



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Cirurgia II

Hiperparatiroidismo secundário com manifestação inaugural de quisto hemorrágico da paratiroide – um caso clínico

Beatriz Dionísio Osório

Orientado por:

Prof. Doutor Carlos Zagalo

JULHO 2021

RESUMO

O hiperparatiroidismo caracteriza-se pela disfunção de uma ou mais glândulas paratiroideias, com conseqüente desregulação do normal equilíbrio fosfocálcico, e níveis aumentados da hormona paratiroideia. Pode ser primário, secundário ou terciário consoante a etiologia, tendo conseqüências diferentes no metabolismo do cálcio.

Os quistos paratiroideus são entidades incomuns, habitualmente assintomáticos, mas que podem cursar com sintomas compressivos por efeito de massa quando apresentam maiores dimensões. A maioria é não funcionante e, se funcionantes, correspondem a apenas 1-2% dos casos de hiperparatiroidismo primário e ainda mais raramente se associam a hiperparatiroidismo secundário. A hemorragia é uma complicação associada às lesões quísticas, embora raramente esteja descrita como manifestação de quisto da paratiroide.

Relata-se o caso clínico de um doente com uma massa cervical compressiva à apresentação inaugural. Através de estudo imagiológico, laboratorial e histológico, conclui-se tratar-se de uma lesão quística paratiroideia, hemorrágica e hiperfuncionante, com hiperplasia multiglandular, associada a hiperparatiroidismo secundário. É evidente a peculiaridade e complexidade deste caso, que, tanto quanto foi possível aferir, se afigura único na literatura até à data, representando um desafio acrescido para os profissionais de saúde.

Pretende-se alertar para a importância de incluir os quistos paratiroideus no diagnóstico diferencial de massas cervicais (compressivas ou não), bem como para a necessidade de garantir a vigilância, considerando a possibilidade de manutenção do hiperparatiroidismo após paratiroidectomia. Espera-se ampliar a compreensão e melhorar a abordagem clínica destes doentes.

Palavras-chave: Massa cervical compressiva; Quisto paratiroideu funcionante; Hiperparatiroidismo secundário

O Trabalho Final é da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à FMUL pelos conteúdos nele apresentados.

ABSTRACT

Hyperparathyroidism is characterized by dysfunction of one or more parathyroid glands, with consequent dysregulation of normal phospho-calcium balance, and increased levels of parathyroid hormone. It can be primary, secondary or tertiary depending on the etiology, having different consequences on calcium metabolism. Parathyroid cysts are uncommon entities, usually asymptomatic, but may course with compressive symptoms due to mass effect when larger. Most are non-functional and, if functional, they account for only 1-2% of cases of primary hyperparathyroidism and are even more rarely associated with secondary hyperparathyroidism. Hemorrhage is a complication associated with cystic lesions, although it is rarely described as a manifestation of a parathyroid cyst.

We report the clinical case of a patient with a compressive cervical mass at initial presentation. The imaging, laboratory and histological study concluded that it was a hemorrhagic and hyperfunctioning parathyroid cystic lesion with multiglandular hyperplasia associated with secondary hyperparathyroidism. It is evident the peculiarity and complexity of this case, which, as far as it was possible to ascertain, is unpublished in the literature so far, representing an added challenge for health professionals.

We intend to draw attention to the importance of including parathyroid cysts in the differential diagnosis of cervical masses (compressive or not), as well as to the need to ensure surveillance, considering the possibility of maintenance of hyperparathyroidism after parathyroidectomy. We expect to broaden the understanding and improve the clinical approach of these patients.

Keywords: Cervical compressive mass; Functioning parathyroid cyst; Secondary hyperparathyroidism.

The Final Paper is the exclusive responsibility of its author and FMUL is not responsible for the contents presented in it.

ÍNDICE

Abreviaturas	4
Introdução	5
Caso clínico	6
Discussão	14
Conclusão	18
Agradecimentos	20
Referências	21

ABREVIATURAS

DRC – doença renal crónica

HPT – hiperparatiroidismo

HPTS – hiperparatiroidismo secundário

PTH – hormona paratiroideia

QP – quisto paratiroideu

RM – ressonância magnética

TC – tomografia computadorizada

TFG – taxa de filtração glomerular

TSH – hormona tireoestimulante

VR – valor de referência

INTRODUÇÃO

O ser humano possui normalmente quatro glândulas paratiroideias, que se localizam maioritariamente junto aos polos superior e inferior dos lobos tiroideus, podendo também encontrar-se em localizações ectópicas. As paratiroides secretam a hormona paratiroideia (PTH), um polipéptido que é clivado na sua forma ativa, a qual tem um tempo de semi-vida de apenas alguns minutos e é eliminada da circulação sanguínea sobretudo a nível renal. (Khan, Jose, & Sharma, 2021) Esta hormona atua em diferentes órgãos: aumenta a reabsorção de cálcio e diminui a reabsorção de fosfato no rim; aumenta o turnover celular, com reabsorção óssea e libertação do cálcio para o sangue; aumenta a vitamina 1,25-di-hidroxivitamina D, promovendo a absorção intestinal de cálcio e fósforo, o que resulta em supressão da secreção de PTH. A secreção de PTH é fundamentalmente regulada pelos níveis séricos de cálcio, com mecanismo de feedback negativo – a calcemia reduzida provoca um aumento da PTH, que, por sua vez, estimula a reabsorção óssea com conseqüente aumento da calcemia. Deste modo, a hipocalcemia principalmente, mas também a hiperfosfatemia, são os *triggers* elementares para a secreção de PTH. (Muppidi, Meegada, & Rehman, 2021)

Distúrbios paratiroideus conduzem a hipercalcemia (se acima de 10,2 mg/dL ou de 2,8 mmol/L (ACSS, 2018)) ou hipocalcemia (se inferior a 8,4 mg/dL ou a 2,1 mmol/L (ACSS, 2018)) e derivam de excesso ou deficiência de PTH ou resistência dos tecidos ao seu efeito. O hiperparatiroidismo (HPT) define-se pela presença de hiperfunção da glândula paratiroideia, havendo, conseqüentemente, uma sobreprodução de PTH. Pode ser classificado em primário, o mais frequente, secundário (HPTS) ou terciário, o menos comum. De um modo geral, o primário e o terciário cursam com hipercalcemia, enquanto o secundário se acompanha de hipocalcemia. (The Parathyroid Glands, Hypercalcemia and Hypocalcemia, 2016). O HPT primário pode ter com causas adenoma único (mais frequente) ou múltiplo, hiperplasia ou, mais raramente, carcinoma. O HPTS deve-se principalmente a doença renal crónica (DRC) ou deficiência de vitamina D, sendo que, na primeira causa, se verifica hipocalcemia e hiperfosfatemia, e, na segunda, hipocalcemia e hipofosfatemia. O HPT terciário sucede no contexto de hipersecreção contínua de PTH, mesmo após resolução da condição que precipitou o HPT. (Khan, Jose, & Sharma, 2021)

CASO CLÍNICO

Doente do sexo masculino, de 67 anos de idade, caucasiano, natural da Venezuela e residente em Loures, autónomo nas atividades de vida diária e com profissão de empresário, com antecedentes pessoais, desde 2008, de Hipertensão Arterial e *Diabetes Mellitus* tipo II insulinotratado, com lesão de órgão-alvo, designadamente retinopatia diabética e nefropatia diabética que condiciona Doença Renal Crónica (presentemente em estadio IV), além de Hipertrofia Benigna da Próstata. Seguido em consulta de nefrologia, estava medicado com insulina de ação prolongada, vildagliptina, alopurinol, irbesartan, nifedipina, furosemida, calcitriol e epoietina. Sem antecedentes familiares de relevo.

As análises clínicas previamente ao episódio descrito no caso clínico mostravam:

- Hemoglobina 11,2 g/dL (VR: 13,5-17,5 g/dL)
- Creatinina 3,87 mg/dL (VR: 0,70-1,30 mg/dL)
- Depuração da creatinina estimada 15 mL/min/1,73m² (VR: 90-137 mL/min/1,73m²)
- Cálcio 9,8 mg/dL (VR: 8,5-10,1 mg/dL)
- Fósforo 3,7 mg/dL (VR: 2,5-5,1 mg/dL)
- PTH 88,6 pg/mL (VR: 15,0-65,0 pg/mL)

Nesta altura, o doente apresentava ainda DRC estadio III.

Apresentou-se, a 19 de setembro de 2017, em consulta de otorrinolaringologia (ORL) por surgimento de tumefação cervical na região inframandibular esquerda, com um mês de evolução, com crescente aumento de volume, acompanhada de disfonia e tosse seca. Negava odinofagia, disfagia, sensação febril, perda ponderal, mal-estar geral. À observação na primeira consulta, é identificada uma massa com 3 cm de maior diâmetro (2x3 cm), de consistência elástica, contornos regulares, com limites bem definidos, fixa aos planos profundos, não dolorosa e sem sinais inflamatórios visíveis. O doente refere agravamento progressivo das queixas compressivas e do aumento de volume da lesão ao longo do referido mês e após a consulta.

Quando realizou a ecografia cervical (figura 1), apresentava já um aumento significativo das dimensões da lesão. Este exame revelou assimetria da glândula tiroideia, com lobo esquerdo aumentado (dimensões de 52x104x58 mm), bem como presença de uma formação quística de conteúdo não puro, à esquerda, com 98mm de maior diâmetro.

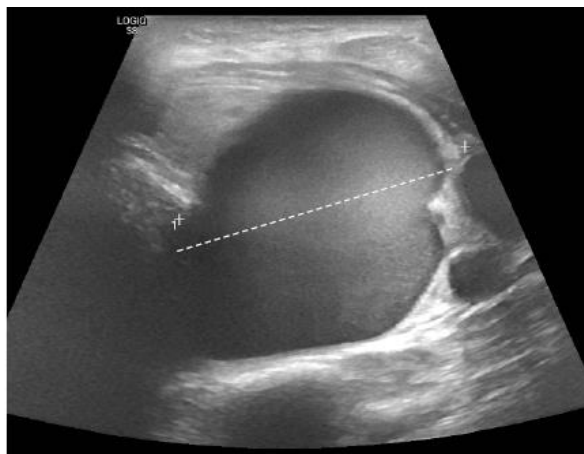


Figura 1 – Ecografia cervical mostrando a lesão quística esquerda.

Com intuito diagnóstico e descompressivo, efetuou-se punção aspirativa por agulha fina ecoguiada, com drenagem de cerca de 26cc de líquido acastanhado sugestivo de conteúdo hemático. O diagnóstico citológico foi compatível com sedimento de fundo evidenciando alguns eritrócitos hemolisados e abundantes hemossideróforos e sem evidência de células neoplásicas.

Efetuou tomografia computadorizada (TC) do pescoço (figura 2), sem administração de contraste devido à função renal (creatinina sérica aumentada com valor de 4,07 mg/dL), que destacou uma lesão látero-cervical infra-hioideia esquerda, centrada ao espaço visceral, com 78 mm de maior diâmetro (52x78x36 mm), bem delimitada, de contornos regulares e densidade homogênea, sem componentes gasosos no seu interior nem calcificações. Este exame não foi claro acerca do ponto de partida da lesão, não excluindo a origem no lobo esquerdo da tiroide (presença de parênquima tiroideu localizado anteriormente à lesão); a hipótese de origem paratiroideia foi também sugerida. Embora menos plausível a hipótese de ponto de partida esofágico também foi considerada, uma vez que a lesão tinha expressão na goteira traqueo-

esofágica, não se delimitando plano adiposo entre o seu contorno e a parede do esôfago cervical. A TC demonstrou também ausência de alterações com significado patológico, na avaliação do espaço submucoso nasofaríngeo e orofaríngeo, assim como de formações ganglionares atribuíveis a adenopatias na avaliação das cadeias látero-cervicais. Em conclusão, este exame de imagem apontou a tireoide e a paratiroide como origens mais prováveis da tumefação.



Figura 2 – TC cervical evidenciando lesão quística esquerda comprimindo a via aérea.

Além disto, acrescenta-se ainda, que a coluna aérea traqueal apresentava desvio para a direita e existia uma assimetria posicional das cordas vocais, que poderia contribuir para explicar a disfonia apresentada pelo doente. A laringoscopia corroborou a existência de paralisia da corda vocal esquerda, secundária à massa cervical compressiva em estudo.

Procurando melhor esclarecimento, realizou ressonância magnética (RM) das partes moles do pescoço (figura 3), sem administração de gadolínio devido aos antecedentes de insuficiência renal, tendo sido este estudo comparado com a TC realizada. Na RM, registou-se aumento das dimensões da lesão. Confirmou tratar-se de uma massa bem delimitada, de parede fina e de contornos regulares e com imagem sugestiva de hemorragia presente em lesão quística. Na RM, tal como verificado na TC, a origem desta volumosa lesão afigura-se dúbia. Apesar de se localizar posteriormente ao lobo esquerdo da glândula tiroideia, considerou-se que a semiologia não favorecia o

ponto de partida tiroideu. Efetivamente, pela localização da massa, o ponto de partida paratiroideu não pôde ser excluído. A lesão deformava e desviava o esófago para a direita, contudo, perante as imagens obtidas, foi admitido que seria extrínseca ao mesmo. Além disto, condicionava desvio para a direita dos constituintes cartilagíneos da laringe, o qual era mais marcado a nível do andar supraglótico e glótico. Em conclusão, este exame não favorece ponto de partida esofágico nem tiroideu, sugerindo a possibilidade de ser de origem paratiroideia.

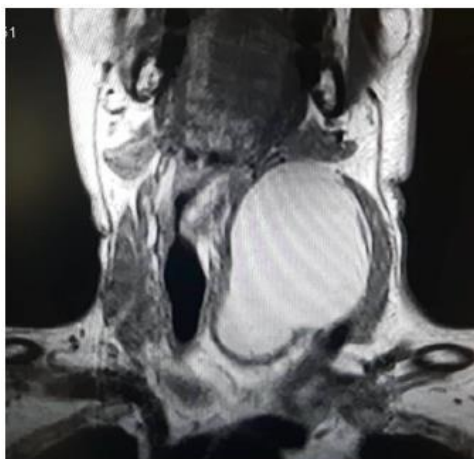


Figura 3 – RM cervical com lesão quística esquerda com compressão da via aérea.

Optou-se por repetir a aspiração por punção fina, para nova decompressão e para o doseamento dos valores de PTH e tiroglobulina presentes no fluido intra-quístico. Os valores de PTH no líquido aspirado encontravam-se muito elevados, com níveis superiores a 5000 pg/mL, e tiroglobulina normal de 14,64 ng/mL (VR: 3,5-77,0 ng/mL). Estes elementos laboratoriais permitiram fazer o diagnóstico definitivo de quisto hemorrágico da paratiróide à esquerda.

Ao longo desta marcha diagnóstica, o estudo laboratorial mostrou:

- Agravamento da função renal [creatinina 7,34 mg/dL (VR: 0,70-1,30 mg/dL) e depuração estimada da creatinina 14 mL/min/1,73m² (VR: 90-137 mL/min/1,73m²)]
- Diminuição da calcemia [cálcio total 7,8 mg/dL (VR: 8,5-10,1 mg/dL) e cálcio ionizado 2,26 mg/dL (VR: 2,5-4,5 mg/dL)]

- Aumento da fosfatemia [fósforo inorgânico: 6,0 ng/mL (VR: 2,5-5,1 mg/dL)]
- Discreta elevação da PTH [199 pg/mL (VR: 15,0-65,0 pg/mL)]
- Função tiroideia normal [TSH 2,45 mUI/L (VR: 0,27-4,20 mUI/L) e T4 livre 13,7 pmol/L (VR: 12,0-22,0 pmol/L)] e calcitonina normal [24,6 pg/mL (VR: <9,5 pg/mL)]

O conjunto destas análises com elevação da PTH associada a hiperfosfatemia e agravamento da função renal mostra-se compatível com o diagnóstico de hiperparatiroidismo, provavelmente secundário à DRC.

Para completar o estudo imagiológico do hiperparatiroidismo, com esta manifestação rara de lesão quística hemorrágica e compressiva num doente com DRC e PTH em níveis ainda inferiores a 200 pg/mL, acrescentou-se o exame funcional de cintigrafia das paratiroides (figura 4). A cintigrafia das paratiroides foi compatível com a presença de tecido paratiroideu hiperfuncionante junto ao polo inferior do lobo direito da glândula tiroideia, aparentemente em continuidade com o quisto, tendo sido interpretado como pertencendo à mesma glândula.

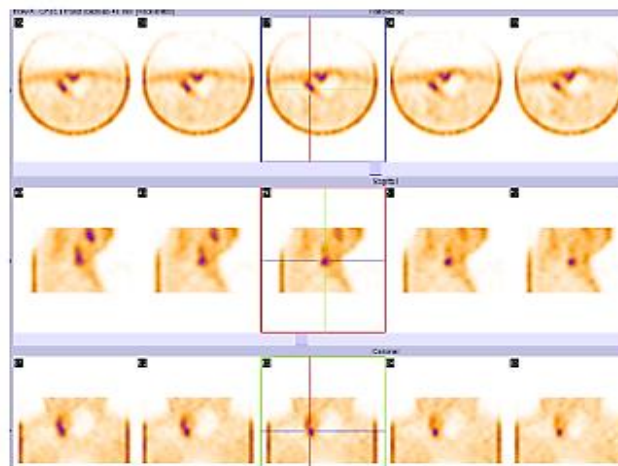


Figura 4 – Cintigrafia das paratiroides mostrando hipercaptação focal.

Assim, o doente foi encaminhado para terapêutica cirúrgica (figura 5). Procedeu-se a ressecção em bloco da massa de aspeto inflamatório, incluindo excisão da lesão quística (provável paratiroide esquerda) e hemitiroidectomia esquerda em bloco, por a lesão se encontrar aderente ao lobo tiroideu esquerdo (figura 6). Não era perceptível se a lesão era esquerda superior ou inferior, porque não se identificou outra paratiroide esquerda. Os doseamentos da PTH intra-operatório, medida antes, durante e após a excisão revelaram, respetivamente, valores de 643,1 pg/mL, 468,8 pg/mL e 388,9 pg/mL. Uma vez que a descida foi considerada significativa no contexto de insuficiência renal e atentando ao aumento do risco cirúrgico, optou-se por protelar a exploração contralateral.



Figura 5 – Doente no pré-operatório com evidência da lesão cervical esquerda.

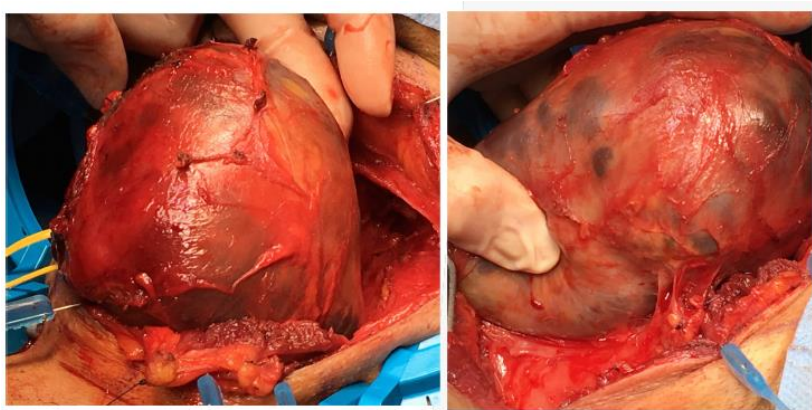


Figura 6 – Peça operatória de paratiroidectomia esquerda e hemitiroidectomia esquerda.

Cerca de 16 horas após a intervenção, a PTH mantinha a tendência descendente com valor de 285,4 pg/mL. O pós-operatório decorreu sem intercorrências e verificou-se melhoria da sintomatologia do doente.

No que diz respeito à Anatomia Patológica desta peça operatória, é identificada uma cavidade quística com 110x65 mm de maiores eixos, com conteúdo de líquido de aspeto hemorrágico, que recebe o diagnóstico de quisto da paratiroide esquerda (figura 7).

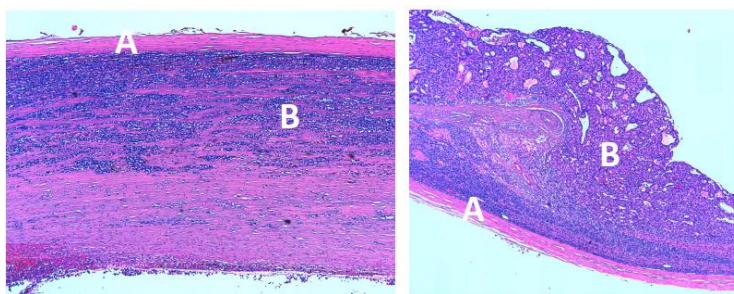


Figura 7 – Imagem histológica mostrando o quisto paratiroideu, com evidência da parede quística (A) e de estruturas foliculares (B)

Um mês depois da cirurgia, as análises laboratoriais indicavam, além de progressão da DRC para o estadio IV, que a calcemia se mantinha normal (9,1 mg/dL), mas havia nova subida da PTH para valores que foram subindo exponencialmente até 1257 pg/mL.

Perante a persistência do hiperparatiroidismo, o doente realizou nova cintigrafia às paratiroides, a qual revelou a presença de imagem focal hipercaptante na região polar inferior direita, semelhante à cintigrafia anterior, sugestiva de adenoma paratiroideu.

Assim, admitiu-se persistência da doença por hiperplasia multiglandular secundária à insuficiência renal, impondo-se re-intervenção cirúrgica.

O doente foi, então, em março de 2019, submetido a re-intervenção para completar a paratiroidectomia subtotal, acrescentando-se paratiroidectomia inferior direita e paratiroidectomia *quasi-total* de paratiroide superior direita, desta vez com exploração apenas lateral direita. A peça operatória da paratiroidectomia inferior direita apresentava 0,50 g de peso e 15x8x6 mm de maiores eixos. A peça operatória de paratiroidectomia superior direita com 1,87g e 20x15x10 mm de maiores eixos, de aspeto homogéneo, sem outras particularidades. A anatomia patológica identificou hiperplasia das glândulas paratiroideias (figura 8).

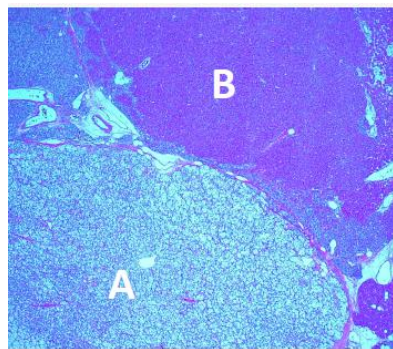


Figura 8 – Imagem histológica de hiperplasia das glândulas paratiroideias, com padrão misto de células claras (A) e de células oxifílicas (B).

Os seus níveis de PTH desceram para valores entre 123 e 210 pg/mL.

Contudo, apesar de todas as intervenções, posteriormente voltou a registar-se uma elevação dos níveis de PTH para 520 pg/mL.

Ao longo deste período, verificou-se também agravamento da função renal do doente, com evolução da DRC para o estadio V, iniciando terapêutica de substituição renal (hemodiálise), em junho de 2019, a qual continua a cumprir. Mantém-se igualmente a realizar terapia da fala, com melhoria significativa da disfonia.

Presentemente, o doente continua a ser acompanhado em consulta de nefrologia, medicado com calcimimético.

Admite-se, do ponto de vista cirúrgico, a persistência de paratiroide esquerda, não identificada na primeira cirurgia, a justificar provavelmente nova cintigrafia para

identificar o foco hiperfuncionante. No entanto, se o doente mantiver controlo da doença sob calcimimético, a cirurgia poderá ser protelada pelo risco de re-intervenção.

DISCUSSÃO

Neste caso clínico, é apresentado um doente de 67 anos, sexo masculino, que recorreu a consulta de ORL com uma massa quística cervical de características compressivas. Numa primeira instância, são, naturalmente, consideradas várias hipóteses diagnósticas, de entre as quais quistos localizados na tiroide ou no timo, quisto do ducto tireoglosso, quisto do arco branquial, linfangioma, ou quisto da paratiroide, sendo este último uma das causas menos frequentes de massas cervicais (Guner, Karyagar, Ozkan, Kece, & Reis, 2011). Correspondendo apenas a cerca de 1-5% das massas cervicais, os QP são, portanto, frequentemente esquecidos no diagnóstico diferencial de massas cervicais (Papavramidis, 2018).

No caso descrito, a acrescentar dificuldade a esta investigação, a massa quística manifestou-se inicialmente como quisto hemorrágico, conforme o conteúdo observado na punção aspirativa da lesão, o que afigura uma apresentação rara de QP, a qual parece ter ligeira predominância no sexo masculino (J, Z, L, C, & Y, 2014). A hemorragia espontânea das paratiroides tende a ocorrer geralmente quando as glândulas estão aumentadas nomeadamente por adenomas, hiperplasia primária ou secundária, ou por quistos, a maioria localizados a nível cervical, além de que a hemorragia pode limitar-se ao espaço intracapsular ou extravasar para fora da glândula. (Manouras, et al., 2007) Quando extracapsular, constata-se equimose nos tecidos adjacentes, havendo registos raros de hematomas mediastínicos e retropleurais. (J, Z, L, C, & Y, 2014) Ainda que tal não tenha sucedido no caso descrito, já foram registadas crises hipercalcémicas associadas a hemorragia em QP. Além disto, a presença de hemorragia e sintomas compressivos pode ser um fator que dificulte o diagnóstico diferencial entre carcinoma paratiroideu e QP. Tal é verdade sobretudo se estivermos perante um QP funcionante (Khan, et al., 2012), como era evidente neste caso.

Pela sua raridade e características inespecíficas, o diagnóstico e tratamento nem sempre são tão precoces quanto se desejaria, tal como exemplificado por este caso atípico. A ecografia e, principalmente, a aspiração por punção por agulha fina revelam-se essenciais na identificação de QP (Fortson, Patel, & Henderson, 2009). De facto, embora os meios complementares de diagnóstico tenham contribuído para a compreensão da origem da condição do doente, a etiologia paratiroideia desta lesão só se tornou clara após o doseamento de PTH extremamente elevada no fluido intra-quístico, com valores de tiroglobulina normais a determinarem exclusão da etiologia tiroideia.

Importa destacar que, mesmo com a constatação de se tratar de uma lesão oriunda da glândula paratiroide, a incidência de QP nos doentes com patologia paratiroideia é de apenas 0,08-3,41%, estando, pois, longe de ser uma das hipóteses consideradas mais prováveis perante um doente que se apresente com esta clínica (Uehara, et al., 2020).

Os QP predominam entre as quarta e sexta décadas de vida, bem como no sexo feminino, com um rácio de 2,5:1 (Papavramidis, 2018). Mais de 85% dos QP são cervicais e, geralmente, apresentam-se como massas únicas látero-cervicais, que surgem sobretudo do lado esquerdo, com dimensões médias de 3 a 5 cm e volumes médios de 2 a 75 ml de conteúdo líquido (El-Housseini, et al., 2017) e podem encontrar-se desde o ângulo da mandíbula até ao mediastino. Efetivamente, estes dados coincidem com a lesão inframandibular de 3 cm de maior diâmetro e com 26 mL de volume manifestada pelo doente. Na sua maioria, os QP são assintomáticos e detetados incidentalmente. Por outro lado, os sintomas podem ser variados, conforme a localização e o tamanho do quisto. Se forem de grandes dimensões, podem provocar sintomas compressivos locais (disfagia, odinofagia, dispneia, estridor, disфонia (pela compressão do nervo laríngeo recorrente), tosse, entre outros) (Papavramidis, 2018), tal como ilustrado pela disфонia e tosse apresentados pelo doente. A realidade é que, além de pouco frequentes, os QP raramente se apresentam com dimensões com tradução clínica significativa (Ihm, Dray, Sofferaman, Nathan, & Hardin, 2009). De facto,

a clínica importante que este doente manifestava logo na apresentação não é a habitual nestas lesões quísticas.

Os QP podem ser classificados em funcionantes e não funcionantes, consoante a presença ou ausência de secreção de hormona paratiroideia, respetivamente (Papavramidis, 2018). A maioria (>90%) não é funcionante, sendo estes mais frequentes no sexo feminino e geralmente assintomáticos. Os quistos funcionantes predominam no sexo masculino e em idades mais avançadas (El-Housseini, et al., 2017), correspondendo a 10-15% dos QP e associando-se a 1-2% dos casos de hiperparatiroidismo primário (Uehara, et al., 2020). QPs funcionantes podem ainda causar, além da compressão local, hemorragia. Embora esta última raramente se verifique, QP funcionantes que tenham uma apresentação hemorrágica são especialmente difíceis de diferenciar de lesões malignas (J, Z, L, C, & Y, 2014). Os QP com hiperfunção podem possuir conteúdo intra-quístico com altas concentrações de PTH (El-Housseini, et al., 2017), sendo que, tal como já referido, foi esta a técnica que permitiu determinar a presença de QP funcionante neste doente.

Além de o doente apresentar um QP funcionante com uma apresentação incomum de hemorragia, urge ainda perceber como se explica a elevação da PTH acompanhada de diminuição do cálcio ionizado. Com base na elevação sérica de PTH, compreende-se tratar-se de HPT e imediatamente temos como principal diagnóstico o HPTS, que é comum em doentes com DRC e cursa geralmente com valores de cálcio reduzidos (ou normais), hiperfosfatémia e com PTH elevada (ou dentro da normalidade). (Cordellat, 2012) No que diz respeito à etiologia desta patologia, destacam-se a deficiência de vitamina D e a DRC, em que o rim não é capaz de converter a vitamina D na 1,25-colecalciferol fisiologicamente ativa, com diminuição da absorção intestinal de cálcio e consequente hipocalcemia, bem como ocorre diminuição da excreção de fosfato e, por conseguinte, aumento da fosfatemia. (Muppidi, Meegada, & Rehman, 2021) Outras causas menos proeminentes de HPTS é diminuição do consumo de cálcio, cirurgia bariátrica, doença celíaca, doença pancreática (pela mal-absorção de gordura), hipercalcúria idiopática, diuréticos de ansa, inibição da reabsorção óssea, toma de bifosfonatos (Cordellat, 2012).

O aumento dos níveis de PTH tende a desenvolver-se a partir de taxas de filtração glomerular (TFG) inferiores a 60 mL/min, ao passo que a elevação da fosforemia e diminuição da calcemia ocorre quando a TFG desceu já para níveis inferiores a 40 mL/min (Yuen, 2016). Parece ainda haver uma correlação entre a prevalência de HPTS e o estadio da DRC, verificando-se uma maior frequência de HPT face a um estadio mais avançado de compromisso renal, que se relaciona com o aumento da capacidade de síntese e secreção de PTH por parte das células paratiroideias. A estimulação aumentada e prolongada presente no HPTS pode resultar no surgimento de hiperplasia paratiroideia (Muppidi, Meegada, & Rehman, 2021), a qual, de resto, é observada nas avaliações histológicas realizadas pela anatomia patológica. Importa também salientar que os valores de referência de PTH para doentes com insuficiência renal não são os mesmos que se deve ter em conta para os restantes doentes: para o estadio III considera-se 30 a 70 pg/mL; para o estadio IV 70 a 110 pg/mL; para o estadio V PTH entre 150 a 300 pg/mL (Saliba & El-Haddad, 2009).

Neste doente, a DRC e a deficiência de vitamina D parecem ambas favorecer o surgimento do HPTS, na medida em que a sua DRC também contribui para a manutenção de valores reduzidos de vitamina D e para a persistência do HPTS.

O HPTS é uma doença progressiva e, sem controlo e tratamento, evolui para doença óssea, calcificação de tecidos moles e de vasos sanguíneos, os quais influenciam negativamente a morbimortalidade dos doentes afetados.

O tratamento do HPTS passa pela resolução da condição subjacente (Cordellat, 2012) e envolve a otimização dos níveis de cálcio e fósforo séricos de acordo com os valores recomendados para o respetivo estadio de DRC, por meio de restrição dietética de fosfato e quelantes de fosfato, e o controlo dos níveis de PTH e vitamina D, com uso de calcimiméticos e/ou análogos da vitamina D, com ajuste consecutivo das doses terapêuticas (Saliba & El-Haddad, 2009). Em caso de indicação cirúrgica, pode-se optar por uma de duas abordagens: paratiroidectomia subtotal em que removem a totalidade de 3 paratiroides e se preserva cerca de 50mg da glândula menos comprometida; ou paratiroidectomia total com autotransplante de tecido paratiroideu para o músculo braquiorradial do antebraço do membro superior não dominante, e/ou criopreservação de tecido glandular (Parathyroid, 2015). De um modo geral, a paratiroidectomia está

associada a aumento da sobrevida e qualidade de vida nos candidatos elegíveis. Na maioria dos doentes, há uma considerável melhoria sintomática após a paratiroidectomia (Cunningham, Locatelli, & Rodriguez, 2011), ainda que tal não se atinja em todos os casos. Persistência é definida como a não resolução laboratorial a seguir a paratiroidectomia, enquanto a recidiva se refere à recorrência do HPT após pelo menos 6 meses de normalização pós-operatório. As causas mais comuns para ambas as situações são paratiroides ectópicas, glândulas supranumerárias ou hiperplasia não identificada, esta última observada no caso deste doente. (Parathyroid, 2015)

Este caso espelha a dificuldade técnica na resolução cirúrgica da doença. Apesar de ter havido uma descida significativa dos valores de PTH em ambas as cirurgias, acabou por se revelar nova subida sistemática da PTH, indicando refratariedade ao tratamento cirúrgico. Esta persistência do HPT pode dever-se à presença da paratiroide remanescente, assim como ao facto de a abordagem desta situação não ter sido aquela que seria convencional para um caso de HPTS, quer pela macrolesão inaugural, quer pelo processo inflamatório local relacionado com hemorragia intraquística, o que condicionou a exploração cervical bilateral inicial. Na DRC, o HPTS pode persistir por mais tempo e eventualmente as células paratiroideias podem adquirir função autónoma e secretam PTH independentemente dos valores elevados do cálcio sérico, ao que corresponde o HPT terciário (The Parathyroid Glands, Hypercalcemia and Hypocalcemia, 2016). É possível que este caso esteja a evoluir nesse sentido.

CONCLUSÃO

O caso clínico ímpar exposto neste trabalho realça a importância de ter em conta a patologia paratiroideia quando um doente surge com uma massa cervical, de conteúdo hemorrágico, eventualmente associada a sintomas compressivos. Não obstante a raridade dos quistos paratiroideus, estes não devem ser ignorados no diagnóstico diferencial de lesões como a observada neste doente e devem ser considerados com especial atenção face a evidência analítica de HPT.

A insólita apresentação com que este doente recorreu a consulta médica torna este caso um exemplo curioso da forma invulgar como o HPTS se pode manifestar. Percebe-se ainda que dificuldade diagnóstica significa complexidade do ponto de vista do tratamento, acabando por não se proceder desde logo do modo estabelecido como padrão na abordagem da patologia. Estes obstáculos à rápida e correta conduta clínica prejudicam o desfecho para o doente e contribuem para um inadequado consumo de recursos, contudo, são bem demonstrativos da variedade de sinais e sintomas em que um mesmo distúrbio se pode traduzir.

Pretende-se igualmente alertar para a relevância de manter a vigilância destes doentes, atendendo à possibilidade de persistência do hiperparatiroidismo após paratiroidectomia, exigindo continuação do estudo etiológico.

Assim, salienta-se a necessidade de os profissionais explorarem a hipótese de doença das glândulas paratiroideias perante a presença de uma lesão quística hemorrágica a nível cervical acompanhada de manifestações por compressão de estruturas adjacentes e de alterações laboratoriais concordantes com HPTS.

Pela extrema raridade da situação clínica apresentada, este caso é uma mais-valia para o enriquecimento da literatura médico-científica. Espera-se, desta forma, ampliar a compreensão e melhorar a perspetiva clínica destes casos que, embora pouco frequentes, merecem uma adequada abordagem.

AGRADECIMENTOS

À Clínica Universitária de Cirurgia II, na pessoa do Professor Doutor Carlos Zagalo, pela possibilidade de realização deste trabalho final de mestrado.

Ao meu orientador, Professor Doutor Carlos Zagalo, pela tutoria, disponibilidade e eficácia ao longo das várias etapas de todo este processo, tornando possível a concretização deste trabalho.

À Dra. Rita Roque, cirurgiã geral na área de endocrinologia, por me ter sugerido este caso clínico e por toda a ajuda que me deu, sempre com extrema amabilidade, tendo sido absolutamente fundamental na redação deste trabalho.

Ao Dr. Edgar Almeida, nefrologista e diretor clínico do Hospital Beatriz Ângelo, pela atenção e facilitação, em tempo de pandemia, do meu acesso à informação relativa ao doente em causa.

À minha família e amigos, pelo apoio incondicional, incentivo e compreensão em todos os momentos.

REFERÊNCIAS

- ACSS. (2018). *Valores Laboratoriais de Referência*. Obtido de <http://www.acss.min-saude.pt/wp-content/uploads/2018/09/tabela.pdf>
- Cordellat, I. (2012). Hyperparathyroidism: Primary or Secondary Disease? *Reumatología Clínica (English Edition)*, 8(5), 287-291. doi:10.1016/j.reumae.2011.06.002
- Cunningham, J., Locatelli, F., & Rodriguez, M. (2011). Secondary Hyperparathyroidism: Pathogenesis, Disease Progression, and Therapeutic Options. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 6(4), 913-921. doi:10.2215/CJN.06040710
- El-Housseini, Y., Hübner, M., Boubaker, A., Bruegger, J., Matter, M., & Bonny, O. (2017). Unusual presentations of functional parathyroid cysts: a case series and review of the literature. *Journal of Medical Case Reports*, 11(333). doi:10.1186/s13256-017-1502-1
- Fortson, J. K., Patel, V. G., & Henderson, V. J. (2009). Parathyroid Cysts: A Case Report and Review of the Literature. *The Laryngoscope*, 111(10), 1726-1728. doi:10.1097/00005537-200110000-00010
- Guner, A., Karyagar, S., Ozkan, O., Kece, C., & Reis, E. (2011). Parathyroid cyst: the forgotten diagnosis of a neck mass. *Journal of Surgical Case Reports*, 8(4). doi:10.1093/jscr/2011.8.4
- Ihm, P. S., Dray, T., Sofferman, R. A., Nathan, M., & Hardin, N. J. (2009). Parathyroid cysts: diagnosis and management. *The Laryngoscope*, 111(9), 1576-1578. doi:10.1097/00005537-200109000-00015
- J, Z., Z, N., L, L., C, S., & Y, Z. (2014). Parathyroid Adenoma Presenting as Spontaneous Cervical-Mediastinal and Retropleural Hematoma: A Case Report and Review of the Literature. *Journal of Clinical Case Reports*, 4(6). doi:10.4172/2165-7920.1000374
- Khan, A., Khan, Y., Raza, S., Akbar, G., Khan, M., Diwan, N., & Rizvi, W. (2012). Functional Parathyroid Cyst: A Rare Cause of Malignant Hypercalcemia with Primary Hyperparathyroidism—A Case Report and Review of the Literature. *Case Reports in Medicine*. doi:10.1155/2012/851941
- Khan, M., Jose, A., & Sharma, S. (2021). *Physiology, Parathyroid Hormone*. Obtido de StatPearls: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499940/>
- Manouras, A., Toutouzas, K. G., Markogiannakis, H., Lagoudianakis, E., Papadima, A., Antonakis, P. T., . . . Bramis, I. (2007). Intracystic hemorrhage in a mediastinal cystic adenoma causing parathyrotoxic crisis. *Head & Neck*, 30(1), 127-131. doi:10.1002/hed.20661

- Muppidi, V., Meegada, S. R., & Rehman, A. (2021). Secondary Hyperparathyroidism. *StatPearls Publishing*.
- Papavramidis, T. S. (2018). Parathyroid cysts: A review of 359 patients reported in the international literature. *Medicine*, 97(28).
- Parathyroid. (2015). Em F. C. Brunicaudi, D. K. Andersen, T. R. Billiar, D. L. Dunn, J. G. Hunter, J. B. Mathews, & R. E. Pollock, *Schwartz's Principles of Surgery* (Vol. Tenth Edition, pp. 1557-1574). McGraw Hill Education.
- Saliba, W., & El-Haddad, B. (2009). Secondary hyperparathyroidism: pathophysiology and treatment. *Journal of the American Board of Family Medicine : JABFM*, 22(5), 574–581. doi:10.3122/jabfm.2009.05.090026
- The Parathyroid Glands, Hypercalcemia and Hypocalcemia. (2016). Em L. Goldman, & A. Schafer, *Goldman-Cecil Medicine* (pp. 1650-1661). Philadelphia: Elsevier Saunders.
- Uehara, A., Suzuki, T., Yamamoto, Y., Hasegawa, M., Koitabashi, K., Yazawa, M., . . . Shibagaki, Y. (2020). A Functional Parathyroid Cyst from the Hemorrhagic Degeneration of a Parathyroid Adenoma. *Internal medicine*, 59(3):389-394. doi:0.2169/internalmedicine.3319-19
- Yuen, N. K. (2016). Hyperparathyroidism of Renal Disease. *The Permanent Journal*, 20(3), 15–127.