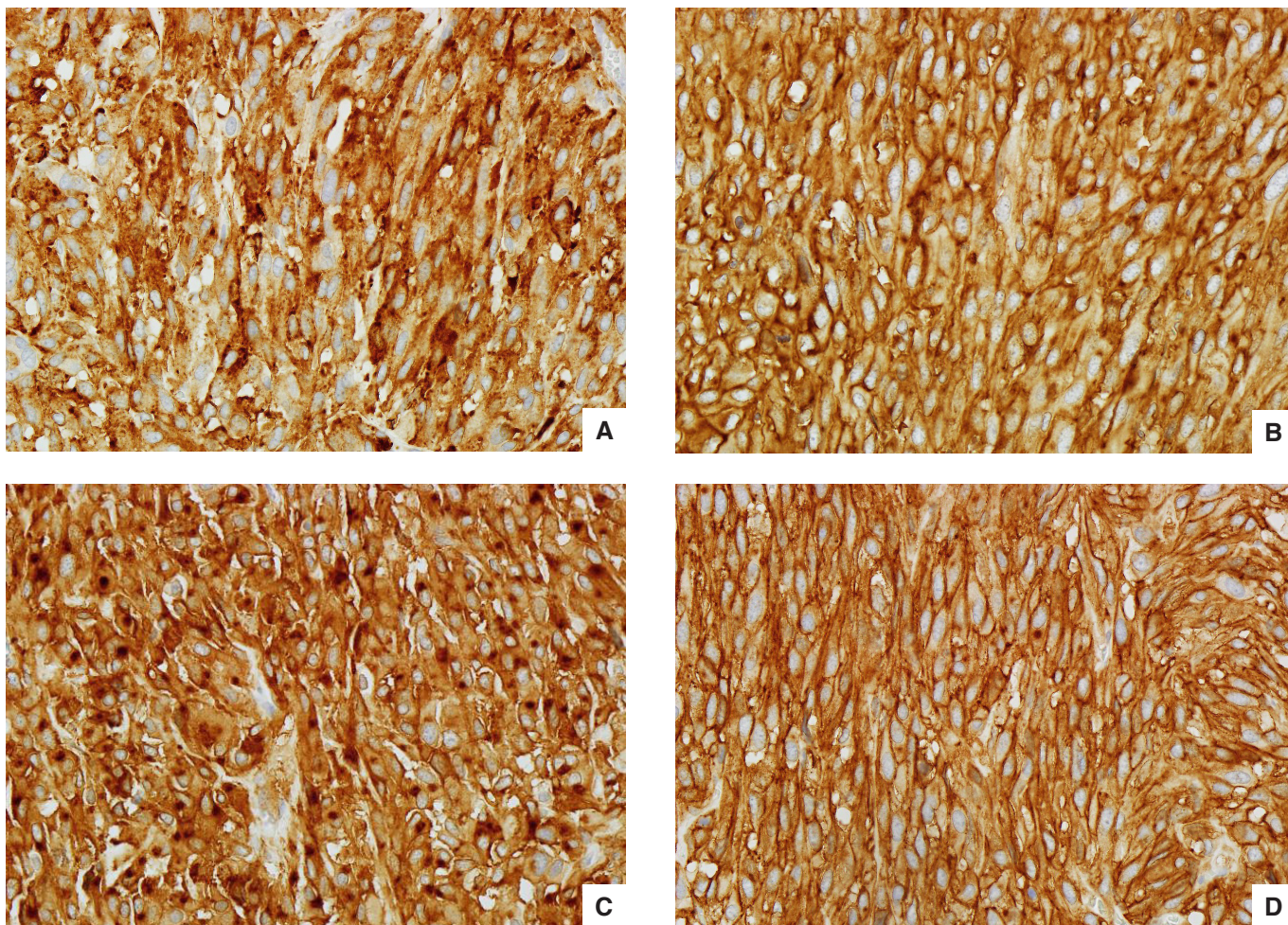


FIGURA 3. Aspectos histológicos comprovando o diagnóstico de GIST pela positividade para os respectivos marcadores da doença (amp.400x):  
 A – Caldesmon; B – CD34; C – CD117 e D – DOG-1

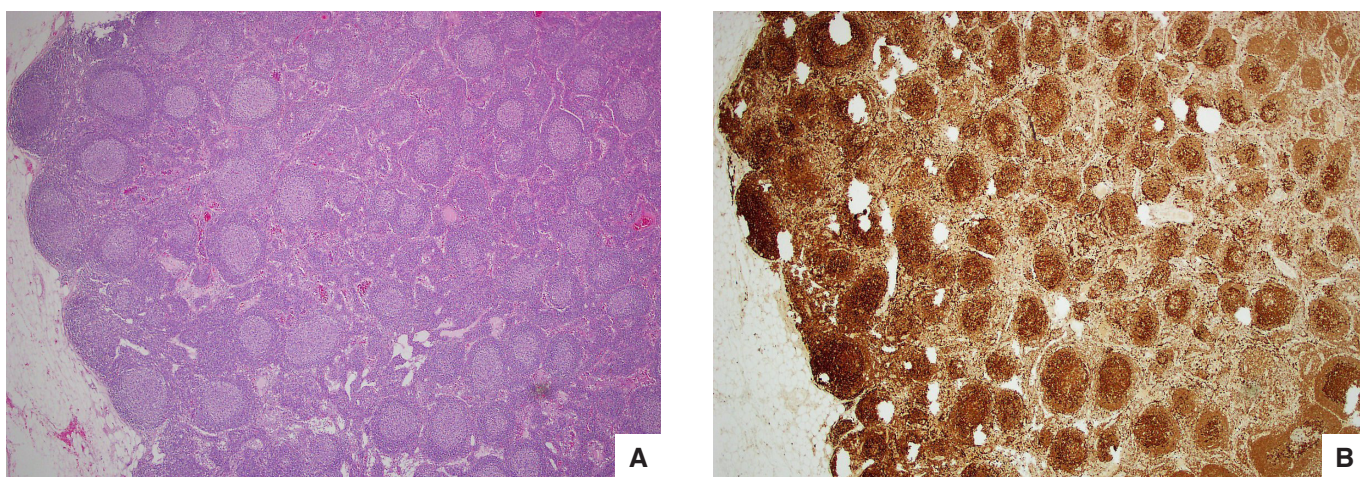


FIGURA 4. Gânglio ressecado na peça (amp.20x) apresentando padrão estrutural típico de linfoma folicular à coloração de hematoxilina-eosina (A) e com positividade para Bcl-2 (B)





No pós-operatório foi decidido em consulta multidisciplinar com Oncologia realizar tratamento com imatinib, pelo GIST de alto grau, e vigilância relativamente à doença linfoproliferativa, dado tratar-se de um linfoma de baixo grau. O follow-up vem sendo realizado em consultas de seguimento por Cirurgia Geral e Oncologia.

## DISCUSSÃO

Os tumores do estroma gastrointestinal (GISTs) são os tumores mais comuns não epiteliais nesta localização, contudo eles são globalmente muito raros – representam apenas 0.2% de todos os tumores do tracto digestivo<sup>4</sup>. Este tipo de tumor tende a ter um crescimento indolente, originando-se na sub-mucosa e crescendo sobretudo no sentido extraluminal. Ainda assim, é de referir que, dado o enorme potencial para um crescimento considerável, não são raras as apresentações em quadro oclusivo, ou sub-oclusivo, conforme foi o caso do nosso paciente. Contudo, não deixa de ser estranho apenas se obter uma imagem suspeita em 2013, sobretudo relembando os antecedentes do paciente: cirurgia a hérnia do hiato em 2004, colecistectomia e remoção de prótese infectada da hernioplastia incisional prévia em 2009 e internamento por oclusão intestinal em Junho de 2012. Neste caso, importa sublinhar que as cirurgias prévias e a investigação anterior à referenciação à consulta externa não foi realizada na nossa instituição.

A obtenção de uma imagem tumoral associada à sintomatologia do paciente, em agravamento, condicionou a escolha de cirurgia primária. Pode-se discutir a questão da não realização prévia da biópsia, dadas as orientações da NCCN para a realização prévia de imatinib nos pacientes de alto risco<sup>5</sup>. No entanto, no paciente em causa, com queixas de obstipação a agravar, um episódio de internamento prévio e a aparente ressecabilidade da massa de etiologia desconhecida caracterizada por tomografia com contraste endovenoso, foram razões mais que suficientes, segundo os autores, para partir para a “biópsia excisional” por abordagem laparotómica.

O pós-operatório do paciente decorreu sem intercorrências de relevo, excepto uma complicação grau I de *Clavien-Dindo*, que consistiu em pequena infecção da ferida cirúrgica, sem necessidade de drenagem e sem repercussões sistémicas. Importa ressaltar que o paciente apenas teve alta hospitalar aos 7 dias pós-operatórios, depois de reiniciar dieta oral com boa tolerância e ter restabelecimento do trânsito intestinal.

A histologia da peça cirúrgica ressecada veio a revelar um achado interessante de associação de linfoma folicular a um GIST, o que reveste este caso de particular importância. A apresentação imunohistoquímica do GIST (Caldesmon, CD34, CD117 e DOG-1) foi comprovada, numa análise da microscopia estrutural típica de células fusiformes parietais com pleomorfismo nuclear e múltiplas imagens de mitose, conferindo-lhe, quando associado à dimensão de 14 centímetros, um alto risco. Na mesma peça, foi identificada a arquitetura nodular folicular, cujas células mostraram expressão para Bcl-2, característico do linfoma folicular, excluindo assim a hipótese de se tratarem de células de folículos de um gânglio com hiperplasia reativa.

A associação verificada de duas neoplasias raras no mesmo tumor, vem sublinhar a importância de um estudo exaustivo do paciente durante todo o processo de tratamento do mesmo. Neste caso em particular, dado tratar-se de um linfoma folicular de baixo grau, sem repercussão clínica, acabou por não interferir com o tratamento imediato do paciente. Contudo, estas surpresas diagnósticas podem constituir a chave para tratar atempadamente uma doença curável. Assim, associando-se à crescente documentação de casos de associação de outros tumores aos GIST, os autores decidiram reportar este caso, sublinhando os pontos previamente descritos, e documentando os seus achados para futuros estudos nesta área.

## CONCLUSÃO

A documentação de outras neoplasias em casos de pacientes com GIST é crescente. O caso reportado acrescenta mais uma associação improvável de um



linfoma folicular, encontrado na abordagem cirúrgica de um diagnóstico que o Cirurgião trata rotineiramente na sua prática clínica: oclusão/sub-oclusão intestinal.

A associação entre o linfoma e o GIST pode, de facto, ter sido apenas esporádica. Contudo serão necessários

mais estudos nesta área, para concluir qual o verdadeiro potencial de desenvolvimento de novos tumores, e por quais vias de diferenciação, em pacientes diagnosticados com GIST.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Hechtman JF, DeMatteo R, Nafa K, et al. Additional Primary Malignancies in Patients with Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST): A Clinicopathologic Study of 260 Patients with Molecular Analysis and Review of the Literature. *Ann Surg Oncol*. 2015; 22(8):2633-9
2. Murphy JD, Ma GL, Baumgartner JM, et al. Increased risk of additional cancers among patients with gastrointestinal stromal tumors: A population-based study. *Cancer*. 2015;121(17):2960-7
3. Karanikas M, Machairiotis N, Zarogoulidis P, et al. Non-Hodgkin lymphoma and GIST: molecular pathways and clinical expressions. *Onco Targets Ther*. 2012; 5:433-8
4. Zinner MJ, Ashley SW, Maingot's abdominal operations – 11th ed, pp 621-622
5. National Comprehensive Cancer Network, Soft Tissue Sarcoma – v2.2106

#### *Correspondência:*

JOSÉ PEDRO PINTO

e-mail: josepedropinto87@gmail.com

#### *Data de recepção do artigo:*

13/12/2016

#### *Data de aceitação do artigo:*

06/07/2018



# Coleperitoneu por rutura de quisto biliar – a propósito de um caso clínico

## Ruptured biliary cyst with biliary peritonitis – a case report

C. Ferreira<sup>1</sup>, A. Melo<sup>1</sup>, S. Silva<sup>1</sup>, J. Lage<sup>2</sup>, F. Próspero<sup>2</sup>, B. Pinto<sup>2</sup>, A. Ribeiro<sup>2</sup>, A. Oliveira<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Interno Complementar de Cirurgia Geral do CHTMAD, <sup>2</sup> Assistente Hospitalar de Cirurgia Geral do CHTMAD,  
<sup>3</sup> Diretor de Serviço de Cirurgia Geral do CHTMAD

Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro, EPE (CHTMAD)

### RESUMO

**Introdução:** Os quistos do trato biliar representam cerca de 1 a 3% da patologia hepática benigna e a sua rutura como complicação é extremamente rara. A propósito do tema, os autores apresentam um caso onde a ocorrência de coleperitoneu foi o evento diagnóstico.

**Caso clínico:** Doente do sexo feminino de 72 anos de idade, admitida ao serviço de cirurgia por pancreatite aguda litiásica, com 2 critérios de Ranson. À evolução favorável inicial, seguiu-se agravamento do estado clínico, obstrução biliar, instalação de disfunção multiorgânica e necessidade de admissão em Cuidados Intensivos. Desenvolvimento de ventre agudo que motivou laparotomia urgente onde se constatou coleperitoneu. Realizada descompressão da via biliar principal e colangiografia per-operatória, sem identificação de causa aparente para a fuga biliar. Decidida confecção de laparostomia. Na revisão da laparostomia às 48 horas, efetuou-se nova colangiografia tendo-se identificado quisto biliar roto com fuga de contraste ao nível do segmento hepático IVb. **Conclusão:** Este caso relata a etiologia bizarra da rutura espontânea de um quisto biliar tendo como forma de apresentação coleperitoneu, enxertado num quadro de pancreatite aguda litiásica.

**Palavras Chave:** quisto biliar, coleperitoneu, colangiografia, rutura espontânea, pancreatite aguda.

### ABSTRACT

**Introduction:** Biliary cysts account for approximately 1-3% of all benign biliary diseases and their spontaneous rupture is extremely rare. The authors present a case where the initial event was biliary peritonitis. **Case report:** 72-year-old woman, admitted to the surgery ward with acute pancreatitis, with 2 Ranson criteria. Following the initial favourable evolution, there was a worsening in her clinical status, biliary obstruction, multiple organ dysfunction and admission to the Intensive Care Unit. She developed an acute abdomen, which led to an urgent laparotomy, with the diagnosis of a biliary peritonitis. A biliary tract decompression and a per-operative cholangiography were performed, with no identification of the origin of the leak. It was necessary to perform a laparostomy. At a 48h-revising laparostomy, another cholangiography was performed, showing a ruptured biliary cyst, with contrast leak in the IVb hepatic segment. **Conclusion:** This case reports the peculiar etiology of a ruptured biliary cyst, with the presentation of a biliary peritonitis in a patient admitted with acute pancreatitis.

**Keywords:** biliary cysts, biliary peritonitis, cholangiography, spontaneous rupture, acute pancreatitis.



## INTRODUÇÃO

Os quistos do trato biliar resultam geralmente de uma malformação congênita ou de uma variante anatômica e podem ser únicos ou múltiplos. A maioria são pequenos e assintomáticos, apenas diagnosticados como achados incidentais em exames de imagem de rotina<sup>2,4</sup>. Podem tornar-se sintomáticos devido a aumento do seu tamanho ou à ocorrência de uma complicação, como por exemplo hemorragia, infecção ou ruptura, sendo esta última bastante rara, com poucos casos descritos na literatura<sup>1,5</sup>.

O coleperitoneu é uma complicação intra-abdominal grave e uma urgência cirúrgica<sup>1</sup>. A maioria dos casos de peritonite biliar ocorre por perfuração de úlcera duodenal, sendo a ruptura da árvore biliar intra-hepática uma das causas menos comuns.

## CASO CLÍNICO

Doente do sexo feminino com 72 anos de idade, que recorre ao Serviço de Urgência (SU) por dor abdominal com cerca de 48 horas de evolução, tipo moedeira, localizada na região epigástrica. A dor tinha uma irradiação em barra e associava-se a náuseas e vômitos (3 episódios de vômito alimentar no dia anterior à vinda ao SU). A doente referia agravamento progressivo da dor e referência a arrepios de frio.

Tratava-se de uma doente com antecedentes médicos de hipertensão arterial, insuficiência cardíaca não estratificada, obesidade, doença osteoarticular degenerativa, litíase vesicular, e antecedentes cirúrgicos de apendicectomia, duas cesarianas e hemitiroidectomia. Medicada habitualmente com atenolol, losartan + hidroclorotiazida, omeprazol, glucosamina e ácido alendrónico.

No exame objetivo à admissão apresentava-se normotensa, com frequência cardíaca ligeiramente aumentada (90bpm), apirética, com abdómen mole e depressível, doloroso à palpação da região epigástrica e hipocôndrio esquerdo, sem sinais de irritação peritoneal e com ruídos hidro-aéreos presentes, com timbre e frequência normais.

Analicamente com aumento da amilase e lipase (1675/ 3469 U/L), hiperbilirrubinemia direta (4.0/ 2.8 mg/dl), leucocitose de  $16.00 \times 10^3/uL$ , neutrofilia, elevação da proteína C reativa (6.5 mg/dl), aumento das transaminases e das enzimas de colestase. Realizou também uma ecografia abdominal, que revelou “litíase vesicular milimétrica múltipla, sem critérios de colecistite aguda, sem dilatação das vias biliares intra e extra-hepáticas; sem outras alterações relevantes, nomeadamente líquido livre ou coleções intraperitoneais”. Gasimetricamente não apresentava alterações de relevo.

A doente manteve-se com boa evolução clínica e analítica durante os primeiros dias de internamento, havendo agravamento clínico ao 4º dia, com instalação de instabilidade hemodinâmica, oligoanúria, encefalopatia e insuficiência respiratória aguda, com necessidade de admissão na unidade de cuidados intensivos (UCI) do CHTMAD. Assumido quadro séptico severo, com elevação dos marcadores inflamatórios e febre, iniciando-se tratamento médico. Já na UCI realizou tomografia computadorizada abdomino-pélvica, com constatação de “cálculo com 1cm a obstruir a ampola de Vater e líquido incipiente nos planos inferiores da goteira parietocólica e no fundo de saco de Douglas” (Fig. 1).



FIG. 1



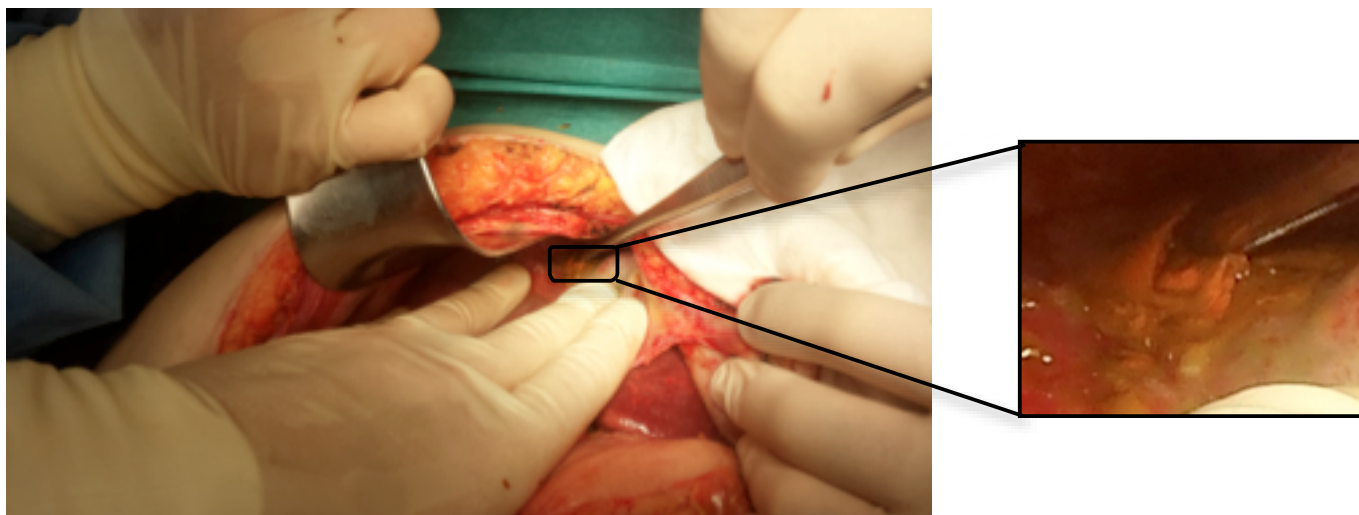


FIG. 2

Instalação de quadro de ventre agudo, com necessidade de intervenção urgente para descompressão da via biliar. Não havia na instituição disponibilidade em tempo útil para a realização de abordagens percutâneas ou de CPRE.

A doente foi então submetida a laparotomia exploradora, com constatação de coleperitoneu, colecistite aguda e cálculo encravado no colédoco distal. Foi realizada colecistectomia, colangiografia intra-operatória, não se identificando o local de fuga biliar, e drenagem biliar por dreno de Kehr. Decidida confecção de laparostomia.

Às 48 horas de pós-operatório foi efetuada revisão da laparostomia e nova colangiografia intra-operatória (Fig. 2) que agora revelou um quisto biliar no segmento IV, comunicando com a árvore biliar e com rutura livre para a cavidade peritoneal (Fig. 3). Efetuou-se epiplonoplastia da cavidade do quisto biliar, limpeza peritoneal, manutenção da drenagem biliar externa e encerramento da cavidade abdominal.

A doente teve um internamento prolongado na unidade de cuidados intensivos, com intercorrências infecciosas (pneumonia, infecção de cateter...), mas com melhoria gradual de disfunções. Realizou nova colangiografia pelo dreno de Kehr ao 9º dia de pós-operatório, visualizando-se normal distribuição do

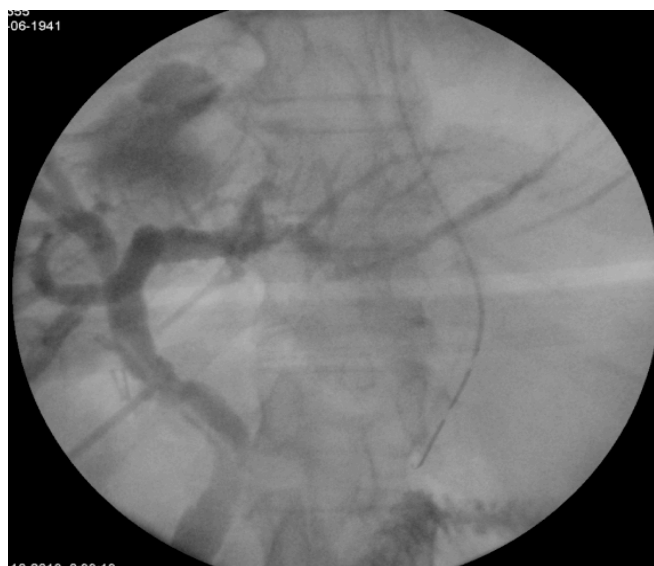


FIG. 3

contraste pela árvore biliar extra e intra-hepática, sem fugas, mas revelando ainda manutenção de imagem de subtração no colédoco distal, compatível com o cálculo conhecido, pelo que foi submetida a CPRE ao 11º dia de pós-operatório, para extração do mesmo.

Transferida para a enfermaria do serviço de cirurgia ao 22º dia de pós-operatório, onde apresentou recuperação progressiva. Manteve a drenagem biliar externa durante 30 dias.





Teve alta ao 65º dia de internamento, orientada para uma unidade de cuidados continuados.

Atualmente, a doente encontra-se no domicílio, tendo terminado o programa de reabilitação. Mantém seguimento em Consulta Externa de Cirurgia, assintomática e sem alterações analíticas.

A maioria dos quistos hepáticos simples são assintomáticos, podendo tornar-se sintomáticos devido à sua dimensão, localização ou à ocorrência de alguma complicação<sup>2,4</sup>.

Os sintomas mais frequentes associam-se ao aumento de dimensão do quisto, com compressão de estruturas adjacentes. Pode surgir dor ou desconforto epigástrico e/ou no hipocôndrio direito, náuseas, vômitos e enfartamento pós-prandial.

As complicações associadas ao seu crescimento e localização hepática central incluem icterícia obstrutiva, hipertensão portal e trombose da veia cava inferior.

Embora raras, podem ocorrer complicações, tais como infeção, torção, hemorragia intra-quística ou rutura espontânea para a cavidade peritoneal.

A rutura espontânea de um quisto biliar ocorre em cerca de 1 a 12% de doentes, e apresenta-se normalmente com dor abdominal, sinais de irritação peritoneal e sépsis. A rutura de um quisto da via biliar intra-hepática com consequente coleperitoneu é rara, com poucos casos descritos na literatura<sup>1</sup>. As principais causas são a coledocolitíase (como ocorre neste caso), a estenose da papila de Vater e a doença de Caroli<sup>5</sup>.

Num caso de ventre agudo, o diagnóstico pode ser difícil, sendo realizado muitas vezes apenas no intra-operatório. A ecografia e a TC abdominais podem ser úteis<sup>1</sup>.

Não está indicado qualquer tipo de tratamento para os quistos simples assintomáticos, que podem até regredir espontaneamente. Deve ser efetuada uma vigilância clínica e imagiológica dos doentes com quistos hepáticos, pelo seu potencial de transformação maligna<sup>1,4</sup>.

Nos quistos sintomáticos ou com complicações associadas deve ser ponderado tratamento individualizado e de acordo com a sua etiologia. O tratamento pode passar por aspiração por punção percutânea, com ou sem

injeção de um agente esclerosante, drenagem interna com confecção de uma cisto-enterostomia, fenestração por via aberta ou laparoscópica, ressecção hepática, ou transplantação hepática<sup>1,2,4</sup>.

Nas complicações infecciosas o objetivo do tratamento passa pelo controlo do foco de forma a prevenir a sépsis severa e a mortalidade associada. Nestes casos mais graves, com instabilidade do doente, e caso estejam disponíveis, devem ser ponderados tratamentos menos invasivos, por CPRE, esfínterectomia e colocação de stent para drenagem, ou punções biliares percutâneas, como medidas temporárias.

## CONCLUSÃO

Os autores concluem, que é de maior importância o diagnóstico precoce destas situações, de forma a evitar complicações major e a melhorar o prognóstico destes doentes.

A rutura espontânea dos quistos biliares hepáticos é uma complicação rara, no entanto deve ser tida em conta no diagnóstico diferencial de um abdómen agudo, em doentes com fatores de risco (quistos biliares, litíase vesicular e das vias biliares).

Neste caso, a rutura com consequente coleperitoneu teve como causa presumível a hiperpressão na árvore biliar, secundária à obstrução do colédoco distal por cálculo.

A abordagem, no caso de doentes sépticos e instáveis, deve ser rápida e o menos invasiva possível. Nos casos não emergentes, em doentes estáveis, o tratamento preferencial é cirúrgico, sendo importante uma boa exposição, excisão completa da parede do quisto e epiplonoplastia, de forma a reduzir a probabilidade de recidiva. A fenestração laparoscópica permite uma cirurgia segura, com riscos baixos e um pós-operatório melhor para o doente<sup>4</sup>. De qualquer forma, a cirurgia aberta mantém-se uma opção aceitável, na presença de quistos de grandes dimensões, de localização inacessível por laparoscopia ou para equipas sem experiência nessa abordagem<sup>1</sup>. O tratamento conservador inicial, pode levar a recorrência do quisto<sup>1,4</sup>.



A abordagem precoce e os cuidados intensivos no pós-operatório são essenciais para prevenir ou controlar a sépsis severa e assim diminuir a taxa de mortalidade.

Os autores sublinham a importância de uma exploração cuidadosa das vias biliares nestes casos, mas fora da fase aguda.

#### REFERÊNCIAS

1. Miliadis et al.: Spontaneous rupture of a large nonparasitic liver cyst: a case report. *Journal of Medical Case Reports* 2010 4:2.
2. Jablonska B. et al.: Biliary cysts: Etiology, diagnosis and management. *World J Gastroenterol* 2012 September 21; 18(35): 4801-4810.
3. Reid-Lombardo et al.: Hepatic Cysts and Liver Abscess. *Surg Clin N Am* 90 (2010) 679-697.
4. Maulik D. et al.: A rare case of spontaneous acalculus common bile duct perforation presenting as acute abdomen. *Case Study Case Rep.* 2014; 4(3): 99-103.
5. Torres O. et al.: Tratamento videolaparoscópico do cisto hepático. *Rev. Col. Bras. Cir.* 2009; 36(6): 493-497.

#### Correspondência:

CÁTIA FERREIRA

e-mail: catiaferreira7@gmail.com

#### Data de recepção do artigo:

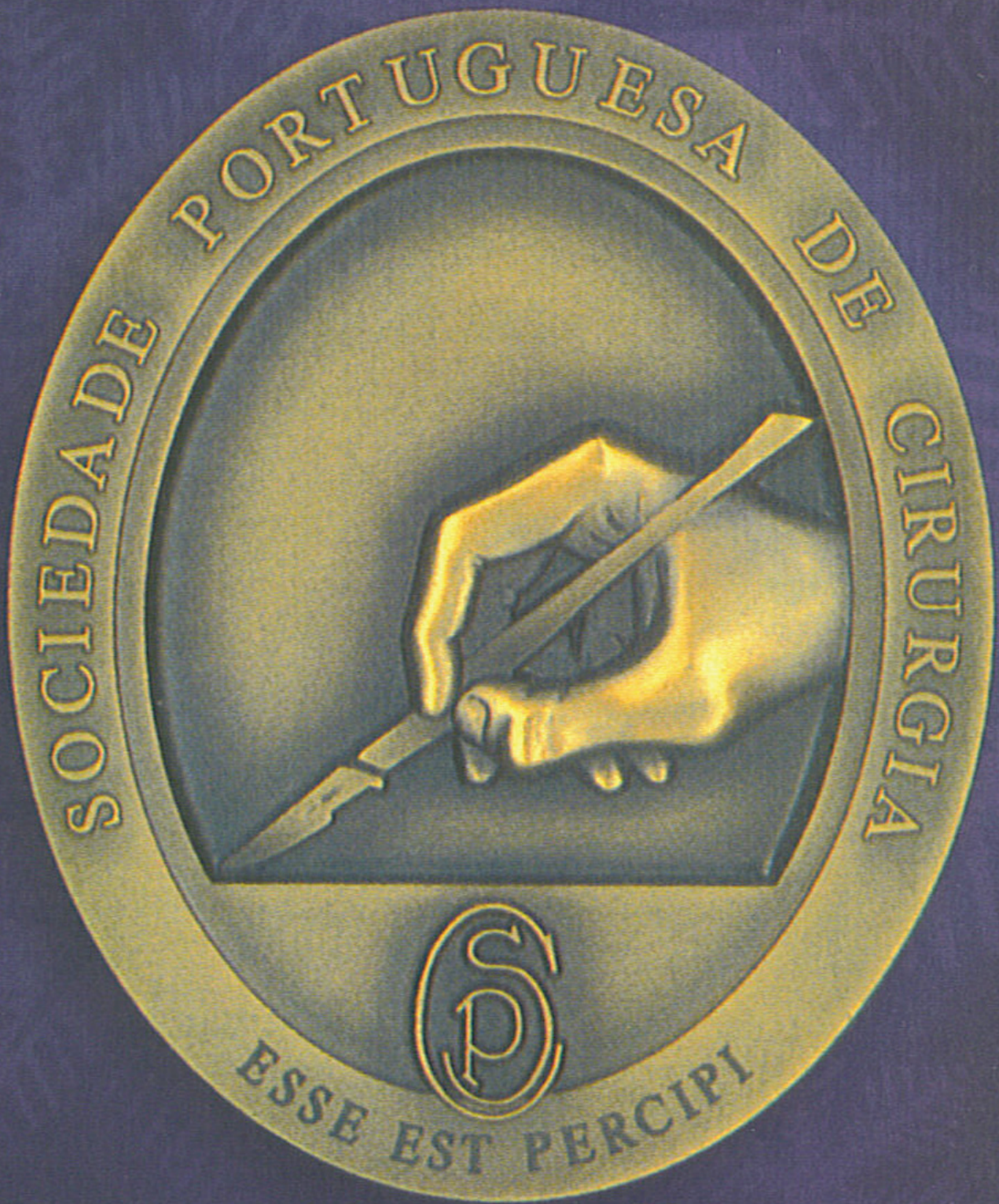
15/01/2016

#### Data de aceitação do artigo:

05/02/2018









# Os eosinófilos e a proteína C-reativa são marcadores de diagnóstico e gravidade na apendicite aguda

## Eosinophils and C-reactive protein are diagnostic and severity markers in acute appendicitis

Liliana Cunha<sup>1</sup>, Gisela Marcelino<sup>2</sup>, Nuno Carvalho<sup>3</sup>, Carla Antunes<sup>4</sup>, Maria José Brito<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Serviço de Nefrologia, Hospital Prof Dr. Fernando Fonseca, Amadora, Portugal;

<sup>2</sup> Serviço de Pediatria, Hospital Cantonal de Fribourg, Suíça;

<sup>3</sup> Serviço de Cirurgia Geral, Hospital Garcia de Orta, Almada, Faculdade de Medicina de Lisboa, Portugal;

<sup>4</sup> Serviço de Anatomia Patológica, Hospital Garcia de Orta, Portugal

### RESUMO

**Introdução:** Os parâmetros inflamatórios têm sido utilizados no diagnóstico, prognóstico e monitorização de diversas patologias. O objectivo deste trabalho é avaliar as alterações do leucograma, plaquetas e da proteína C reactiva (PCR) e a sua correlação com o diagnóstico e gravidade da apendicite aguda (AA). **Métodos:** Estudo retrospectivo de doentes submetidos a apendicectomia no ano de 2011. Registaram-se a idade, o sexo, o tempo de internamento, os resultados laboratoriais obtidos antes da apendicectomia (leucograma, plaquetas e PCR) e a análise histológica da peça operatória. **Resultados:** Foram incluídos 214 doentes submetidos a apendicectomia, 93 mulheres e 121 homens, idade (mediana (Q1-Q3)) 30,0 anos (21,0 – 41,5). Em 10,3%, o apêndice não apresentava alterações, 68,7% tinham apendicite fleimonosa e 21,0% tinham apendicite gangrenada. Entre estes grupos, a contagem de linfócitos e eosinófilos, os rácios plaquetas/linfócitos, plaquetas/eosinófilos, neutrófilos/eosinófilos, neutrófilos/linfócitos e a PCR apresentaram diferenças estatisticamente significativas apenas na apendicite gangrenada após a aplicação da correcção de Bonferroni. Na AA (independentemente da classificação histológica), a contagem de eosinófilos estava significativamente diminuída  $4,0 \times 10^9/L$  (1,0 – 10,8) versus  $7,5 \times 10^9/L$  (4,0 – 17,8) e a PCR aumentada 3,4mg/dL (0,9 – 9,7) versus 2,1mg/dL (0,4 – 4,4), em comparação com o grupo do apêndice sem alterações histológicas. **Conclusão:** A contagem de eosinófilos e a PCR apresentaram-se como possíveis marcadores diagnósticos e de gravidade da AA. No entanto, mais estudos são necessários para confirmar estes resultados.

**Palavras-chave:** Eosinófilos, Apendicite, Proteína C-Reactiva.

### ABSTRACT

**Introduction:** Inflammatory parameters have been used in the diagnosis, prognosis and monitoring of various diseases. The objective of this study is to evaluate the white blood cells changes, platelets and C-reactive protein (CRP) and their correlation with the diagnosis and severity of acute appendicitis (AA). **Methods:** A retrospective study of patients undergoing appendectomy in 2011. It was recorded age, gender, length of hospital stay, the last laboratorial results obtained before the appendectomy (white blood cells count, platelets and CRP) and the histological analysis of the specimen. **Results:** 214 patients were submitted to appendectomy, 93 women and 121 men, age (median (Q1-Q3)) 30.0 years-old (21.0-41.5). 10.3% didn't present acute appendicitis, 68.7% had acute phlegmonous appendicitis and 21.0% had acute gangrenous appendicitis. Between these groups, lymphocyte and eosinophils count, the ratios platelets-to-lymphocytes, platelets-to-eosinophils, neutrophils-to-eosinophils, neutrophils-to-lymphocytes and CRP presented



statistically significant only in gangrenous appendicitis after the application of the Bonferroni's correction. In AA (independently of the histological classification), the eosinophil count was significantly reduced  $4.0 \times 10^9/L$  (1.0 – 10.8) versus  $7.5 \times 10^9/L$  (4.0 – 17.8) and the CRP increased 3.4mg/dL (0.9 – 9.7) versus 2.1mg/dL (0.4 – 4.4), compared to normal appendix. **Conclusion:** The eosinophil count and the CRP presented as potential diagnostic and severity markers of acute appendicitis. However, more studies are needed to confirm these results.

**Key-words:** *Eosinophils, Appendicitis, C-Reactive Protein.*

## INTRODUÇÃO

A apendicite aguda (AA) é a urgência cirúrgica abdominal mais frequente<sup>1</sup>. Em geral o tratamento cirúrgico apresenta bom prognóstico, com taxa de mortalidade inferior a 1% em adultos jovens sem comorbilidades<sup>1</sup>. Sem tratamento, a AA poderá originar complicações graves, como perfuração com abscesso apendicular ou peritonite<sup>2</sup>. A apendicectomia é o tratamento de eleição<sup>2,3</sup>. O diagnóstico pré-operatório pode ser difícil já que a clínica e os exames complementares de diagnóstico não são patognomónicos<sup>2</sup>. O diagnóstico definitivo é histológico.

Vários sistemas de pontuação baseados em dados da história clínica, exame objetivo e avaliação laboratorial foram desenvolvidos para aumentar a acurabilidade diagnóstica<sup>4</sup>. A crescente utilização da tomografia computadorizada aumentou significativamente a sensibilidade e a especificidade diagnóstica apesar do elevado custo e da exposição a radiação<sup>2,4</sup>. Devido a estas limitações, continuam a procurar-se outros marcadores diagnósticos de AA.

A neutrófilia e a linfopenia caracterizam a resposta dos leucócitos do sangue periférico ao *stress* cirúrgico, infeções graves e inflamação sistémica<sup>5</sup>. Nas infeções agudas também é possível observar trombocitose reactiva<sup>6,7</sup>. Apesar da neutrófilia ser a associação clássica, desde há vários anos que a eosinopenia está descrita na resposta às infeções agudas<sup>8,9</sup>.

Vários estudos demonstraram o valor da neutrófilia<sup>10</sup>, linfopenia<sup>10,11</sup>, eosinopenia<sup>12</sup> e rácio neutrófilos-linfócitos<sup>10,11,13</sup> no diagnóstico de quadros infecciosos. A linfopenia e o rácio neutrófilos-linfócitos demonstraram ser melhores marcadores de bacteriémia do que os marcadores de infeção convencionais, como a proteína

C reactiva (PCR), a leucocitose e a neutrofilia<sup>11</sup>. Em Unidade de Cuidados Intensivos, a eosinopenia revelou ser um bom marcador diagnóstico de sepsis<sup>12</sup> e previsão de mortalidade<sup>14</sup>. Na agudização de doença pulmonar obstrutiva crónica, a eosinopenia foi factor preditivo de gravidade da doença e duração de internamento<sup>15</sup>. Um estudo recente mostrou ainda que o rácio neutrófilos/eosinófilos pode ser um marcador de necessidade de cirurgia na diverticulite aguda<sup>16</sup>.

O presente estudo pretende avaliar as alterações do leucograma, plaquetas (seus rácios) e da proteína C reactiva e a sua utilidade enquanto marcadores de diagnóstico e gravidade de AA.

## MATERIAL E MÉTODOS

Estudo observacional e retrospectivo, doentes submetidos a apendicectomia por suspeita de AA, admitidos no Hospital Garcia de Orta, entre 01/01/2011 e 31/12/2011. Não foi solicitado consentimento informado porque se tratou de um estudo definitivamente anonimizado e não originou qualquer mudança na prática clínica habitual. Foi avaliada a idade, o sexo, o tempo de internamento, os resultados laboratoriais obtidos até 24h antes da apendicectomia (contagem de leucócitos, neutrófilos, linfócitos, eosinófilos, plaquetas e PCR) e a histologia da peça operatória.

Determinaram-se os rácios neutrófilos-eosinófilos, neutrófilos-linfócitos, plaquetas-eosinófilos e plaquetas-linfócitos. A AA foi definida histologicamente como fleimonosa, com a presença de infiltrado de neutrófilos na túnica muscular e AA gangrenada, definida pela presença de necrose parietal completa. A AA fleimonosa e gangrenada foram considerados o grupo positivo.



Considerou-se grupo negativo, sem AA, quando a eventual infiltração de neutrófilos não atingia a túnica muscular<sup>17</sup>.

Foram excluídos todos os casos em que não foi possível aceder às análises laboratoriais pré-operatórias ou à revisão das lâminas histológicas. Foram ainda excluídos os casos em que o diagnóstico histológico documentou outro processo inflamatório intra-abdominal sem evidência de envolvimento do apêndice e a periapendicite (definida histologicamente como infiltração neutrofílica apenas da camada serosa<sup>17</sup>) por não refletir um processo infeccioso primário do apêndice.

Utilizou-se o programa SPSS *Statistics* 20.0 para Windows. Os dados foram apresentados como média  $\pm$  desvio-padrão para variáveis paramétricas e como mediana e intervalo interquartil para variáveis não paramétricas.

Para comparar variáveis categóricas foi utilizado o teste de qui-quadrado. Para comparação de variáveis numéricas e entre dois grupos, foi utilizado o teste T-Student para variáveis paramétricas e o teste de Mann-Whitney para variáveis não paramétricas. Para comparações entre mais de dois grupos, as análises foram efectuadas com ANOVA para variáveis numéricas paramétricas e Kruskal-Wallis para variáveis numéricas não paramétricas.

Utilizou-se a correção de Bonferroni para comparações *post hoc* e coeficiente de Spearman. Os resultados foram considerados estatisticamente significativos se  $P < 0,05$ .

## RESULTADOS

Dos 237 doentes submetidos a apendicectomia foram excluídos 23 (4 sem avaliação laboratorial pré-operatória, 10 sem lâminas de histologia, 1 caso sem análise laboratorial e lâmina histológica, 4 casos em que o diagnóstico histológico revelou um outro processo infeccioso intra-abdominal sem envolvimento do apêndice e 4 periapendicites).

Foram incluídos no estudo 214 doentes, 93 mulheres e 121 homens, com mediana de 30 anos de idade (Q1-Q3, 21,0 – 41,5) e tempo de internamento mediano de 3 dias (2 – 4). O grupo negativo (sem evidência histológica de AA) correspondeu a 10,3% (n=22) e o grupo positivo (com evidência histológica de AA) foi dividido em AA fleimonosa, 68,7% (n=147), e AA gangrenada, 21,0% (n=45) (tabela 1).

Os doentes que apresentavam AA gangrenada eram mais velhos do que os doentes que tinham AA fleimonosa ( $p = 0,001$ , correção de Bonferroni) e apresentavam um tempo de internamento mediano

TABELA 1 – Características da amostra de acordo com o diagnóstico histológico

	Total	Grupo negativo (n=22)	Grupo Positivo		Valor P
			Apendicite aguda fleimonosa (n=147)	Apendicite aguda gangrenada (n=45)	
<b>Sexo</b>	93	10 (45,5)	65 (44,2)	18 (40,0)	p > 0,05
<b>Feminino Masculino</b>	121	12 (54,5)	82 (55,8)	27 (60,0)	
<b>Idade (anos)</b>	30,0 (21,0 – 41,5)	30,5 (24,0-37,3)	28,0 (21,0-37,0)	43,0 (22,5-60,0)	<b>p &lt; 0,01</b>
<b>Tempo de internamento (dias)</b>	3,0 (2,0 – 4,0)	3,0 (2,0-3,0)	3,0 (2,0-4,0)	4,0 (3,0-6,5)	<b>p &lt; 0,001</b>

Resultados expressos como número (percentagem) de indivíduos para variáveis qualitativas e mediana (Q1-Q3) para variáveis não paramétricas. Comparações realizadas com qui-quadrado e Kruskal-Wallis, respectivamente.



superior em comparação com a AA flegmonosa e o grupo negativo ( $p < 0,001$  no teste *post hoc*).

Em relação aos parâmetros sanguíneos, a comparação entre o grupo positivo e o grupo negativo foi estatisticamente significativo ( $p < 0,05$ ) apenas no que respeita à contagem de eosinófilos (mediana (Q1-Q3):  $4,0 \times 10^9/L$  (1,0 – 10,8) versus  $7,54 \times 10^9/L$  (4,0 – 17,8)) e à determinação da PCR, de  $3,4 \text{mg/dL}$  (0,9 – 9,7) versus  $2,1 \text{mg/dL}$  (0,4 – 4,4)).

Quando o grupo positivo foi subdividido segundo a classificação histológica (tabela 2), todas as comparações se tornaram significativas para a AA gangrenada após

a aplicação da correcção de Bonferroni, com excepção das plaquetas, leucócitos e neutrófilos. A contagem de linfócitos e de eosinófilos mostraram diminuir de forma estatisticamente significativa no grupo da AA gangrenada. Também os rácios plaquetas/linfócitos, plaquetas/eosinófilos, neutrófilos/eosinófilos, neutrófilos/linfócitos e a PCR foram significativamente maiores no grupo da AA gangrenada.

Após a aplicação da correcção de Bonferroni, nenhuma comparação entre o grupo negativo e a apendicite fleimonosa foi estatisticamente significativa.

TABELA 2 – Comparação dos resultados da proteína C reactiva e da contagem diferencial de células sanguíneas (e seus rácios) entre o grupo negativo e os subgrupos do grupo positivo

	Grupo negativo	Grupo positivo		Valor P
		Apendicite aguda fleimonosa	Apendicite aguda gangrenada	
PCR (mg/dL)	2,1 (0,4 – 4,4) (n=22)	2,4 (0,7 – 7,0) (n=147)	8,4 (3,8 – 17,4) (n=45)	<b>p &lt; 0,001</b>
<b>Contagem de células sanguíneas (<math>\times 10^9/L</math>)</b>				
Plaquetas	233.500 (187.750 – 272.750) (n=22)	228.000 (190.000 – 275.000) (n=147)	218.000 (162.000 – 283.000) (n=45)	<b>p &gt; 0,05</b>
Leucócitos	13.190,9 ± 4196,5 (n=22)	14.424,5 ± 4185,8 (n=147)	15.066,7 ± 4250,2 (n=45)	<b>p &gt; 0,05</b>
Neutrófilos	10.408,6 ± 4.355,0 (n = 22)	11.766,8 ± 4.287,3 (n=147)	12.676,7 ± 4.012,4 (n=45)	<b>p &gt; 0,05</b>
Linfócitos	1.845,0 (1.178,0 – 2.292,0) (n=22)	1.670,0 (1.190,0 – 2.290,0) (n=147)	1.300,0 (930,0 – 1.730,0) (n=45)	<b>p &lt; 0,01</b>
Eosinófilos	7,5 (4,0 – 17,8) (n=22)	5,0 (2,0 – 11,0) (n=147)	2,0 (0 – 6,0) (n=45)	<b>p &lt; 0,001</b>
<b>Rácios</b>				
RPL	140,5 (105,0 – 198,5) (n=22)	137,0 (109,0 – 198,0) (n=147)	173,0 (129,0 – 252,5) (n=45)	<b>p &lt; 0,05</b>
RPE	27.200 (13.285 – 53.500) (n=21)	36.339,0 (16.361,3 – 76.583,0) (n=120)	63.566,5 (32.075,0 – 134.000,0) (n=30)	<b>p &lt; 0,05</b>
RNE	1.057,1 (507,2 – 2.705,8) (n=21)	1.525,4 (658,5 – 3.796,9) (n=120)	2.851,5 (1.136,0 – 8.715,0) (n=30)	<b>p &lt; 0,05</b>
RNL	6,0 (3,0 – 9,8) (n=22)	6,0 (4,0 – 10,0) (n=147)	10,0 (7,0 – 16,5) (n=45)	<b>p &lt; 0,01</b>

Resultados expressos como mediana (Q1-Q3) para variáveis não paramétricas e média ± desvio padrão para variáveis paramétricas. Comparações realizadas com Kruskal-Wallis e ANOVA para variáveis não paramétricas e paramétricas, respectivamente. PCR, proteína c reactiva; RNE, rácio neutrófilos-eosinófilos; RNL, rácio neutrófilos-lymfócitos; RPE, rácio plaquetas-eosinófilos; RPL, rácio plaquetas-lymfócitos.



## Correlações de Spearman

Os linfócitos ( $r=-0,20$ ,  $p < 0,01$ ) e os eosinófilos ( $r=-0,28$ ,  $p < 0,001$ ) correlacionaram-se negativa e fracamente com uma maior gravidade de AA. Pelo contrário, os neutrófilos ( $r=0,14$ ,  $p < 0,05$ ), a PCR ( $r=0,34$ ,  $p < 0,001$ ), o rácio plaquetas/linfócitos ( $r=0,15$ ,  $p < 0,05$ ), o rácio plaquetas/eosinófilos ( $r=0,21$ ,  $p < 0,01$ ), o rácio neutrófilos/eosinófilos ( $r=0,22$ ,  $p < 0,01$ ) e o rácio neutrófilos/linfócitos ( $r=0,23$ ,  $p < 0,01$ ) correlacionaram-se positiva e fracamente. Não foi encontrada correlação entre a contagem de leucócitos e de plaquetas com a gravidade da AA.

## DISCUSSÃO

Este estudo permitiu identificar a contagem de eosinófilos e a PCR como os parâmetros sanguíneos que mais se modificam na AA. Tornam-se assim potenciais marcadores da gravidade da AA, pois modificaram-se de forma estatisticamente significativa apenas no estadió de AA gangrenada e não na AA flegmonosa.

O nosso estudo relança novamente a associação da eosinopenia à AA, descrita inicialmente em 1954 por Brennhovd e Lied<sup>18</sup>, como demonstra a tabela 2. Tanto quanto é do nosso conhecimento mais nenhum estudo foi publicado sobre esta temática.

Vários sistemas de pontuação têm sido utilizados para o diagnóstico de AA, do ponto de vista laboratorial incluem mais frequentemente a contagem total de leucócitos e de neutrófilos, sendo a PCR incluída ocasionalmente<sup>4</sup>. Este estudo mostrou assim a necessidade de se reconsiderar a inclusão de outras variáveis como a contagem de eosinófilos para aumentar a acurabilidade diagnóstica e gravidade da AA.

A PCR é um marcador de infeção muito utilizado e que neste estudo, como esperado, também se correlacionou positivamente com o diagnóstico de AA e a sua gravidade. Na estratificação da gravidade da AA verificámos que tanto a PCR como os diversos rácios calculados (rácio plaquetas/linfócitos, rácio

plaquetas/eosinófilos, rácio neutrófilos/eosinófilos e o rácio neutrófilos/linfócitos) foram mais elevados no grupo de doentes com AA gangrenada, de forma estatisticamente significativa. Pelo contrário, a contagem de eosinófilos e linfócitos foi menor nos doentes com AA gangrenada. Estas alterações estão de acordo com o descrito para processos infecciosos<sup>10-12</sup> e aparentemente, segundo o nosso estudo, esta associação parece ser válida no que diz respeito a patologias infecciosas cirúrgicas, no caso concreto a AA.

Recentemente, o estudo NOTA<sup>19</sup> demonstrou que a utilização de antibiótico (amoxicilina e ácido clavulânico) seria seguro e eficaz nos casos de suspeita de apendicite aguda não complicada. Sabe-se, no entanto, que pode não haver correlação entre a gravidade da apendicite aguda e a apresentação clínica<sup>2,3,20</sup>, o que torna particularmente difícil distinguir uma AA complicada de uma AA não complicada. Sabe-se ainda que a utilização de antibióticos pode mascarar uma apendicite aguda perfurada<sup>21</sup>. Assim, o diagnóstico de AA gangrenada revela-se de grande importância para a decisão terapêutica, visto que se trata de um estadió irreversível na história natural da doença e onde a cirurgia é indispensável. Neste estudo, e para além da contagem de eosinófilos e da PCR, a contagem de linfócitos e os rácios plaquetas/linfócitos, plaquetas/eosinófilos, neutrófilos/eosinófilos e neutrófilos/linfócitos relacionaram-se com a apendicite gangrenada. Infelizmente, o tamanho da nossa amostra não nos permitiu calcular valores de corte dos vários parâmetros sanguíneos para poder identificar com maior precisão os casos de apendicite gangrenada. Mais estudos serão necessários nesta área.

Este estudo apresenta várias limitações que importa mencionar. A amostra é pequena o que nos impossibilitou de realizar curvas ROC (*receiver operating characteristic*) e assim calcular valores de corte. Outras variáveis poderiam ter sido utilizadas, como as que dizem respeito à sintomatologia clínica. No entanto, sabe-se que não há paralelismo entre a histologia da AA e a gravidade da apresentação clínica<sup>22</sup>.





## CONCLUSÃO

Este estudo demonstra que a contagem de eosinófilos e a proteína C-reativa são parâmetros sanguíneos úteis

para o diagnóstico de apendicite aguda. São ainda indicadores de gravidade da apendicite aguda, já que se associam a apendicite gangrenada. Mais estudos são necessários no futuro para confirmar estes resultados.

### REFERÊNCIAS

1. Ferri F. Acute Appendicitis. Ferri's Clinical Advisor 2014. p. 107-108.
2. Stewart D. The Management of Acute Appendicitis. Current Surgical Therapy. 11th Edition. 2014. p. 252-255.
3. Ansaloni L, Catena F, Coccolini F, et al. Surgery versus conservative antibiotic treatment in acute appendicitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Dig Surg. 2011;28:210-21.
4. Manfredi R and Ranniger C. Appendicitis. Emergency Medicine. 2013. chapter 39, 325-330.
5. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts. Rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. Bratisl Lek Listy 2001;102 (1): 5.14.
6. Buss DH, Cashell AW, O'Connor ML, et al. Occurrence, etiology, and clinical significance of extreme thrombocytosis: a study of 280 cases. Am J Med. 1994;96:247-253.
7. Stacey R. R, Petersen N. J, Gardner T. J, Hamil R. J and Trautner B. W. Etiology of thrombocytosis in a general medicine population: Analysis of 801 Cases With Emphasis on infectious causes. J Clin Med Res. Dec 2012; 4(6): 415-423.
8. Zappert J. Ueber das vorkommen der eosinophilen zellen in menschlichen blute. Z Klin Med 1983;23:227-308.
9. Bass DA, Gonwa TA, Szejda P, Cousart MS, DeChatelet LR and McCall CE. Eosinopenia of acute infection: Production of eosinopenia by chemotactic factors of acute inflammation. J Clin Invest 1980;65:1265-1271.
10. Wyllie DH, Bowler IC and Peto TE. Relation between lymphopenia and bacteraemia in UK adults with medical emergencies, J Clin Pathol 2004;57:950-955.
11. De Jager CP, Van Wijk PT, Mathoera RB, de Jongh-Leuvenink J, van der Poll T and Wever PC. Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit. Critical Care. 2010;14:192.
12. Abidi K, Khoudri I, Belayachi J, Madani N, Zekraoui A, Zeggwagh AA and Abouqal R. Eosinopenia is a reliable marker of sepsis on admission to medical intensive care units. Crit Care. 2008;12:R59.
13. Holub M, Beran O, Kaspříková N and Chalupa P. Neutrophil to lymphocyte count ratio as a biomarker of bacterial infections. Cent. Eur. J. Med. 2012;258-261.
14. Abidi K, Belayachi J, Derras Y, Khayari M, Dendane T, Madani N, et al. Eosinopenia, an early marker of increased mortality in critically ill medical patients. Intensive Care Med. 2011;37:1136-1142.
15. Holland M, Alkhalil M, Chandromouli S, Janjua A, Babores M. Eosinopenia as a marker of mortality and length of stay in patients admitted with exacerbations of obstructive pulmonary disease. Respirology. 2010;15:165-167.
16. Marcelino G, Carvalho N, Oliveira G, Marialva C, Campanha R, Albergaria D, et al. Neutrophil-to-eosinophil ratio is predictor of surgery in acute diverticulitis. Revista Portuguesa de Cirurgia. 2015; (33):11-19
17. Norman J. The Pathology of Acute Appendicitis. Anna/s of Diagnostic Pathology, Vol4, No 1 (February), 2000: p. 46-56.
18. Brennhovd IO, Lied RO. Eosinopenia and acute appendicitis. Nord Med. 1954 Jun 10;51(24):811-3.
19. Di Saverio S, Sibilio A, Giorgini E, Biscardi A, Villani S, Coccolini F, et al. The NOTA Study (Non Operative Treatment for Acute Appendicitis): Prospective Study on the Efficacy and Safety of Antibiotics (Amoxicillin and Clavulanic Acid) for Treating Patients With Right Lower Quadrant Abdominal Pain and Long-Term Follow-up of Conservatively Treated Suspected Appendicitis. Ann Surg. 2014 Mar 18.
20. Mathias J, Bruot O, Ganne PA, Laurent V, Regent D. Appendicite. Encycl Méd Chir Radiodiagnostic – Appareil digestif. 2008;33-472-G-10.
21. Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson J, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine: Volumes 1 and 2, 18th Edition. McGraw-Hill Professional. July 21, 2011
22. Mathias J, Bruot O, Ganne PA, Laurent V, Regent D. Appendicite. Encycl Méd Chir Radiodiagnostic – Appareil digestif. 2008;33-472-G-1.

#### Correspondência:

LILIANA CUNHA

e-mail: liliana.goncalves.cunha@gmail.com

#### Data de recepção do artigo:

18/02/2017

#### Data de aceitação do artigo:

06/07/2018



# Carcinoma da Paratiróide

## Parathyroid Carcinoma

*Ana Barbosa\**, *João Capela Costa†*

\* Aluna do 6º ano da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

† MD MSc, Assistente Hospitalar Graduado da Unidade de Cirurgia Endócrina e Cervical do Serviço de Cirurgia Geral do Hospital São João, Porto, Portugal; Mestre em Medicina Molecular pela Faculdade de Medicina do Porto

### RESUMO

O carcinoma da paratiróide (CP) é um tumor endócrino muito raro, correspondendo a menos de 1% dos casos de hiperparatiroidismo primário (HPT-P). Tal como em muitos outros tumores, a sua etiologia é desconhecida, contudo foram descobertas recentemente mutações no gene *HRPT2/CDC73* que desempenham um papel fundamental na patogénese desta neoplasia. O CP é habitualmente uma doença esporádica mas pode ocorrer no contexto de síndromes genéticas e em doentes com hiperparatiroidismo secundário. O seu diagnóstico é um desafio, tanto clínica como histologicamente devido à ausência de características que permitam distinguir precocemente doença benigna de maligna. O tratamento com melhor potencial curativo é a resseção cirúrgica em bloco do tumor primário, com margens livres de doença pelo que o seu sucesso depende da suspeição pré ou intra-operatória do carcinoma. O CP tem um curso clínico prolongado com múltiplas recorrências, a maioria das quais ocorrem localmente, pelo que os doentes devem ser monitorizados para o resto da vida. Dado o valor limitado das terapias adjuvantes, o tratamento recomendado nos casos de recorrência e metástases é sempre que possível a resseção cirúrgica.

**Palavras-chave:** *Carcinoma da Paratiróide; Hiperparatiroidismo Primário; Gene HRPT2/CDC73; Parafibromina; Paratiroidectomia.*

### ABSTRACT

Parathyroid carcinoma (PC) is a very rare endocrine tumor, accounting for less than 1% of cases of primary hyperparathyroidism (P-HPT). As in many other tumors, its etiology is unknown, however, mutations in gene *HRPT2/CDC73* have recently been found to play a key role in the pathogenesis of this neoplasm. PC is usually a sporadic disease but may occur in the context of genetic syndromes and is reported in patients with secondary hyperparathyroidism. Its diagnosis is a challenge, both clinically and histologically due to the absence of pathognomonic characteristics that allow early distinction between benign and malignant disease. The treatment with the best curative potential is the *en bloc* resection of the primary tumor with clear margins, so its success depends on the preoperative or intraoperative suspicion of carcinoma. PC has an extended clinical course with multiple recurrences, most of which occur locally, so patients should be monitored for the rest of their lives. Given the limited value of adjuvant therapies, the recommended treatment in cases of recurrence and metastasis is, a surgical resection, whenever possible.

**Keywords:** *Parathyroid Carcinoma; Primary Hyperparathyroidism; Gene HRPT2/CDC73; Parafibromin; Parathyroidectomy.*



## LISTA DE ABREVIATURAS

- CP** – Carcinoma da Paratiroide
- HPT-P** – Hiperparatiroidismo Primário
- PTH** – Hormona paratiroideia
- N-PTH** – N-terminal PTH form
- ADN** – Ácido desoxirribonucleico
- MEN 1** – Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 1
- MEN 2A** – Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 2A
- HPT-JT** – Hyperparathyroidism-jaw tumor
- miRNA** – micro ácido ribonucleico
- BAF** – Biópsia de agulha fina
- HCG** – Gonadotrofina coriônica humana
- WHO** – Organização Mundial de Saúde
- TNM** – tumor/node/metastasis classification

## INTRODUÇÃO

O carcinoma da paratiroide (CP) é um tumor endócrino extremamente raro e uma causa incomum de hiperparatiroidismo primário (HPT-P). A maioria dos carcinomas das paratiroides secreta hormona paratiroideia (PTH) e causa hipercalcemia, no entanto, uma pequena fração é não funcional. As manifestações clínicas resultam do aumento marcado dos níveis de PTH e da hipercalcemia consequente e não do crescimento da massa tumoral<sup>1</sup>. O fenótipo clínico é caracterizado pelos sinais e sintomas da hipercalcemia e da lesão de órgãos alvo, incluindo falência renal, doença óssea, arritmia cardíaca e disfunção neurocognitiva.

O diagnóstico de CP constitui um desafio tanto clínica como histologicamente dada a ausência de características patognomônicas que permitam distinguir precocemente malignidade de benignidade.

O elevado índice de suspeição clínica em casos de HPT-P grave é crucial para o correto diagnóstico deste tumor maligno e assim oferecer ao doente o melhor tratamento. O tratamento de eleição é a ressecção em bloco do tumor, dado que permite obter uma taxa de sobrevivência superior<sup>2,3</sup>.

O CP tem um percurso indolente mas muitas vezes progressivo com recorrências locais após tratamento cirúrgico e mais tarde metástases à distância.

A grande maioria dos casos de CP ocorre esporadicamente, no entanto, uma fração significativa (20%) pode apresentar mutações germinativas do gene HRPT2/CDC73<sup>2-4</sup>. Desta forma, devem ser realizados testes genéticos a todos os doentes com CP, dadas as implicações para os doentes afetados e para os seus familiares.

Esta revisão tem como objetivo abordar de forma sistemática o atual conhecimento sobre CP, sublinhando as suas correlações clinicopatológicas, assim como os recentes avanços no diagnóstico e tratamento deste tumor raro mas potencialmente devastador.

## MÉTODOS

A pesquisa dos artigos foi realizada na base de dados eletrónica PubMed. Os termos de pesquisa utilizados foram (parathyroid carcinoma OR parathyroid neoplasm OR parathyroid cancer OR parathyroid tumor) AND etiology AND diagnosis AND treatment. Foram considerados apenas artigos publicados nos últimos dez anos em inglês e português. Posto isto, foram identificados 831 artigos, dos quais 668 foram desde logo excluídos após leitura do título e 44 foram excluídos após leitura do abstract. Dos restantes artigos analisados, procedeu-se à inclusão de 45 por se tratarem dos artigos mais relevantes para a revisão em questão. Com o objetivo de complementar alguns aspetos relacionados com o diagnóstico e tratamento do carcinoma da paratiroide, foi necessário recorrer à pesquisa de artigos não abrangidos pela query inicial. Foram obtidos, assim, 5 artigos adicionais, perfazendo, no final, um total de 50 artigos incluídos.

## EPIDEMIOLOGIA

O carcinoma da paratiroide tem uma incidência inferior a 1% nos EUA e na Europa, representando de



acordo com o *National Cancer Database* desde 1985-1995, 0,005% de todos os tumores malignos<sup>2,5-7</sup>. No entanto, existem estudos que referem alguma variabilidade geográfica, nomeadamente no Japão com uma incidência superior a 5%. Esta variação expressiva de incidência relatada por estudos prévios pode ser devida a influências genéticas ou ambientais, à prática clínica local ou pode representar sobrediagnóstico<sup>8-10</sup>.

Ocorre com igual frequência em ambos os sexos, contudo, existem estudos que atribuem uma ligeira predominância ao sexo masculino, em contraste com o hiperparatiroidismo primário benigno que predomina no sexo feminino<sup>11-13</sup>.

Classicamente o CP é descrito como ocorrendo uma década mais cedo que o HPT-P benigno, no entanto, a maioria dos estudos não confirma este dado, com a idade média de diagnóstico descrita entre os 54 e os 56 anos<sup>2,6</sup>.

## ETIOLOGIA E PATOFISIOLOGIA

A etiologia do carcinoma da paratiroide é desconhecida, porém tal como outros tumores malignos, envolve uma provável interação de fatores ambientais e genéticos. A exposição a radiação especialmente durante a infância, aumenta o risco de doença paratiroideia benigna, assim como neoplasia tiroideia e paratiroideia, no entanto, se esta exposição constitui um fator etiológico para CP é controverso<sup>2,3,5-7,10,14,15</sup>. Têm sido também reportados casos de CP em pacientes com hiperparatiroidismo secundário associado a doença renal crónica avançada, contudo dada a escassez de casos, esta causalidade ainda não está claramente estabelecida<sup>3,6,10</sup>.

Um estudo retrospectivo recente realizado pela *Swedish Family-Cancer Database* verificou uma associação de CP em pacientes com história de carcinoma da tiroide e adenoma da paratiroide<sup>1,7</sup>. Apesar desta associação ter sido reportada, não foi proposta ainda qualquer explicação que a justifique<sup>7</sup>.

O CP é comumente uma doença esporádica, mas também pode ocorrer no contexto de síndromes genéticas. Estas síndromes incluem o Hiperparatiroidismo Familiar

Isolado, assim como a Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 1 (MEN 1) e a tipo 2A (MEN 2A). Os recentes avanços no conhecimento da genética do CP têm resultado essencialmente do estudo clínico e genético de doentes com síndrome de hiperparatiroidismo-tumor da mandíbula (HPT-JT)<sup>2</sup>. O HPT-JT é uma doença rara, autossómica dominante com penetrância incompleta e expressão variável, caracterizada por entre outras patologias, HPT-P (incluindo CP em 10-15% dos casos)<sup>1-3</sup>. O gene responsável por esta síndrome é o HRPT2 (também conhecido mais recentemente como CDC73), localizado no cromossoma 1q25-q32 que codifica a proteína nuclear denominada parafibromina, proteína com presumível papel supressor tumoral no tecido paratiroideu. O papel de supressor tumoral da parafibromina advém da observação de tumores da paratiroide com mutação do gene HRPT2/CDC73 frequentemente associados a perda de expressão da parafibromina. Mutações germinativas no gene CDC73 foram encontradas em cerca de 20% de casos com aparente CP esporádico. Isto implica que a análise genética do ADN para mutações germinativas no gene CDC73 seja recomendada a todos os doentes com CP, dado o seu potencial benefício para os familiares com posterior vigilância dos mesmos<sup>2,3</sup>. A análise imunohistoquímica dos tumores da paratiroide para a perda de expressão da parafibromina é, portanto, essencial para o diagnóstico histológico de CP.

Outras mutações somáticas têm sido associadas ao desenvolvimento de CP, com perda de expressão/função de genes supressores tumorais envolvidos na regulação do ciclo celular, tais como o Rb1, BRCA2, p53, CCND1 e APC<sup>2-4,7,16,17</sup>.

A expressão aberrante de miRNAs é descrita em vários estudos como desempenhando um papel importante na patogénese do CP<sup>1,4,18</sup>.

Recentemente, alterações nos genes mTOR, MLL2, CDKN2C, THRAP3, PIK3CA e EZH2 também têm sido reportadas no CP<sup>1,4</sup>. A sobreexpressão da proteína PGP9.5 (codificada pelo gene UCHL1), da galectina-3 e da TERT (*telomerase reverse transcriptase gene*) também têm sido descritas em alguns casos de CP<sup>6,13,14,19</sup>.



Zhao et al (2014), identificaram quatro genes cruciais no CP nomeadamente o VCAM1, CD24, HMOX1 e o KCNA3. Referem inclusive a possibilidade destes genes estarem envolvidos na invasão local, recorrência ou metastização do CP<sup>20</sup>.

## APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Na avaliação de um doente com HPT-P, um aspeto muito importante a considerar é diferenciar se estamos perante uma doença maligna ou benigna. Esta diferenciação clínica na grande maioria das vezes é difícil, dado que não existe qualquer característica específica que permita estabelecer inequivocamente o diagnóstico de malignidade. Como a maioria dos CP são tumores funcionantes, muitos sintomas clínicos são similares aos apresentados pelo HPT-P benigno.

A apresentação clínica do CP está usualmente relacionada com os sintomas causados pelo aumento marcado dos níveis de PTH e pela hipercalcemia consequente, e não pelo efeito de massa causado pela infiltração local ou pelas metástases à distância. Os sintomas sistémicos da hipercalcemia incluem fadiga, fraqueza muscular, perda ponderal, anorexia, vômitos, poliúria, polidipsia e depressão.

A presença concomitante de complicações renais (nefrocalcinose, nefrolitíase e insuficiência renal) e envolvimento ósseo (osteíte fibrosa cística, reabsorção subperiosteal, crânio com padrão em “sal e pimenta”) é altamente sugestivo de CP dado que no HPT-P benigno só aparece em casos com evolução prolongada. Outros sinais clínicos de HPT também podem ser observados na doença maligna, incluindo anemia, úlcera péptica e pancreatite. É importante salientar que uma pequena percentagem de doentes (2-7%) apresenta-se assintomática<sup>6,21</sup>.

Alguns pacientes podem apresentar-se com uma crise hipercalcémica, também denominada paratiroxicose. Trata-se de uma condição que coloca a vida do doente em risco e que é caracterizada por azotemia, oligúria e anúria, assim como manifestações neurológicas

nomeadamente fraqueza, sonolência e coma. Esta emergência está usualmente associada a hipercalcemia grave (> 16 mg/dl) e requer tratamento médico urgente. A crise hipercalcémica é reportada em 8-12% dos doentes com CP, contudo esta condição pode também ser causada por HPT-P benigno<sup>22</sup>.

Relativamente ao exame físico, uma massa palpável no pescoço é observada em 30-76% dos doentes com CP e é rara em condições benignas<sup>7,23,24</sup>. A presença de rouquidão pode ser um sinal de paralisia do nervo laríngeo recorrente devido a invasão local, altamente sugestivo de malignidade<sup>2,3,6</sup>.

## TESTES LABORATORIAS E ESTUDO IMAGIOLÓGICO

Nenhum achado laboratorial isolado é diagnóstico de CP, no entanto, existem alguns achados importantes que indiciam malignidade e devem ser incluídos no diagnóstico diferencial de um doente que apresenta HPT-P. Os pacientes com CP tipicamente apresentam níveis marcadamente elevados de cálcio (> 14-15 mg/dl) e PTH (3-10 vezes superior ao limite normal). Contrariamente, os pacientes com adenoma da paratiroide apresentam normalmente uma hipercalcemia leve e uma elevação leve a moderada de PTH.

A sobreprodução do fragmento N-PTH tem sido reconhecida nos doentes com CP, detetada pela medição do rácio de PTH de 3ª geração pela de 2ª geração. Em indivíduos saudáveis este rácio não é superior a 1, no entanto, nos doentes com CP este rácio pode estar invertido (>1). Vários estudos publicados demonstram que o rácio de PTH de 3ª geração pela de 2ª geração invertido é um marcador tumoral de CP com uma sensibilidade e especificidade diagnóstica de 83,3 e 100%, respetivamente<sup>1,2,25</sup>.

Outros achados laboratoriais, nomeadamente a HCG sérica e urinária (particularmente da isoforma hiperglicosilada) encontram-se anormalmente elevados em pacientes com CP comparativamente aos pacientes com adenoma<sup>1,3,21,22</sup>.





Em alguns doentes ocorre elevação da fosfatase alcalina, hipofosfatemia e acidose metabólica hiperclorêmica<sup>6,8</sup>.

O estudo imagiológico pré-operatório é frequentemente útil na localização do tumor, apesar de não permitir distinguir inequivocamente doença paratiroideia benigna de maligna. O estudo inicial deve incluir uma ecografia cervical e uma cintilografia das paratíroides com sestamibi-99mTc. Na ecografia, um tamanho superior a 3 cm, um padrão não homogêneo lobulado, uma hipoecogenicidade marcada, alterações degenerativas, calcificações e bordos mal definidos são características sugestivas de CP. A infiltração dos tecidos circundantes com aumento dos gânglios cervicais, uma vascularização suspeita e a presença de uma cápsula espessa são também fatores preditivos de malignidade<sup>1,2,6,21,22</sup>.

A biópsia por agulha fina (BAF) não é recomendada dado que a citologia obtida com esta técnica é largamente insuficiente para distinguir tumores benignos de malignos. Além disso, a BAF pode causar ruptura com disseminação do tumor e eventual paratiromatose ou recorrência, comprometendo a possibilidade de cura<sup>2,7,12,22</sup>. Contudo, a BAF pode ser útil no diagnóstico de recorrência ou metastatização do CP, sendo que nestes casos o risco de disseminação é menos preponderante dada a presumível progressão da doença<sup>7</sup>.

A cintilografia das paratíroides com sestamibi-99mTc é usada essencialmente para a localização do tumor, dado que não fornece informações quanto à natureza benigna ou maligna do tumor<sup>2,3,12,26</sup>. É importante o cirurgião estar alerta quanto à possibilidade de falsos positivos com o uso desta técnica devido à presença de nódulos tiroideus<sup>27</sup>.

Outras técnicas imagiológicas como a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM) são importantes na localização de recorrência ou metástases, que ocorrem com maior frequência nos pulmões, fígado e ossos<sup>2,12,28</sup>. A documentação de metástases à distância deve ser baseada na TC toraco-abdominal, na tomografia por emissão de positrão 18F-fluorodeoxiglicose e na RM óssea ou cintigrama ósseo a todo o esqueleto<sup>1,3</sup>.

## ACHADOS INTRA-OPERATÓRIOS

A identificação intra-operatória de uma massa grande, sólida, firme, de cor branca-acinzentada, aderindo e infiltrando as estruturas adjacentes é altamente sugestivo de CP<sup>6,21</sup>. No entanto, em algumas situações é difícil diferenciar carcinoma de adenoma que usualmente apresenta uma consistência mole, forma oval ou arredondada e cor castanha-avermelhada. O exame extemporâneo tem também valor limitado nesta distinção<sup>2</sup>.

Os locais mais comuns de invasão local são a glândula tireoide ipsilateral (89%), os músculos cervicais (71%), o nervo laríngeo recorrente ipsilateral (26%), o esófago (18%) e a traqueia (17%)<sup>6,22</sup>.

A maioria dos tumores são únicos e surgem de uma só glândula, contudo existem relatos de envolvimento multiglandular. As glândulas inferiores foram descritas como a localização mais comum<sup>29</sup>.

Dado que o CP pode coexistir com adenomas e hiperplasia ou afetar múltiplas glândulas (embora, extremamente raro), nos pacientes com suspeita de CP poderá ser considerada a exploração das 4 glândulas durante a cirurgia inicial<sup>30,31</sup>.

## DIAGNÓSTICO

A confirmação de carcinoma da paratiroide é histopatológica. As principais características de qualquer cancro assentam na presença de invasão local e metastatização. Contudo, estas características não são frequentemente encontradas na apresentação inicial do CP<sup>2</sup>. Têm sido propostos inúmeros critérios patológicos que auxiliem na distinção de lesão benigna de maligna, dado que nenhuma característica histopatológica é patognomónica de CP.

*Schantz e Castleman*, em 1973, estabeleceram um critério para o diagnóstico microscópico de CP: presença de atividade mitótica, parênquima trabeculado incluindo bandas fibrosas espessas e invasão capsular ou vascular. Nenhuma destas características é sensível ou específica o suficiente para confirmar ou refutar o



diagnóstico, dado que algumas também são encontradas nas lesões benignas.

Mais recentemente, a WHO definiu os seguintes critérios histopatológicos para o diagnóstico de CP: a presença de um critério *minor* como invasão capsular e dos tecidos moles ou um critério *major* como invasão vascular com ou sem invasão dos órgãos, ou presença de metástases locais/à distância<sup>2</sup>. Dado que na prática é pouco comum encontrar invasão capsular e vascular, é importante ter em consideração o espectro clínico global ao invés de cada uma destas características individualmente.

Dada a dificuldade na distinção de tumor paratiroide benigno de maligno baseado apenas nos critérios morfológicos, tem sido desenvolvidos outros métodos como a imunohistoquímica e a análise de ADN para auxiliar o diagnóstico. A forte associação demonstrada entre a inativação do gene HRPT2/CDC73 e o CP, torna a parafibromina o marcador tumoral mais promissor.

A combinação de diferentes marcadores, nomeadamente a perda de expressão da parafibromina juntamente com a expressão de Rb e sobreexpressão da galectina-3 e o índice de marcação Ki-67 pode ser relevante na diferenciação de CP de adenoma atípico e outras lesões não malignas<sup>2,5,6,12</sup>. O adenoma atípico é uma entidade controversa, dado que apresenta algumas características dos carcinomas (aderência às estruturas adjacentes, atividade mitótica, fibrose, crescimento trabecular e células tumorais dentro da cápsula) embora não apresente evidência clara de invasão capsular, vascular ou do espaço perineural<sup>3,10</sup>.

## CARCINOMA DA PARATIROIDE NÃO FUNCIONANTE

O CP não funcionante é extremamente raro, representando menos de 10% dos casos<sup>4,7</sup>.

Os pacientes apresentam níveis normais de cálcio e PTH e não apresentam sintomas de hipercalcemia e portanto, o CP não funcionante é usualmente clinicamente silencioso até se apresentar com doença

avançada. Aproximadamente 80% dos doentes apresentam uma massa no pescoço e outros achados como disfagia, rouquidão ou paralisia das cordas vocais e dispneia<sup>6</sup>.

A imunohistoquímica do tumor demonstra a presença de PTH e ausência de tiroglobulina, fator de transcrição da tiroide 1 e calcitonina que ajudam a corroborar o diagnóstico.

## CLASSIFICAÇÃO

Atualmente não existe um sistema de classificação universalmente aceite, dada a raridade deste tumor *Shaha et al* e *Talat et al* propuseram sistemas de classificação e estadio, contudo o seu uso ainda não é consensual.

O sistema de *Shaha et al* é baseado no tamanho do tumor, na extensão da invasão local, na presença de gânglios linfáticos e de metástases à distância<sup>2,21</sup>.

O sistema de classificação proposto por *Talat and Schulte* acrescenta à classificação a divisão do tumor em baixo e alto risco. Na recente classificação publicada por este mesmo grupo de investigadores, os tumores de baixo risco (definidos pela invasão capsular ou dos tecidos moles circundantes) correspondem à classe I, enquanto os tumores de alto risco são subdivididos em invasão vascular apenas (classe II), metastização ganglionar ou invasão de órgão (classe III) e metástases à distância (classe IV). Existe uma diferença na sobrevivência global estatisticamente significativa entre as diferentes classes (98, 6%, 72%, 71,4%, 40% respetivamente), o que confirma a validade deste sistema de classificação no CP<sup>2,21</sup>.

## TRATAMENTO

### 1.1. Tratamento cirúrgico

O tratamento de eleição é a ressecção cirúrgica completa, a única técnica que é potencialmente curativa. O principal objetivo da cirurgia é remover todo o tumor,



de forma a prevenir a recorrência local e eliminar o risco de metástases à distância decorrente da persistência local da doença. O sucesso da ressecção cirúrgica depende da suspeição pré-operatória ou do reconhecimento intra-operatório do carcinoma, sendo fundamental a experiência do cirurgião<sup>7</sup>.

O tratamento cirúrgico está indicado em duas situações: sempre que exequível no momento do diagnóstico de HPT, quando ainda tem potencial curativo e nos casos de doença recorrente ou metastática.

A completa ressecção em bloco com eventual hemitiroidectomia e linfadenectomia centrocervical ipsilateral deve representar a abordagem oncológica mínima em todos os doentes com suspeita de CP<sup>1,2,25</sup>. Durante a abordagem cirúrgica é importante obter margens livres de doença e evitar a rutura da cápsula, prevenindo assim a disseminação do tumor e recorrência local. Caso o nervo laríngeo recorrente esteja envolvido por tumor, este deve ser sacrificado sobretudo se não estiver funcional<sup>2,7</sup>. Alguns investigadores recomendam uma ressecção cirúrgica mais extensa, no entanto, dada a elevada morbidade desta abordagem associada à inexistência de estudos que comprovem o benefício para a sobrevivência do doente, esta abordagem não é usualmente recomendada<sup>2</sup>.

O envolvimento dos gânglios cervicais está presente em 15-30% dos doentes aquando da apresentação<sup>2,12</sup>. A disseção ganglionar cervical ipsilateral está indicada se houver indícios de envolvimento ganglionar no período pré e intra-operatório. O esvaziamento profilático do pescoço não está indicado em doentes sem evidência de metastização, dado que não apresenta benefícios para o *outcome* do doente, além do risco de complicações cirúrgicas que pode acarretar<sup>2,32</sup>.

Os principais determinantes do *outcome* do doente são as características do tumor e a abordagem cirúrgica. Os carcinomas diagnosticados antes ou durante a cirurgia e que beneficiaram da completa ressecção em bloco têm uma taxa de recorrência de 33%, enquanto os que são diagnosticados após a cirurgia inicial, e cuja abordagem consistiu apenas na excisão local, apresentam uma taxa de recorrência superior a 50%<sup>2</sup>.

Muitos centros hospitalares usam a medição intra-operatória de PTH imediatamente antes e 5-15 minutos após a ressecção cirúrgica, que é um método extremamente útil para avaliar a completa ressecção de tecido paratiroideu hiperfuncionante. Caso ocorra diminuição significativa dos níveis de PTH, indica que grande parte do tumor foi ressecado. Se os níveis de PTH pós-operatórios não diminuírem para os valores normais e o doente se mantiver hipercalcémico, deve suspeitar-se de ressecção incompleta do tumor. Assim sendo, devem ser realizados estudos para localização da doença e equacionada uma reintervenção caso haja concordância de um exame topográfico e de um funcional.

As complicações que podem ocorrer após a cirurgia incluem a lesão do nervo laríngeo recorrente, do esófago ou da traqueia, hematoma cervical, infeção cirúrgica e complicações metabólicas como hipocalcemia e hiperfosfatemia. Normalmente a hipocalcemia é transitória, no entanto, em alguns casos é grave e prolongada, apesar dos níveis normais/elevados de PTH. Este fenómeno ocorre em 13-30% dos doentes e denomina-se síndrome do osso faminto. Requer tratamento intensivo com cálcio, vitamina D e magnésio<sup>7,33,34</sup>.

## 1.2. Radioterapia

Acredita-se que o CP não é radiosensível e não há evidência da eficácia da radioterapia como terapêutica primária na doença local ou metastática. Contudo, alguns estudos têm sugerido que a radioterapia adjuvante após tratamento cirúrgico pode diminuir a recorrência local e aumentar o intervalo de tempo livre de doença<sup>2,4,6,9,22,25,28</sup>. Diversos autores recomendam radioterapia adjuvante com 40 a 70 Gy<sup>2,7,22</sup>. Estes resultados de radioterapia pós-operatória devem ser interpretados com precaução, dado que os estudos são retrospectivos e com um número muito pequeno de doentes.





### 1.3. Outras modalidades

Nos casos de doença metastática com lesões disseminadas e irressecáveis, têm sido utilizados métodos alternativos como a ablação por radiofrequência no tratamento de metástases pulmonares. A combinação de ablação por radiofrequência e embolização arterial transcater tem sido igualmente usada no tratamento de múltiplas lesões metastáticas no fígado<sup>2,6,7,35</sup>.

A injeção percutânea de etanol guiada por ecografia dentro do tecido paratiroideu pode reduzir diretamente os níveis de PTH e melhorar a hipercalemia intratável. Esta terapia aparenta ter poucos efeitos laterais e pode ser usada para atingir os resultados terapêuticos desejáveis. No entanto, deve ser reservada apenas para casos paliativos dado a potencial disseminação do tumor pelo uso da agulha e também devido às complicações associadas à toxicidade de grandes volumes de etanol, assim como às lesões de nervos e de tecidos locais<sup>6,7</sup>.

Não existe evidência suportando a eficácia da quimioterapia no CP. Alguns estudos atribuem alguns benefícios (contudo, não em termos de sobrevida) ao uso de dacarbazina isolada ou combinada com flurouracil e ciclofosfamida em doentes com doença metastática<sup>2,25,28</sup>.

### 1.4. Tratamento Médico

A hipercalemia grave é a principal causa de morbidade e mortalidade dos doentes com CP. O tratamento médico é essencial nos casos de doença local irressecável ou disseminada, nas crises hipercalemicas e nos pacientes que aguardam tratamento cirúrgico. O tratamento da hipercalemia aguda inclui a rehidratação intravenosa com solução salina e uso de diuréticos de ansa como a furosemida para aumentar a excreção de cálcio. No entanto, o uso de diuréticos em altas doses deve ser feito com precaução dado poder despoletar alterações eletrolíticas graves e causar depleção de volume<sup>36,37</sup>. A ingestão de cálcio deve ser minimizada, assim como fármacos que diminuem a excreção de cálcio como os diuréticos tiazídicos. Também podem

ser usados fármacos que diminuem a reabsorção óssea (ou seja, diminuem os níveis séricos de cálcio) como os bisfosfonatos, os calcimiméticos e a calcitonina.

Os bisfosfonatos são inibidores da reabsorção óssea mediada pelos osteoclastos, com ação importante na redução do cálcio sérico em doentes com CP. Fármacos potentes como o pamidronato e o zolendronato podem ser administrados intravenosamente, no entanto, o controlo da hipercalemia é apenas temporário (dias a vários meses)<sup>2,22</sup>. Os estudos referem que o zolendronato é superior ao pamidronato no que diz respeito às taxas de resposta, ao tempo de normalização do cálcio e à duração da resposta. Desta forma, muitos investigadores consideram o zolendronato o bisfosfonato de eleição<sup>31,36-39</sup>. Relativamente às desvantagens dos bisfosfonatos, estas incluem a toxicidade renal (pode ser minimizada com o ajuste da dose) e o risco de osteonecrose da mandíbula, especialmente em pacientes que recebem múltiplas doses e com má dentição. A monitorização da função renal é recomendada nos pacientes que realizam tratamento prolongado com estes fármacos<sup>31,36-38</sup>. Antes de se administrarem bisfosfonatos devem ser medidos os níveis séricos de PTH, visto que os podem alterar e fornecer resultados imprecisos<sup>40</sup>.

Os calcimiméticos (cinacalcet) são moduladores alostéricos dos recetores sensitivos do cálcio, com efeitos demonstrados na redução dos níveis de calcemia. Os pacientes toleram doses totais diárias até 360 mg, sendo que os efeitos laterais mais comuns são as náuseas e vômitos.

O denosumab é um anticorpo monoclonal que se une ao ligando do recetor ativador do fator kB (RANKL) e cuja utilização tem demonstrado resultados promissores no tratamento da hipercalemia grave em casos de doença metastática. No entanto, são necessários mais estudos antes de serem amplamente recomendados a doentes com hipercalemia<sup>2,37,38,41,42</sup>.

Outros fármacos como a mitramicina, a plicamicina e o nitrato de gálio oferecem vários benefícios, ainda que transitórios, no tratamento da hipercalemia grave. Contudo, o seu uso é limitado dada a toxicidade que apresentam, principalmente renal<sup>4,5,22,38</sup>.



A calcitonina, o octreotideo e os corticoides também podem ser administrados, mas o benefício é apenas temporário<sup>31</sup>. A calcitonina pode ter um efeito sinérgico quando utilizada com os corticoides, contudo existem estudos que reportam anafilaxia e taquiflaxia associada ao uso de calcitonina<sup>7,21,38</sup>.

Mais recentemente, surgiu a imunoterapia como modalidade de tratamento promissora no CP. Apesar dos resultados auspiciosos em termos de sobrevivência e qualidade de vida e dos poucos efeitos laterais apresentados quando usada como terapia adjuvante, mais estudos são necessários para aprovar esta modalidade de tratamento<sup>2,4,7,25,43</sup>.

## RECORRÊNCIA

O carcinoma da paratiroide usualmente recorre 2 a 5 anos após a cirurgia inicial. As taxas de recorrência local aos 5 anos variam entre 33 e 82% e devem-se em grande parte à ressecção incompleta do tumor<sup>2,22</sup>.

O CP apresenta um crescimento lento com recorrência principalmente local, no entanto, pode metastizar via linfática ou hematogênea<sup>44,45</sup>. Os locais mais comuns de metástases são os pulmões (40%), os gânglios linfáticos (30%), o fígado (10%) e os ossos<sup>2,22,34,45-47</sup>. As metástases ganglionares estão presentes em 3-19% dos doentes quando da cirurgia inicial e as metástases à distância estão presentes em 3-4%<sup>6</sup>.

A recorrência quando presente manifesta-se por um aumento lento dos níveis de PTH e de cálcio sérico. Para a localização das metástases podem ser usadas as mesmas técnicas de imagem utilizadas quando do diagnóstico inicial. A ecografia é útil na localização de metástases ganglionares no pescoço. A cintilografia com sestamibi-99mTc pode localizar metástases locais e à distância. Caso seja equacionada uma intervenção cirúrgica deve ser realizada uma TC ou uma RM. O tratamento cirúrgico para ressecção das metástases demonstra ser efetivo na redução dos níveis de PTH e de cálcio, promovendo um alívio sintomático e uma eventual normalização bioquímica, razão pela qual está recomendado sempre que possível. Os estudos

demonstram que a ressecção das metástases aumenta a sobrevivência dos doentes, dado que a mortalidade no caso de CP avançado deve-se essencialmente à hipercalcemia grave<sup>11</sup>. No entanto, é importante salientar que embora a ressecção das metástases seja efetiva no alívio dos sintomas, raramente é curativa<sup>2,46</sup>. Nos pacientes com repetidas recorrências, o tratamento cirúrgico pode ser combinado com outras modalidades terapêuticas, nomeadamente a embolização e a ablação por radiofrequência.

## PROGNÓSTICO

O prognóstico do CP é variável, dependendo do diagnóstico precoce e do sucesso da cirurgia inicial. Os estudos indicam que as taxas de sobrevivência a 5 e 10 anos são respetivamente cerca de 85% e 49%<sup>3,7,48</sup>. Após um seguimento médio de 6 anos, cerca de dois terços dos doentes experimentam recorrência da doença, enquanto um terço acaba por morrer da progressão do tumor ou da hipercalcemia refratária<sup>3</sup>.

Os fatores de pior prognóstico incluem as características clínicas, a abordagem cirúrgica, a invasão vascular e o estadiamento TNM<sup>3</sup>. Outros fatores independentes de prognóstico têm sido reportados com vários graus de impacto negativo na sobrevivência incluindo a idade jovem, o género masculino, a presença de metástases à distância, o tempo da primeira recorrência, os níveis elevados de cálcio quando da recorrência, o número de recidivas, a ressecção incompleta e a presença de aneuploidia no tumor<sup>3,7,49</sup>. Diversos estudos referem que o tamanho da neoplasia não tem impacto no prognóstico e que os gânglios linfáticos apresentam um impacto questionável<sup>7,22,25,28</sup>.

Os CP com perda de expressão da parafibromina, comparativamente àqueles com a expressão da parafibromina intacta, revelam maior risco de recorrência e diminuição da taxa de sobrevivência a 5 e 10 anos de 59% e 23% respetivamente. No contexto destes achados, alguns autores recomendam a avaliação do marcador da parafibromina em todos os casos de CP confirmado patologicamente<sup>2,4</sup>.



Relativamente ao prognóstico dos CP não funcionantes, alguns estudos referem ser pior dado que a invasão local e as metástases à distância são mais frequentes aquando do diagnóstico<sup>6</sup>.

## FOLLOW-UP

Devido ao fato de os doentes com CP apresentarem um risco relativamente elevado de recorrência durante um período de tempo prolongado, devem ser monitorizados para o resto da vida, usando os níveis séricos de cálcio e PTH<sup>5,7,49</sup>.

Os CP de baixo risco, apesar de o risco de recidiva ser menor, devem ter um *follow-up* escrupuloso com doseamentos bianuais de PTH e cálcio corrigido para a albumina durante 5 anos, e posteriormente anualmente. Os pacientes com alto risco de doença requerem uma vigilância mais apertada, de 3 em 3 meses durante os primeiros 10 anos. Posteriormente devem ser seguidos de 6 em 6 meses, para permitir uma deteção precoce de recorrência local ou à distância. O doseamento bioquímico isolado é suficiente nestes doentes<sup>25,50</sup>.

Os doentes com CP não funcionante necessitam de um *follow-up* intensivo usando estudos de imagem (incluindo cintigrama, ecografia, TC e RM) a intervalos determinados pela sua resseção (R0 ou R1) e pelo atingimento ganglionar. A monitorização do rácio de PTH também pode ser útil na deteção precoce de recorrência neste grupo de doentes<sup>25</sup>.

## CONCLUSÃO

O carcinoma da paratiroide é um tumor endócrino maligno extremamente raro, apresentando-se usualmente com sinais clínicos de hipercalcemia grave, contudo frequentemente aparenta tratar-se de uma lesão benigna.

O tratamento cirúrgico num estadio precoce da doença é um fator importante para o *outcome* do doente. Por esta razão, tanto a suspeição pré-cirúrgica como o reconhecimento intra-operatório do carcinoma são fundamentais. A completa resseção em bloco com eventual hemitiroidectomia e linfadenectomia centrocervical ipsilateral deve representar a abordagem oncológica mínima em todos os doentes com suspeita de CP, aumentando significativamente a sobrevivência livre de doença. Não existe evidência de efetividade da radio e da quimioterapia como terapêutica primária, no entanto, alguns estudos referem a sua utilidade em determinados doentes<sup>2</sup>.

O CP está tipicamente associado a um curso clínico prolongado com múltiplas recorrências, a maioria das quais localmente. No caso de doença metastática e quando a cirurgia não está indicada, múltiplas terapêuticas como os bisfosfonatos, os agentes anti-reabsortivos recentes, os calcimiméticos, a ablação por radiofrequência e a imunoterapia são importantes no controlo da hipercalcemia grave.

Atualmente não estão disponíveis recomendações para orientação dos doentes com carcinoma da paratiroide, sendo necessários estudos multicêntricos para melhorar o conhecimento e tratamento deste tumor.

## BIBLIOGRAFIA

1. Cetani F, Pardi E, Marcocci C. Update on parathyroid carcinoma. *Journal of endocrinological investigation*. 2016;39(6):595-606.
2. Betae D, Potorac I, Beckers A. Parathyroid carcinoma: Challenges in diagnosis and treatment. *Annales d'endocrinologie*. 2015;76(2):169-77.
3. Do Cao C, Aubert S, Trinel C, Odou MF, Bayaram M, Patey M. Parathyroid carcinoma: Diagnostic criteria, classification, evaluation. *Annales d'endocrinologie*. 2015;76(2):165-8.
4. Duan K, Mete O. Parathyroid Carcinoma: Diagnosis and Clinical Implications. *Turk patoloji dergisi*. 2015;31 Suppl 1:80-97.
5. Alperstein A, Bhayani R. Parathyroid carcinoma, a rare cause of primary hyperparathyroidism. *BMJ case reports*. 2014;2014.
6. Sharretts JM, Kebebew E, Simonds WF. Parathyroid cancer. *Seminars in oncology*. 2010;37(6):580-90.
7. Wei CH, Harari A. Parathyroid carcinoma: update and guidelines for management. *Current treatment options in oncology*. 2012;13(1):11-23.



8. Kassahun WT, Jonas S. Focus on parathyroid carcinoma. *International journal of surgery*. 2011;9(1):13-9.
9. Selvan B, Paul MJ, Seshadri MS, Thomas N, Paul T, Abraham D, et al. High index of clinical suspicion with optimal surgical techniques and adjuvant radiotherapy is critical to reduce locoregional disease progression in parathyroid carcinoma. *American journal of clinical oncology*. 2013;36(1):64-9.
10. DeLellis RA. Parathyroid tumors and related disorders. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc.* 2011;24 Suppl 2:S78-93.
11. Kasaian K, Wiseman SM, Thiessen N, Mungall KL, Corbett RD, Qian JQ, et al. Complete genomic landscape of a recurring sporadic parathyroid carcinoma. *The Journal of pathology*. 2013;230(3):249-60.
12. Diaconescu MR, Glod M, Costea I, Grigorovici M, Diaconescu S. Clinicopathological phenotype of parathyroid carcinoma: therapeutic and prognostic aftermaths. *Chirurgia*. 2015;110(1):66-71.
13. Duan K, Gomez Hernandez K, Mete O. Clinicopathological correlates of hyperparathyroidism. *Journal of clinical pathology*. 2015;68(10):771-87.
14. Adam MA, Untch BR, Olson JA, Jr. Parathyroid carcinoma: current understanding and new insights into gene expression and intraoperative parathyroid hormone kinetics. *The oncologist*. 2010;15(1):61-72.
15. Rafferty A, England J. Current management of parathyroid tumours. *British journal of hospital medicine*. 2013;74(1):24-9.
16. Svedlund J, Auren M, Sundstrom M, Dralle H, Akerstrom G, Bjorklund P, et al. Aberrant WNT/beta-catenin signaling in parathyroid carcinoma. *Molecular cancer*. 2010;9:294.
17. Barazeghi E, Gill AJ, Sidhu S, Norlen O, Dina R, Palazzo FF, et al. 5-Hydroxymethylcytosine discriminates between parathyroid adenoma and carcinoma. *Clinical epigenetics*. 2016;8:31.
18. Kentwell J, Gundara JS, Sidhu SB. Noncoding RNAs in endocrine malignancy. *The oncologist*. 2014;19(5):483-91.
19. Kumari N, Chaudhary N, Pradhan R, Agarwal A, Krishnani N. Role of Histological Criteria and Immunohistochemical Markers in Predicting Risk of Malignancy in Parathyroid Neoplasms. *Endocrine pathology*. 2016;27(2):87-96.
20. Zhao J, Hu Y, Liao Q, Niu Z, Xing X, Xia W, et al. Gene identification of potential malignant parathyroid tumors phenotype in Chinese population. *Endocrine journal*. 2014;61(6):597-605.
21. Al-Kurd A, Mekel M, Mazeh H. Parathyroid carcinoma. *Surgical oncology*. 2014;23(2):107-14.
22. Mohebbati A, Shaha A, Shah J. Parathyroid carcinoma: challenges in diagnosis and treatment. *Hematology/oncology clinics of North America*. 2012;26(6):1221-38.
23. Butt WT, Azim A, Abbas A, Gauhar TM, Afzal A, Azim KM. Parathyroid carcinoma. *Journal of the College of Physicians and Surgeons-Pakistan : JCPSP*. 2012;22(9):588-90.
24. Oh MY, Oh SB, Seoung HG, Kim JH, Kim SS, Kim BH, et al. Concurrent parathyroid carcinoma and hyperplasia in hyperparathyroidism. *The Korean journal of internal medicine*. 2012;27(3):356-9.
25. Schulte KM, Talat N. Diagnosis and management of parathyroid cancer. *Nature reviews Endocrinology*. 2012;8(10):612-22.
26. Hughes DT, Sorensen MJ, Miller BS, Cohen MS, Gauger PG. The biochemical severity of primary hyperparathyroidism correlates with the localization accuracy of sestamibi and surgeon-performed ultrasound. *Journal of the American College of Surgeons*. 2014;219(5):1010-9.
27. Whitcroft KL, Sharma A. Sestamibi scintigraphy for parathyroid localisation: a reminder of the dangers of false positives. *BMJ case reports*. 2014;2014.
28. Dytz MG, Souza RG, Lazaro AP, Goncalves MD, Vidal AP, dos Santos Teixeira Pde F, et al. Parathyroid carcinoma and oxyphil parathyroid adenoma: an uncommon case of misinterpretation in clinical practice. *Endocrine journal*. 2013;60(4):423-9.
29. Givi B, Shah JP. Parathyroid carcinoma. *Clinical oncology*. 2010;22(6):498-507.
30. Lang B, Lo CY. Parathyroid cancer. *Surgical oncology clinics of North America*. 2006;15(3):573-84.
31. Lumachi F, Basso SM, Basso U. Parathyroid cancer: etiology, clinical presentation and treatment. *Anticancer research*. 2006;26(6C):4803-7.
32. Enomoto K, Uchino S, Ito A, Watanabe S, Shibuya H, Enomoto Y, et al. The surgical strategy and the molecular analysis of patients with parathyroid cancer. *World journal of surgery*. 2010;34(11):2604-10.
33. Crea N, Pata G, Casella C, Cappelli C, Salerni B. Predictive factors for postoperative severe hypocalcaemia after parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *The American surgeon*. 2012;78(3):352-8.
34. Ohe MN, Santos RO, Hojaj F, Neves MC, Kunii IS, Orlandi D, et al. Parathyroid carcinoma and hungry bone syndrome. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia*. 2013;57(1):79-86.
35. Artinyan A, Guzman E, Maghami E, Al-Sayed M, D'Apuzzo M, Wagman L, et al. Metastatic parathyroid carcinoma to the liver treated with radiofrequency ablation and transcatheter arterial embolization. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(24):4039-41.
36. Clines GA. Mechanisms and treatment of hypercalcemia of malignancy. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*. 2011;18(6):339-46.
37. Minisola S, Pepe J, Piemonte S, Cipriani C. The diagnosis and management of hypercalcaemia. *Bmj*. 2015;350:h2723.
38. Reagan P, Pani A, Rosner MH. Approach to diagnosis and treatment of hypercalcemia in a patient with malignancy. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2014;63(1):141-7.
39. Legrand SB. Modern management of malignant hypercalcemia. *The American journal of hospice & palliative care*. 2011;28(7):515-7.
40. Crowley R, Gittos N. How to approach hypercalcaemia. *Clinical medicine*. 2013;13(3):287-90.
41. Bowyer SE, White AM, Ransom DT, Davidson JA. Resistant hypercalcaemia in metastatic parathyroid carcinoma. *The Medical journal of Australia*. 2013;198(10):559-61.



42. Vellanki P, Lange K, Elaraj D, Kopp PA, El Muayed M. Denosumab for management of parathyroid carcinoma-mediated hypercalcemia. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2014;99(2):387-90.
43. Horie I, Ando T, Inokuchi N, Mihara Y, Miura S, Imaizumi M, et al. First Japanese patient treated with parathyroid hormone peptide immunization for refractory hypercalcemia caused by metastatic parathyroid carcinoma. *Endocrine journal*. 2010;57(4):287-92.
44. Barker HS, Podoll MB, Parker JR, Parker JC, Jr., Crim J, Yang X. Parathyroid carcinoma with intracranial metastasis at diagnosis in a patient with uncontrolled hypercalcemia. *Annals of clinical and laboratory science*. 2014;44(4):484-8.
45. O'Neill CJ, Chan C, Symons J, Learoyd DL, Sidhu SB, Delbridge LW, et al. Parathyroid carcinoma encountered after minimally invasive focused parathyroidectomy may not require further radical surgery. *World journal of surgery*. 2011;35(1):147-53.
46. McClenaghan F, Qureshi YA. Parathyroid cancer. *Gland surgery*. 2015;4(4):329-38.
47. Mori H, Okada Y, Arai T, Tanaka Y. Case of parathyroid carcinoma with a highly aggressive clinical course. *Journal of UOEH*. 2014;36(4):243-9.
48. Tan GC, Shiran MS, Swaminathan M, Phang KS, Rohaizak M. Large retrosternal parathyroid carcinoma with primary hyperparathyroidism. *Asian journal of surgery / Asian Surgical Association*. 2007;30(4):286-9.
49. Dudley WC, Bodenner D, Stack BC, Jr. Parathyroid carcinoma. *Otolaryngologic clinics of North America*. 2010;43(2):441-53, xi.
50. Wang O, Wang C, Nie M, Cui Q, Guan H, Jiang Y, et al. Novel HRPT2/CDC73 gene mutations and loss of expression of parafibromin in Chinese patients with clinically sporadic parathyroid carcinomas. *PloS one*. 2012;7(9):e45567.

*Correspondência:*

ANA LUÍSA CASTRO BARBOSA  
e-mail: anabarbosa.med@gmail.com

*Data de recepção do artigo:*

14/03/2017

*Data de aceitação do artigo:*

06/07/2018





# O Consentimento Informado em Cirurgia

## Informed Consent in Surgery

*Carlos M. Costa Almeida*

Director de Serviço de Cirurgia do CHUC-Hospital Geral (Covões), Professor da Faculdade de Medicina de Coimbra

Pode-se dizer que foi Hipócrates quem tornou a medicina numa profissão como hoje a entendemos, e que a Escola Hipocrática de Medicina criou as regras da relação médico-doente que perduraram durante 23 séculos, e que só muito recentemente sofreram alguma modificação. Na sua sequência, a prática médica baseia-se nos princípios da beneficência e da não-maleficência, e, nesse sentido, logo no Juramento de Hipócrates se afirma que o médico deve tratar os doentes e se deve abster de lhes fazer mal, afirmando o mesmo autor, noutra obra, que a função principal do médico para com o doente “é fazer-lhe bem e não lhe fazer mal”. Será curioso notar que a expressão em latim *primum non nocere* (em primeiro lugar não causar dano), que traduz exactamente isso, dando primazia ao não fazer mal, não foi usada por aquele médico grego mas sim criada muito tempo depois, alegadamente por Thomas Sydenham, no século XVII, quando o latim era a língua intelectual, acabando por ficar registada como uma parte fulcral do que se pretende transmitir com aquele Juramento. Com um significado muito amplo em medicina e em cirurgia, aquela frase constitui em si mesma um axioma absolutamente central em farmacologia clínica, lembrando todas as interações e efeitos secundários dos medicamentos, embora cada vez mais se possam encontrar situações clínicas em que a sua acuidade pode ser discutível.

Na época de Hipócrates, e durante séculos a seguir, a relação médico-doente assentava num verdadeiro paternalismo médico, devendo este comportar-se para

com o doente como um pai para um filho. Tudo o que fizesse era para bem dele, mesmo que eventualmente não parecesse. Nesta óptica, o médico tinha o dever de proteger esse filho, fazendo-lhe o bem e poupando-o ao mal, prescrevendo o tratamento adequado, e responsabilizando-se por isso. Quanto ao doente, restava-lhe o papel de fazer o que lhe era dito por quem sabia e queria o seu bem – tal como os filhos em relação aos pais. A preocupação e a responsabilidade pelo que acontecesse ao doente eram apenas e totalmente do médico. Em textos atribuídos a Hipócrates, recomendava-se mesmo que o médico escondesse tudo o que pudesse do doente, para não o preocupar e para lhe dar descanso de espírito, desviando a sua atenção daquilo que lhe estava a fazer e das complicações possíveis, omitindo até o diagnóstico que lhe reservava.

Embora haja quem afirme que o exercício da medicina não terá sido tão autoritário como algumas passagens hipocráticas fazem crer (a não ser, porventura, na Idade Média, quando a prática clínica esteve confiada aos monges, habituados a uma organização severa e ao dogma nas próprias relações humanas), o facto é que ninguém contesta que só muito recentemente se estabeleceu a necessidade de obter um consentimento informado e prévio, como forma de respeito por um verdadeiro e próprio direito do paciente a saber e consentir. Numa perspectiva actual, os valores pessoais do doente, enquanto sujeito inserido numa determinada cultura que lhe é própria, merecem a devida atenção, em respeito pelo seu direito à autodeterminação. E esse



respeito veio alterar a sua postura no seio da relação clínica, passando de uma completa dependência para uma participação activa. O respeito pela dignidade da pessoa humana significa, acima de tudo, a promoção da sua capacidade para pensar, decidir e agir, o que implica e pressupõe um conhecimento esclarecido do diagnóstico, dos riscos e passos do tratamento ou intervenção (sem prejuízo do privilégio terapêutico, que adiante se refere), assim como eventuais alternativas terapêuticas. Em última instância, a decisão sempre é do paciente, que exprimirá a sua vontade, aceitando ou não a estratégia terapêutica proposta, até ao momento da sua execução.

A doutrina do *consentimento informado, livre e esclarecido* é relativamente nova na medicina. Atribuiu-se-lhe o início nos Estados Unidos da América, em 1928, quando um Tribunal deliberou: “...todos os seres humanos maiores de idade e com saúde mental (competentes) têm o direito a determinar o que deverá ser feito com o próprio corpo; e um cirurgião que realize uma operação sem o consentimento do paciente comete uma violação, estando por isso sujeito à exigência de responsabilidade”. No rescaldo de experimentações humanas degradantes e criminosas realizadas durante a Segunda Guerra Mundial, surgem o Código de Nuremberga, em 1947, e a Declaração Universal dos Direitos do Homem, em 1948, onde se refere a necessidade de consentimento voluntário após informação correcta que permita decidir. A Declaração de Helsínquia, sobre investigação com humanos, redigida pela Associação Médica Mundial em 1964, fala de consentimento informado, e, de acordo com a Declaração de Lisboa, pela mesma Associação, em 1981, “o paciente tem o direito de consentir ou recusar tratamento na base de esclarecimento adequado.” A importância de uma participação activa do paciente na relação clínica, no âmbito da necessidade da sua livre vontade para qualquer intervenção médica, foi registada na Recomendação proposta pelo Grupo de Trabalho da Região Europeia da Organização Mundial de Saúde (O.M.S.), em 1985. E também na Convenção de Bioética do Conselho da Europa (1996) se afirmou claramente que “uma intervenção no campo da saúde

só deverá ser efectuada após a pessoa o permitir, dando para tal o seu consentimento livre e informado.” Do ponto de vista judicial, o Código Penal português prevê o crime de *intervenções e tratamentos médico-cirúrgicos arbitrários*, ou seja, sem o consentimento informado e esclarecido do paciente, fundando-se este no direito à integridade física e moral do indivíduo.

O consentimento insere-se na moderna relação médico-doente, em que o segundo deixa de seguir cegamente o primeiro, antes passa a ter o direito de partilhar das suas decisões no que lhe dizem respeito. Poder-se-ia considerar que isso vem aliviar a pressão sobre o médico, ao não decidir só por si, mas a verdade é que a responsabilidade técnica continua a ser sua: o doente apenas consente. Pode exercer uma preferência, mas sobre o que lhe é sugerido pelo médico, este de acordo com o que sabe, a sua experiência e o que a evidência médica do momento mostra que é bom. Pretende-se que o paciente, para poder escolher, seja perfeitamente esclarecido sobre o assunto em questão, mas não se espera com certeza que um leigo na matéria possa decidir tecnicamente, ou contribuir para essa decisão, por mais que se lhe explique! A escolha, ou aceitação, pelo paciente do que lhe é proposto será sempre com base em parâmetros próprios, de carácter social, ou psicológico, ou emocionais, mesmo que a informação que lhe foi prestada o tenha deixado, na sua opinião, secundada pela do médico, esclarecido. É isso o consentimento informado e esclarecido. A orientação técnica e as suas consequências continuam a ser responsabilidade do médico.

Há um número significativo de pacientes que *renunciam* à informação, pelo menos muito detalhada, sobre a sua doença e respectivo tratamento, e consentem nele entregando-se nas mãos profissionais do “seu” médico, dentro da lógica do velho “paternalismo”. O médico deve respeitar essa preferência do doente, não o atormentando com pormenores indesejados – razão por que era assim feito na velha medicina hipocrática. Quanto aos outros, os que querem participar na escolha, devem ser informados da melhor maneira possível de modo a poderem ficar esclarecidos das suas dúvidas.



E assim poderem consentir, sem se sentirem coagidos ou direccionados: isto é, livremente. Destes, naqueles em que o conhecimento da verdade nua e crua sobre a sua patologia e o seu futuro enquanto doentes os possa afectar seriamente na sua evolução clínica, de modo justificadamente expectável, aceita-se serem também poupados a um esclarecimento cabal. É o chamado *privilégio terapêutico*. Para além desta situação, outras razões podem permitir o não esclarecimento: os casos de *tratamentos de rotina*, em que não se vislumbra risco ou dificuldade que force a uma informação detalhada ao doente para que este possa decidir, e os *estádios terminais*, na medida em que habitualmente determinam o que alguns apelidam de *perda de autonomia*, justificando formas mais suaves de esclarecimento, ou mesmo a sua omissão.

Duma maneira geral é, pois, fundamental que o doente consinta, ou escolha, depois de esclarecido. Mas a mesma informação pode não ser eficaz em todos os doentes, quer dizer, alguns podem não ficar esclarecidos apesar dela. Há, pois, que procurar a informação, e o modo de a transmitir, mais adequados ao esclarecimento de cada um. Chama-se a isso *informação eficaz*. Que tem forçosamente de passar por um diálogo entre o médico e o doente, através do qual se percebe no final que este ficou esclarecido. Por mais documentos escritos que sejam entregues ao paciente, e que ele assinie, poderá sempre mais tarde argumentar que não lhe foram adequadamente explicados, ou que os percebeu mal. É da comunicação, do colóquio singular, entre o médico e o doente que sai mais eficazmente a informação necessária, que o médico pode adaptar ao doente que tem na sua frente, em contacto consigo,

usando inclusivamente, para isso, a empatia profissional que deverá estabelecer com ele.

Que médico deve obter o consentimento informado, esclarecido e livre do doente? O que lhe possa explicar com detalhe o que lhe vai ser feito, e como, as alternativas, as dificuldades a vencer, as complicações possíveis, o que fazer para as evitar e resolver, que resultados esperar. Sem hesitações, com conhecimento de causa, sem dúvidas, de modo a poder tirar todas as que o doente apresente.

E isso legalmente é quanto basta. O facto de o consentimento ter sido obtido por escrito não significa forçosamente que o doente tenha sido adequadamente informado e esclarecido, ou que tenha consentido livremente e não tenha sido induzido a tal. Por isso a nossa Lei não exige um consentimento escrito, e a Entidade Reguladora da Saúde também não, apenas fala em “preferencialmente escrito”. Já a Direcção Geral de Saúde, através da Norma respectiva, impõe um documento escrito. É uma regra administrativa a cumprir nos hospitais, naturalmente, mas que não deve de maneira nenhuma implicar um aligeirar no esforço para que o consentimento do paciente seja colhido por quem o deva colher, isto é, tenha as condições necessárias para o informar eficazmente, e por isso tal consentimento seja dado de modo informado e esclarecido e se possa dizer livre, tal como atrás ficou dito. Porque, se não tiver sido assim, a simples existência dum papel assinado não terá qualquer peso legal e ético em termos de responsabilidade médica. Antes demonstrará, em si mesma, uma falha do médico na obtenção do consentimento por parte do doente para a intervenção ou tratamento em causa.

*Correspondência:*

CARLOS COSTA ALMEIDA  
e-mail: c.m.costa.almeida@gmail.com







