

TRATAMENTO CIRÚRGICO DO HIPERPARATIROIDISMO PRIMÁRIO

Com PTHi Intra-Operatória

Miguel ALLEN, Isabel ALMEIDA, Joaquim TORRINHA

RESUMO

Introdução: A causa mais frequente de Hiperparatiroidismo primário (HPT1) é o adenoma único e o tratamento cirúrgico associa-se a uma elevada percentagem de cura, nomeadamente quando associado ao doseamento intra-operatório da PTH intacta (PTHi). **Objectivo:** avaliar a eficácia cirúrgica utilizando esta técnica. **Método:** Estudo retrospectivo dos últimos 20 doentes com HPT1 operados consecutivamente, com idade média de 59,35 (24-75) anos. Em 14 doentes foi utilizada a PTHi intra-operatória, com doseamento aos 5, 10, 15 e 30 minutos após a excisão do adenoma. **Resultados:** Os exames de localização apresentaram uma sensibilidade superior a 75%. A abordagem cirúrgica preferencial foi a minicervicotomia, tendo havido em todos os doentes uma diminuição da PTHi intra-operatória superior a 50% aos 10 minutos. Com seguimento médio de 11,4 meses não foram verificadas complicações cirúrgicas.

A evolução das calcémias e dos doseamentos da PTHi, do pré-operatório para a última consulta de seguimento, foi de 11 (DP1) para 9,4 (DP0,5) mg/dl e de 233,3 (DP177,5) para 57,1 (DP42) pg/ml, respectivamente. Em todos houve melhoria da sintomatologia. **Conclusões:** A combinação dos exames pré-operatórios de localização dos adenomas paratiroideus com a utilização do doseamento da PTHi intra-operatória, permite uma elevada eficácia do tratamento cirúrgico do HPT1, sendo a abordagem mini-invasiva a opção cirúrgica preferencial.

SUMMARY

SURGICAL TREATMENT OF PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM With Intraoperative iPTH Determination

Introduction: Primary hyperparathyroidism (pHPT) is most frequently caused by a solitary adenoma. Surgical intervention has a high cure rate, particularly when associated with a fast intraoperative intact parathyroid hormone (IOPTH) assay.

Aim: to evaluate the performance and accuracy when applying this technique.

Methods: we conducted a retrospective study of the last 20 patients with pHPT (mean age 59, range 24-75) that had a surgical intervention in our unit. IOPTH was used in 14 patients, with dosage at 5, 10, 15 and 30 minutes after removal of the adenoma.

Results: The localization exams had a sensitivity of >75%. The surgical procedure of choice was a unilateral dissection through a 4cm central mini-incision, with all patients experiencing a reduction of >50% of the IOPTH at 10 minutes. There were no surgical complications and the average length of the follow-up period was 11.4 months. The mean calcemia and iPTH dosage progression, from pre-surgery to the last follow-up visit, was respectively of 11 (SD1) to 9.4 (SD0.5) mg/dl and of 233.3 (SD177.5) to 57.1 (SD42) pg/ml. Symptoms improved in all patients.

M.A., J.T.: Serviço de Cirurgia
II. Hospital de Egas Moniz.
Lisboa

I.A.: Serviço de Endocrinologia.
Hospital de Egas Moniz.
Lisboa

© 2008 CELOM

INTRODUÇÃO

O Hiperparatiroidismo primário (HPT1) caracteriza-se pela presença de hipercalcémia (> 10,2 mg/dl) e valores de PTH elevados (> 72 pg/ml), associado a hipercalciúria e hipofosfatémia. É duas a três vezes mais frequente no sexo feminino e tem uma incidência de 25 a 30 casos/100.000 habitantes. Está, sobretudo nos casos de diagnóstico tardio, associado a várias complicações como litíase renal e osteoporose, que podem ser por vezes a manifestação inicial da doença. Hedback et al^{1,2} demonstraram a associação do HPT1 ao aumento de mortalidade por doença cardiovascular e que a longa duração da doença é um factor de risco de morte prematura.

A presença de adenoma único é a causa mais frequente (80%), mas pode também ser devido a hiperplasia multiglandular (15-20%) como entidade única ou associado a MEN1 e 2a, adenomas duplos ou, mais raramente (<1%), carcinoma.

A evolução das técnicas de diagnóstico laboratorial permite uma identificação mais precoce destes doentes, ainda assintomáticos ou com sintomatologia atribuída a outra doença.

O tratamento cirúrgico é a única terapêutica definitiva e com uma alta percentagem de cura, entre 70 e 95%³, e com taxa de complicações muito baixa quando realizado em unidades de referência, pelo que não deve ser protelado.

Nos últimos anos houve progressos significativos nas formas de diagnóstico e tratamento destes doentes, sobretudo após a década de 90, com a introdução da gama-grafia com 99mTc Sestamibi (sensibilidade de 86-93%), melhoria dos exames de imagem (ecografia, TAC e ressonância magnética – Figura 1), possibilidade de doseamento rápido intra-operatório de PTHi^{4,5} e das abordagens unilateral minimamente invasiva^{6,7} e videoassistida^{8,9}.

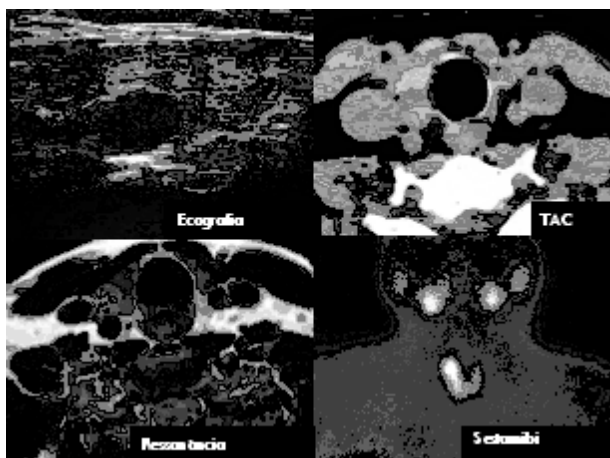


Fig. 1 – Exames imagiológicos de localização pré-operatória

Estas últimas técnicas, ainda não consensuais¹⁰⁻¹², estão progressivamente a tornar-se o padrão em unidades de referência.

Para que uma técnica cirúrgica mini-invasiva possa ser eficaz, os exames pré-operatórios de localização dos adenomas são essenciais. Por outro lado, a diminuição do PTHi intra-operatório deve obedecer a um critério específico, de entre os vários publicados¹³.

O objectivo foi a aplicação do doseamento rápido intra-operatório da PTHi de forma a diminuir o número de explorações cervicais negativas, a morbilidade associada à cirurgia e o número de reoperações.

MATERIALE MÉTODOS

Foi realizado um estudo retrospectivo de 20 doentes consecutivos com diagnóstico de HPT1 submetidos a tratamento cirúrgico e observados em consulta de seguimento de Cirurgia e/ou Endocrinologia, por análise de todos os dados dos processos clínicos. A idade média foi de 59,35 (DP14) anos (Figura 2), sendo 18 (90%) do sexo feminino.

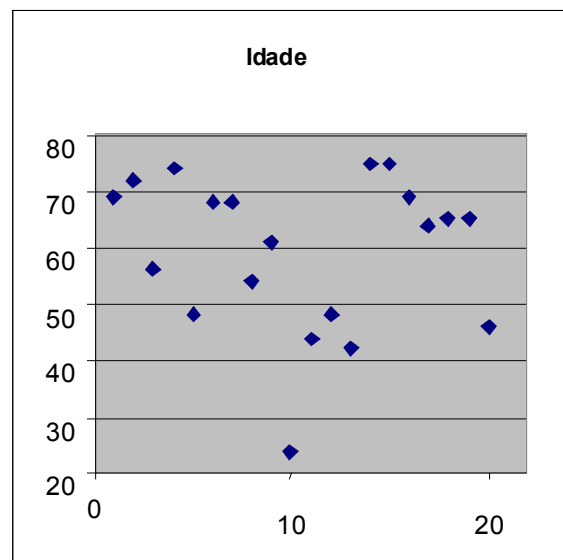


Fig. 2 – Distribuição etária dos doentes

Em 14 doentes foi realizada uma minicervicotomia central de 4 cm, afastamento dos músculos pré-tiroideos, dissecação unilateral do pescoço com identificação e preservação da glândula homolateral não patológica e do nervo laríngeo recorrente. Em dois doentes foi realizada uma minicervicotomia vertical de 2,5 cm, sobre o bordo medial do músculo esternocleido-mastoideu homolateral, na localização dada pelo exame ecográfico. Nos restantes quatro (20%) foi realizada uma cervicotomia clássica por haver necessidade de realizar, concomitantemente, duas lobecto-

mias unilaterais por bócio multinodular e duas tireoidectomias totais por bócio multinodular e carcinoma papilar.

Em 14 doentes, desde 2004, foi utilizada a PTHi intra-operatória, com doseamento aos 5, 10, 15 e 30 minutos após a excisão do adenoma. O método laboratorial utilizado foi por técnica de quimioluminescência (Immulite, DPC – Amerlab) em plasma conservado em gelo, com resposta em quinze minutos. O critério considerado suficiente para confirmar a excisão do adenoma funcionante foi a diminuição do valor de PTHi intra-operatória, aos 10 minutos após excisão, superior a 50% em relação ao valor basal mais elevado antes da dissecação e valor dentro dos limites da normalidade no final da cirurgia (30 minutos)¹³. Foi realizado exame extemporâneo em alguns casos seleccionados, i.e., naquelas em que a excisão de um nódulo aparentando ser o adenoma não foi seguido da diminuição da PTHi intra-operatória.

Desde Maio de 2005, foi iniciado um protocolo de rastreio desta patologia a todos os doentes com calculose renal submetidos a litotricia neste hospital, onde foram identificados seis dos nove doentes operados desde essa data.

RESULTADOS

Os 20 doentes foram operados sem que houvesse registo de complicações cirúrgicas e o período médio de seguimento foi de 11,4 meses.

Dos sintomas quantificáveis verificou-se a presença de osteopénia em 36%, litíase renal em 34% e HTA em 29% dos casos, sendo múltipla a patologia associada. (Quadro 1) Apenas 6% dos doentes (n=2) não apresentavam qualquer sintomatologia específica de HPT1.

Os exames de localização solicitados foram ecografia, cintigrafia, TAC e RMN em 34%, 30%, 24% e 14% dos casos, respectivamente. Todos eles apresentaram uma sensibilidade superior a 75% para a identificação do adenoma. (Quadro 2) Nos 14 doentes em que foi utilizado o doseamento de PTHi intra-operatória

Quadro 1 – *Patologias associadas mais frequentes e respectivo número de doentes*

Patologias	n
Hipercolesterolemia	6
Bócio	4
Diabetes Mellitus	3
Cardiopatía isquémica	2
Próteses articulares	2
Fadiga muscular	2
Obesidade	2
Epilepsia	2
Anemia Ferropénica	1
Asma	1

Quadro 2 – *Exames de localização realizados nos 14 doentes em que foi realizado doseamento de PTHi intra-operatória e respectiva sensibilidade*

EXAME	Nº	Verdadeiros positivos	Falsos Negativos	%
Eco	11/14	7	4	75%
Sestamibi	8/14	6	2	79%
Tac	9/14	6	3	75%
RMN	4/14	3	1	83%

houve concordância de dois ou mais exames de localização na identificação do adenoma.

Foram realizadas 16 paratiroidectomias isoladas, três associadas a cirurgia da tireoideia por bócio multinodular (duas lobectomias e uma tireoidectomia total) e uma associada a tireoidectomia total por carcinoma papilar. Nas primeiras, a abordagem cirúrgica preferencial foi a mini-cervicotomia com exploração unilateral limitada, tendo sido realizada uma mini-cervicotomia vertical sobre o bordo anterior do músculo esternocleidomastoideu em apenas dois doentes. Os adenomas localizaram-se nas glândulas paratiroides superiores em oito casos (cinco direitas e três esquerdas) e nas inferiores nos restantes 12 (oito direitas e quatro esquerdas).

Nos 14 doentes em que foi utilizado o doseamento da PTHi intra-operatória houve diminuição superior a 50% aos 10 minutos post-adenomectomia (superior a 60% aos 15 minutos) e valores dentro da normalidade no final da operação (30 minutos). (Figura 3)

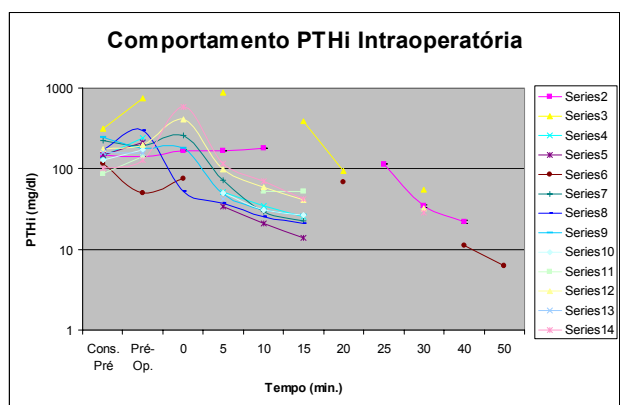


Fig. 3 – *Evolução dos doseamentos da PTHi intra-operatória, tendo como referência o valor basal pré-operatório de cada doente.*

Em três doentes, a não descida dos valores da PTHi intra-operatória aquando da excisão de um primeiro nódulo que parecia ser paratiroides (nódulo tiroideu confirmado pela anatomia patológica), levou à definitiva localiza-

ção e excisão do adenoma, após o que se verificou a descida espectacular dos valores. Nestes doentes foi evitada a exploração cervical clássica e não foi excisada mais nenhuma glândula paratiroideia.

Em 10 doentes foi confirmado o Adenoma pela anatomia patológica, sendo que nos restantes, o diagnóstico foi de hiperplasia de células principais em três casos e um caso de metástase de carcinoma papilar. Houve concordância entre as dimensões identificadas no pré-operatório e nas peças operatórias, com 19,2 (DP4,5) mm e 16,1 (DP6,5) mm, respectivamente.

A média de internamento foi de 4,5 (DP1,4) dias. Sem qualquer morbilidade registada nas consultas de seguimento, houve apenas 5% de morbilidade específica no pós-operatório precoce, correspondendo a um doente com hipoparatiroidismo sintomático transitório, inferior a seis meses.

A evolução das calcémias do pré-operatório para a última consulta de seguimento foi de 11 (DP1) para 9,4 (DP0,5) mg/dl, com valores de referência de 8,4 a 10,2 mg/dl. (Figura 4)

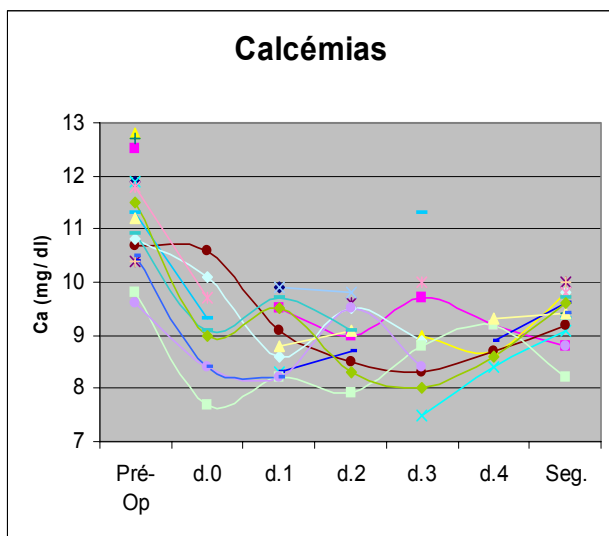


Fig. 4 – Evolução das calcémias do pré-operatório para a última consulta de seguimento, com valores referência de 8,4 a 10,2 mg/dl.

A evolução dos doseamentos da PTHi do pré-operatório para a última consulta de seguimento foi de 233,3 (DP177,5) para 57,1 (DP42) pg/ml, com valores de referência de 11 a 72 pg/ml. (Figura 5)

Aqui salientam-se apenas três casos em que, após queda superior a 50% do PTHi intra-operatório, se verificou um novo aumento nas consultas de seguimento (apesar de calcémias normais), sendo um deles o da metástase de carcinoma papilar e dois em que o diagnóstico anatomopatológico foi de Adenoma.

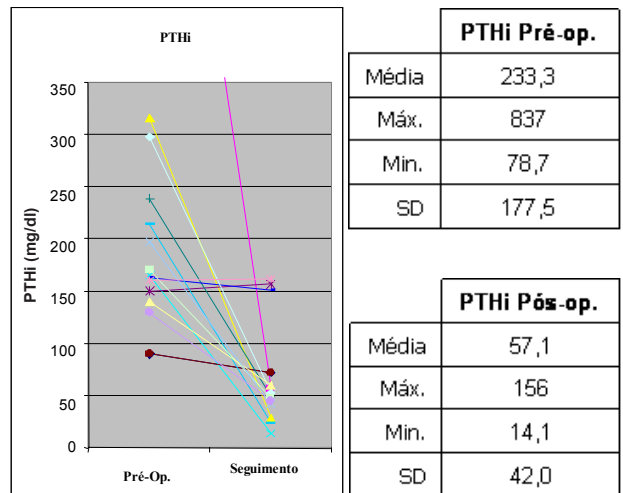


Fig. 5 – Evolução dos doseamentos de PTHi do pré-operatório para a última consulta de seguimento, com valores referência de 11 a 72 pg/ml.

Os três doentes cujo exame anatomopatológico revelou hiperplasia glandular, mantêm valores de calcémia e PTHi dentro da normalidade aos 8,8 (DP3,8) meses de seguimento. Em todos os casos houve uma melhoria da sintomatologia e patologia concomitante.

DISCUSSÃO

A combinação dos exames pré-operatórios de localização dos adenomas paratiroideus com a utilização do doseamento da PTHi intra-operatória, permite uma quase total eficácia do tratamento cirúrgico do Hiperparatiroidismo Primário. Concordando com outros autores, considera-se essencial a realização da cintigrafia com Tc99m-sestamibi e ecografia^{14,15} ou TAC, sendo que os últimos permitem uma localização topográfica imprescindível à realização de uma cirurgia mini-invasiva.

Apesar da elevada especificidade do sestamibi na detecção do adenoma¹⁶, a sua sensibilidade é menor, sobretudo na doença multiglandular¹⁷ e diminui com o tamanho/peso do adenoma. Os falsos positivos e negativos ocorrem sobretudo na presença de outro tecido metabolicamente activo, como por exemplo bócio multinodular, gânglios linfáticos ou metástases de carcinoma tiroideu. No nosso estudo apresenta sensibilidade superior a 75%, sendo no entanto preferível a utilização de dois métodos de imagem concordantes quanto à localização para que seja maior a especificidade, tal como sugerido por outros autores¹⁸.

A associação de HPT1 e patologia tiroideia não é frequente¹⁹, mas o diagnóstico deve ser realizado pré-operatoriamente de forma a serem tratadas na mesma aborda-

gem cirúrgica, tal como sucedeu nos quatro casos incluídos nesta casuística.

A opção por uma abordagem cirúrgica mini-invasiva deve ser sempre considerada, uma vez que a exploração cervical bilateral com identificação das quatro glândulas paratiroideias nos parece, como a outros autores^{4,20-22}, ser demasiado agressiva e associada a maior morbidade. A PTHi intra-operatória é um método extremamente útil no tratamento destes doentes^{23,24} e que deve ser sempre incluída no protocolo operatório.

Verificou-se em todos os doentes uma descida de mais de 50 % aos 10 minutos pós adenomectomia em relação ao valor basal da PTHi e valores normais no fim da operação, o que foi suficiente para assegurar a cura da doença, com alguns autores avaliando um valor predictivo positivo de 96-97%^{13,25}.

Em três dos 14 (21,4%) doentes em que foi realizado o doseamento da PTHi intra-operatória não se verificou a descida dos valores aos 10 minutos após a excisão de um primeiro nódulo *suspeito*, o que motivou a continuação da dissecação nessa localização, até à sua definitiva identificação e excisão. Assim houve uma mais-valia significativa na utilização do doseamento da PTHi intra-operatória nestes doentes, que tinham apenas um exame imagiológico de localização²⁶, pois evitou uma exploração cervical bilateral e a morbidade associada.

Valores elevados de PTHi doseados em consultas de seguimento de doentes assintomáticos e com calcémias normais, após paratiroidectomia curativa com PTHi intra-operatória, continua a ser frequente (em até 40% dos doentes)²⁷⁻³⁰, pelo que alguns autores²⁷ defendem que não deva ser utilizado em doentes normocalcémicos. No nosso estudo ocorreu em dois casos (14,2%) cuja histologia confirmou o adenoma e os exames de imagem continuam negativos (sestamibi e ecografia). Os três doentes cujo exame anatomopatológico revelou hiperplasia glandular de células principais, mas se mantêm assintomáticos e com valores de calcémia e PTHi dentro da normalidade, demonstram a dificuldade, por vezes existente, na identificação histológica de adenoma.

Assim, existindo uma forte correlação entre o diagnóstico por imagem e a localização do adenoma, a protocolização dos métodos e permanente utilização dos doseamentos da PTHi intra-operatória permitirá um maior número de cirurgias mini-invasivas. Este procedimento cirúrgico demonstrou ser eficaz e sem morbidade específica significativa^{7,31-33}, sobretudo a longo termo e em todos os casos houve uma melhoria da sintomatologia e patologia concomitante.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

BIBLIOGRAFIA

1. HEDBACK G, ODEN A, TISELL LE: Parathyroid adenoma weight and the risk of death after treatment for primary hyperparathyroidism. *Surg* 1995;117(2):134-9
2. HEDBACK GM, ODEN AS: Cardiovascular disease, hypertension and renal function in primary hyperparathyroidism. *J Intern Med* 2002;251(6):476-83
3. SHEN W, DUREN M, MORITA E et al: Reoperation for persistent or recurrent primary hyperparathyroidism. *Arch Surg* 1996;131(8):861-7; discussion 867-9
4. CHEN H, SOKOLL LJ, UDELSMAN R: Outpatient minimally invasive parathyroidectomy: a combination of sestamibi-SPECT localization, cervical block anesthesia, and intraoperative parathyroid hormone assay. *Surg* 1999;126(6):1016-21; discussion 1021-2
5. RICHARDS ML, GRANT CS: Current applications of the intraoperative parathyroid hormone assay in parathyroid surgery. *Am Surg* 2007;73(4):311-7
6. DELBRIDGE LW, DOLAN SJ, HOP TT et al: Minimally invasive parathyroidectomy: 50 consecutive cases. *Med J Aust* 2000;172(9):418-22
7. UDELSMAN R, DONOVAN PI, SOKOLL LJ: One hundred consecutive minimally invasive parathyroid explorations. *Ann Surg* 2000;232(3):331-9
8. GAUGER PG, REEVE TS, DELBRIDGE LW: Endoscopically assisted, minimally invasive parathyroidectomy. *Br J Surg* 1999;86(12):1563-6
9. MICCOLI P, BERTI P, CONTE M et al: Minimally invasive video-assisted parathyroidectomy: lesson learned from 137 cases. *J Am Coll Surg* 2000;191(6):613-8
10. DUH QY: What's new in general surgery: endocrine surgery. *J Am Coll Surg* 2005; 201(5):746-53
11. MIHAI R, PALAZZO FF, GLEESON FV et al: Minimally invasive parathyroidectomy without intraoperative parathyroid hormone monitoring in patients with primary hyperparathyroidism. *Br J Surg* 2007;94(1):42-7
12. STALBERG P, SIDHU S, SYWAK M et al: Intraoperative parathyroid hormone measurement during minimally invasive parathyroidectomy: does it «value-add» to decision-making? *J Am Coll Surg* 2006;203(1):1-6
13. CHIU B, STURGEON C, ANGELOS P: Which intraoperative parathyroid hormone assay criterion best predicts operative success? A study of 352 consecutive patients. *Arch Surg* 2006;141(5):483-7;discussion 487-8
14. BORLEY NR, COLLINS RE, O'DOHERTY M et al: Technetium-99m sestamibi parathyroid localization is accurate enough for scan-directed unilateral neck exploration. *Br J Surg* 1996;83(7):989-91
15. PURCELL GP, DIRBAS FM, JEFFREY RB et al: Parathyroid localization with high-resolution ultrasound and technetium Tc

- 99m sestamibi. Arch Surg 1999;134(8):824-8; discussion 828-30
16. DENHAM DW, NORMAN J: Cost-effectiveness of preoperative sestamibi scan for primary hyperparathyroidism is dependent solely upon the surgeon's choice of operative procedure. J Am Coll Surg 1998;186(3):293-305
17. BLANCO I, CARRIL JM, BANZO I et al: Double-phase Tc-99m sestamibi scintigraphy in the preoperative location of lesions causing hyperparathyroidism. Clin Nucl Med 1998;23(5):291-7
18. GAWANDE AA, MONCHIK JM, ABBRUZZESE TA et al: Reassessment of parathyroid hormone monitoring during parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism after 2 preoperative localization studies. Arch Surg 2006;141(4):381-4;discussion 384
19. CASARA D, RUBELLO D, CAUZZO C et al: 99mTc-MIBI radio-guided minimally invasive parathyroidectomy: experience with patients with normal thyroids and nodular goiters. Thyroid 2002;12(1):53-61
20. UDELSMAN R: Six hundred fifty-six consecutive explorations for primary hyperparathyroidism. Ann Surg 2002;235(5):665-70;discussion 670-2
21. BERGENFELZ A, LINDBLOM P, TIBBLIN S et al: Unilateral versus bilateral neck exploration for primary hyperparathyroidism: a prospective randomized controlled trial. Ann Surg 2002;236(5):543-51
22. SIDHU S, NEILL AK, RUSSELL CF: Long-term outcome of unilateral parathyroid exploration for primary hyperparathyroidism due to presumed solitary adenoma. World J Surg 2003;27(3):339-42
23. SOKOLL LJ, DREW H, UDELSMAN R: Intraoperative parathyroid hormone analysis: A study of 200 consecutive cases. Clin Chem 2000;46(10):1662-8
24. VIGNALI E, PICONE A, MATERAZZI G et al: A quick intraoperative parathyroid hormone assay in the surgical management of patients with primary hyperparathyroidism: a study of 206 consecutive cases. Eur J Endocrinol 2002;146(6):783-8
25. GARNER SC, LEIGHT GS Jr: Initial experience with intraoperative PTH determinations in the surgical management of 130 consecutive cases of primary hyperparathyroidism. Surg 1999;126(6):1132-7;discussion 1137-8
26. BARCZYNSKI M, KONTUREK A, CICHON S et al: Intraoperative parathyroid hormone assay improves outcomes of minimally invasive parathyroidectomy mainly in patients with a presumed solitary parathyroid adenoma and missing concordance of preoperative imaging. Clin Endocrinol (Oxf) 2007;66(6):878-85
27. YEN TW, WILSON SD, KRZYWDA EA et al: The role of parathyroid hormone measurements after surgery for primary hyperparathyroidism. Surg 2006;140(4):665-72;discussion 672-4
28. CARTY SE, ROBERTS MM, VIRJI MA et al: Elevated serum parathormone level after "concise parathyroidectomy" for primary sporadic hyperparathyroidism. Surg 2002;132(6):1086-92;discussion 1092-3
29. DHILLON KS, COHAN P, DARWIN C et al: Elevated serum parathyroid hormone concentration in eucalcemic patients after parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism and its relationship to vitamin D profile. Metabolism 2004;53(9):1101-6
30. WANG TS, OSTROWER ST, HELLER KS: Persistently elevated parathyroid hormone levels after parathyroid surgery. Surg 2005;138(6):1130-5;discussion 1135-6
31. AGARWAL G, BARRACLOUGH BH, REEVE TS et al: Minimally invasive parathyroidectomy using the 'focused' lateral approach. II. Surgical technique. ANZ J Surg 2002;72(2):147-51
32. AGARWAL G, BARRACLOUGH BH, ROBINSON BG et al: Minimally invasive parathyroidectomy using the 'focused' lateral approach. I. Results of the first 100 consecutive cases. ANZ J Surg 2002;72(2):100-4
33. CHEN H, ZEIGER MA, GORDON TA et al: Parathyroidectomy in Maryland: effects of an endocrine center. Surg 1996;120(6):948-52;discussion 952-3