

“Quantu mais cedo si cálareim, mais cedo à geintxi vai embora”

Patologia da Tireóide

Os nódulos solitários da tireóide são massas palpáveis e distinguíveis do resto da tireóide. São 4 vezes mais comuns em mulheres que em homens. Felizmente, a maioria dos nódulos mostra-se não neoplásico e localizado (tiroidites, hiperplasia nodular) ou neoplásico, mas benigno.

A maior parte dos adenomas tomam o nome de foliculares, porque derivam deste epitélio. Apesar da maioria ser não-funcional, uma pequena proporção pode causar tirotoxicose. Ou seja, há produção de hormonas em adenomas funcionais - **Adenoma tóxico** - independentemente do TSH.

A grande maioria dos carcinomas de tiróide são bem diferenciados - exceptua-se o anaplásico - e classificam-se da seguinte forma:

- **Carcinoma Papilar** - 75 a 85% dos casos - geralmente com mutação do RET ou BRAF. Podem-se apresentar nas crianças. Mais frequente em mulheres jovens.
- **Carcinoma Folicular** - 10 a 20% dos casos - metade apresenta mutação do RAS. Mais frequente em mulheres com mais de 50 anos.
- **Carcinoma Medular** - 5% dos casos - com origem nas células C (parafoliculares), ocorrem nas Neoplasias Endócrinas Múltiplas tipo 2 (MEN-2) e estão associados a mutações germinativas do RET.
- **Carcinoma Anaplásico** - <5% dos casos - altamente agressivo e letal, geralmente com mutações pontuais da p53. 100% de mortalidade. Idade de apresentação média - 65 anos.

O diagnóstico do nódulo é feito por **aspiração de agulha fina**, possivelmente seguido de tireoidectomia. O iodo radioactivo também assume um papel importante, geralmente seguido pela supressão do TSH pela administração de tiroxina.

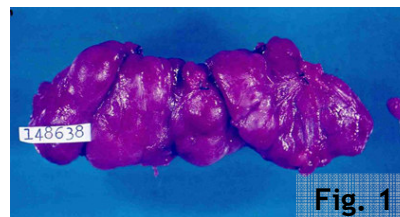
Caso 1

Mulher de 28 anos com bócio difuso, hipertireoidismo grave e exoftalmia. A existência de perturbações do ritmo cardíaco e a dificuldade em controlar o hipertireoidismo determinaram a necessidade de tireoidectomia total.

Qual o diagnóstico? Doença de Graves.

Porquê? Porque se trata de uma situação de hiperplasia e hiperfunção da tireóide sem constituição de nódulos, com exoftalmia e bócio difuso.

Esta aparência macroscópica (**Fig. 1**) é de uma tiróide. Ela é lobulada mas não nodular. Na doença de Graves há um bócio difuso.



Na histologia (**Fig. 2**) evidencia-se uma hiperplasia da tireóide. Ela está aumentada, tem papilas (seta) e rarefacção de colóide (estrela) devido à hiperfunção. Geralmente na H-E o colóide fica bem corado, vermelho, e aqui não está.

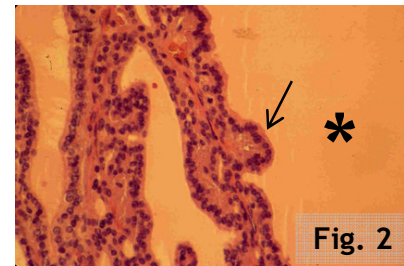


Fig. 2

Quais são os sintomas do hipertireoidismo? Palpitações, agitação, aumento do apetite, aumento do metabolismo, emagrecimento, intolerância ao calor, tremor, etc...

Pode haver exoftalmia sem doença de Graves? Sim. Aumento da adiposidade orbicular, um tumor retro-orbicular, e também há pessoas que naturalmente têm exoftalmia.¹

Pode haver hipertireoidismo com a tireóide normal? Sim, um tumor ovárico, por exemplo. (situação desenvolvida no caso 4)

Qual é a patogenia da Doença de Graves? É uma doença auto-imune, em que os anticorpos, em vez de destruírem a glândula, estimulam a glândula. Os anticorpos ligam-se aos receptores TSH e estimulam as células a produzirem uma grande quantidade de hormonas. Os anticorpos são chamados de tireo-estimulantes.

Quais são as diferenças e semelhanças entre a doença de Graves e a tireoidite de Hashimoto (TH)? As duas são doenças auto-imunes, mas enquanto na doença de Graves há estimulação da glândula, na TH há destruição. A TH no início, pela destruição do tecido, tem um quadro rápido de hipertireoidismo, pela rápida libertação de T3 e T4 no sangue, depois passa para uma fase de eu- ou normotireoidismo, e a longo prazo, hipotireoidismo.

Na TH há bócio? Claro que há, não por aumento do tecido tireoideu, mas por aumento do exsudado inflamatório. Com o tempo a tireóide entra em atrofia, mas no início há bócio.

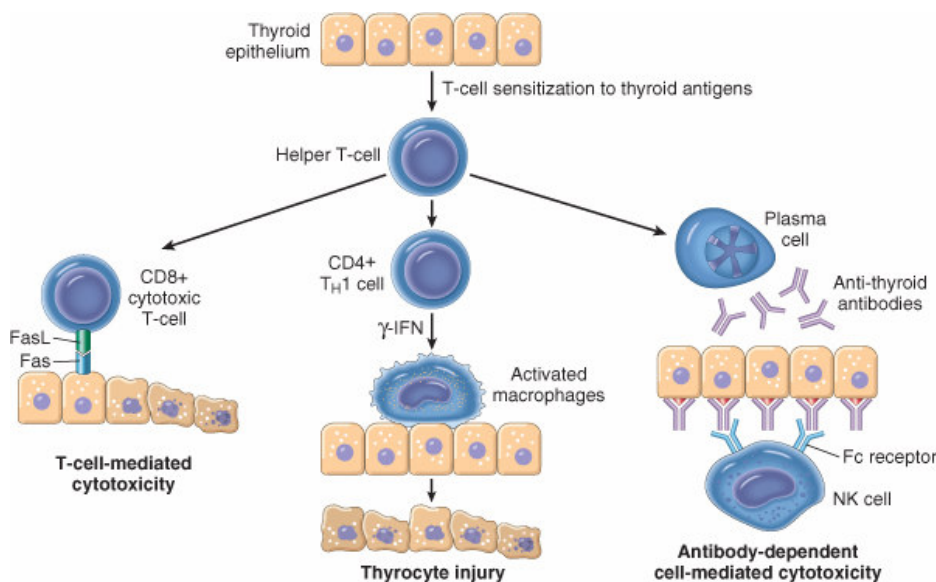


Imagem 1 - 3 modelos propostos para a destruição das células da tireóide na TH. Todos são dependentes da activação de células CD4+.

¹ “Uma vocês conhecem todos... Hei.. Você [Manu] tem mesmo... tem um bocadinho assim, mas é *naturáu*. Além dela, a outra pessoa famosa que tem exoftalmia é a Patrícia Tavares. Aquela actriz... Vocês conhecem do Jura... Mas têm o *olhu grandji*”

Em suma: A TH também é uma doença auto-imune. Os anticorpos na TH são citotóxicos - Ver **Imagem 1** - e o processo caracteriza-se por abundante infiltrado linfocitário com centros germinativos e lesões celulares do tipo oncócito². A doença cursa com normo, e às vezes hipotireoidismo progressivo. Se houver uma fase de Hipertireoidismo, ela nunca é muito acentuada nem é acompanhada de exoftalmia - ao contrário da doença de Graves.

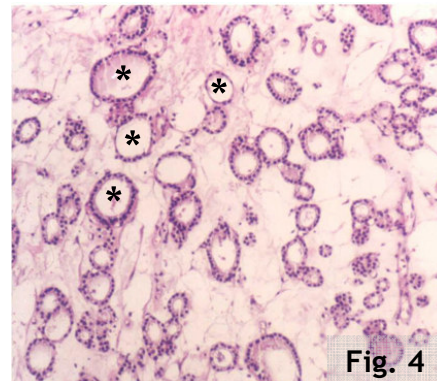
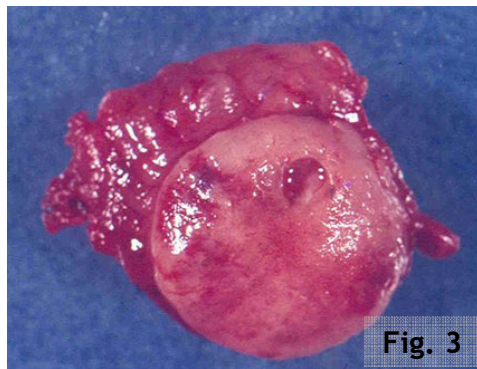
De qualquer das formas é importante fazer, na fase inicial, a distinção entre Graves e TH. Aqui faz-se doseamento de anticorpos e o diagnóstico diferencial.

Caso 2

Mulher de 42 anos com nódulo frio da tireóide.

Qual o diagnóstico? Adenoma da tireóide

Porquê? Nódulo único, bem delimitado, com cápsula, e folículos (ver estrela na figura 4). Mas estes são mais pequenos que os da tireóide normal e não têm colóide. Tomam o nome de microfolicúlos.



É um adenoma folicular da tireóide, porque é um tumor epitelial, com uma estrutura glandular do tipo microfolicúlo no meio do estroma laxo. Há uma cápsula fina, e não há sinais de invasão.

O que é que é nódulo frio e nódulo quente? Tem que ver com a técnica de cintilografia. Dá-se iodo radioactivo ao doente. Se o nódulo captar menos (ou nenhum) iodo que o resto da tireóide, dá-se o nome de nódulo frio. Se captar mais, é quente, e pode ser responsável por Hipertireoidismo.

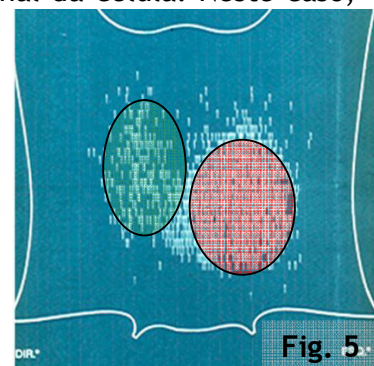
Porque é que este adenoma é um nódulo frio? Obviamente, porque não capta iodo. Isto depende muito do grau de diferenciação funcional da célula. Neste caso, provavelmente a célula era funcionalmente menos diferenciada, captou menos iodo, o nódulo é frio.

Caso 3

Mulher de 38 anos com hipertireoidismo e nódulo quente do lobo esquerdo da tireóide.

Em primeiro lugar, **onde é que está o nódulo quente?** (Sombreado Vermelho - Figura 5)

E o resto da tireóide? (Sombreado Verde - Figura 5).



² Aqui há a referência a **Células de Hürthle**. Umas células grandes, eosinófilas, presentes tanto em tiroidites como em certas neoplasias da tireóide.

O resto da tireóide capta menos iodo que o nódulo. Aliás, vocês não conseguem evidenciar isto na cintilografia, mas capta ainda menos que uma tireóide normal. **E faz sentido que capte menos iodo que uma tireóide normal?** Sim, porque há um aumento da produção de T3 e T4 no nódulo quente, responsáveis por um feed-back negativo no hipotálamo, e diminuir a produção de TSH e uma menor estimulação do tecido tireoideu normal. Como é de presumir, o nódulo não é afectado pelas variações de TSH. É independente do TSH.

E qual é o diagnóstico mais provável? É um adenoma folicular hiperfuncionante, do tipo adenoma tóxico³.

Porque é que se chama adenoma e não carcinoma? Não é pela delimitação, já que o carcinoma pode ser muito bem delimitado também. É porque existe uma discrepância entre a fixação de iodo radioactivo no nódulo e no restante parênquima. A produção de T3 e T4 frena o TSH que estimula menos o resto da tireóide.

Se fizéssemos a histologia deste nódulo, ele também seria hiperplásico, com aquelas micropapilas, e também teria colóide rarefeito - nódulo hiperfuncionante.

Há duas alterações genéticas responsáveis pela maioria destes tumores. Quais são? Mutação do receptor TSH ou mutação da Gs alfa.

Estas mutações são pontuais e hiperfuncionantes. Uma mutação no receptor TSH leva a que a célula esteja sempre a proliferar e a funcionar. O mesmo se passa com a mutação no Gs α que está sempre a activar a transcrição de proteínas no núcleo.

Numa célula normal, para a sinalização acontecer, tem de haver TSH. Neste tumor, a resposta é independente da estimulação hormonal.

Caso 4

Mulher de 52 anos com um nódulo frio no lobo esquerdo da tireóide. A biopsia aspirativa mostra células de um tumor folicular. Na peça de hemitireoidectomia observa-se lesão capsulada de 2,5 cm de diâmetro.

Qual o diagnóstico mais provável? Carcinoma folicular da tireóide.

Porque é que é um Carcinoma folicular? Porque é que não é um Adenoma? Porque é um tumor de estrutura folicular, com núcleos foliculares - cromatina hipercromática, “pretinhos”, regulares, bem delimitados, redondos, iguais - em tudo semelhante a um Adenoma. A única diferença é que o carcinoma apresenta imagens de invasão vascular na cápsula. E tendo invasão da cápsula deixa de ser um adenoma folicular e passa a ser um carcinoma folicular.

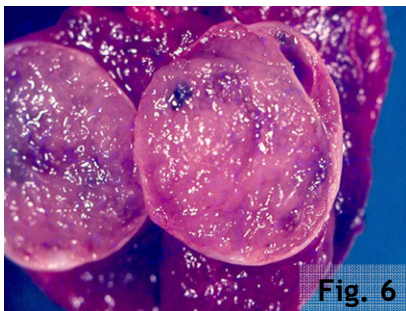


Fig. 6

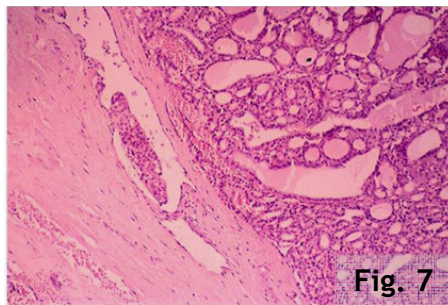


Fig. 7

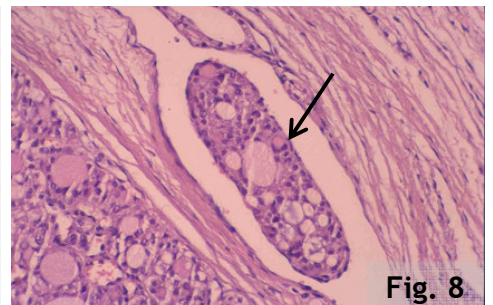


Fig. 8

³ Eu estou seriamente a pensar em incluir um extra em mp3 com o professor a dizer **adenomatóxico**! É hilariante!

Acham que o diagnóstico de “tumor” da biopsia aspirativa estava errada? Não. Porque que na biopsia aspirativa, quando se tem um tumor de estrutura folicular, não se sabe se é um adenoma ou carcinoma, não vêem invasão da cápsula. Por isto se chama tumor folicular e a cirurgia é sempre indicada.

Ou seja, só se distingue um adenoma folicular de um carcinoma folicular se avaliarmos a invasão da cápsula e a invasão vascular.

Ela fez uma hemitireoidectomia - faz-se sempre isto - diagnóstico de um tumor folicular - hemitireoidectomia. **E o que é que se faz agora a esta mulher?** Pesquisam-se metástases. **Como?** Usando iodo radioactivo, que as vai matar. Mas antes, temos de fazer uma tireoidectomia total, porque senão o resto da tiróide vai captar a maioria do iodo e vai dificultar que este chegue às metástases.⁴

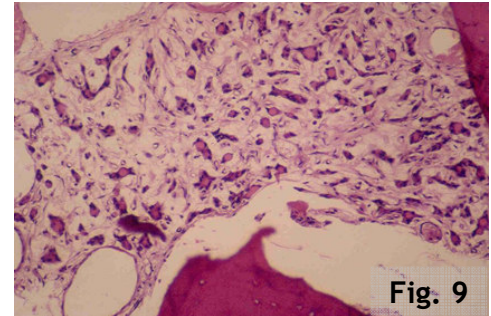


Fig. 9

Dez anos depois da cirurgia complementar feita no caso anterior (totalização da tireoidectomia) a doente tem uma fractura óssea patológica. **O que é que é uma fractura óssea patológica?** Não é de causa traumática.

E foi feita uma biopsia desta área da fractura. **Qual é o diagnóstico?** Metástase ósseas de um carcinoma folicular da tireóide.

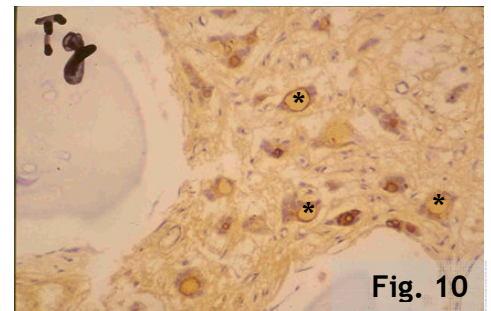


Fig. 10

Reparem na **Figura 10**. **O que é aquilo?** É tireoglobulina. (estrela) **Onde mais é que se tem tireoglobulina no corpo?** Em nenhum sítio. É um marcador tireoidiano. Só há uma situação em que há produção de tireoglobulina noutros sítios que é o “struma ovarii”, um teratoma benigno do ovário com folículos tireoideus, que produz tireoglobulina.

Perante uma estrutura glandular destas no osso e com produção de tireoglobulina não há outro diagnóstico a fazer excepto Metástases ósseas de carcinoma folicular da tireóide.

Como é que explicam o aparecimento tão tardio - 10 anos depois - destas lesões ósseas? O crescimento destas metástases é muito lento e, evidentemente, elas já eram microscópicas na altura da cirurgia.

Desta forma, os carcinomas da tiróide, tanto os foliculares como os papilares não são tratados nem com radioterapia nem com quimioterapia. É cirurgia, e depois pode fazer iodo radioactivo. Onde houver tecido tireoideu vai captar iodo e aquelas células vão morrer e a metástase involui.

Agora, como é que esta senhora que provavelmente fez iodo radioactivo, desenvolveu esta metástase? Provavelmente, na altura da terapia, era uma micro-metástase de tão poucas células que não captava iodo e continuou a crescer.

⁴ Ou seja... Identificou-se um nódulo frio e fez-se uma biopsia aspirativa. Diagnosticou-se um tumor folicular. Como procedimento cirúrgico normal fez-se uma hemitireoidectomia em que se revelou um carcinoma. Sendo um carcinoma, tem de se eliminar as metástases. Como? Com iodo radioactivo. Mas como o tecido tireoideu restante “dificulta” o processo, tem de se efectuar uma tireoidectomia total antes da carga de iodo.

Quanto à destruição óssea, não tem nada a ver com hormonas. É o próprio tumor, por crescimento, compressão, e destruição do tecido ósseo que vai consumir o osso.

E lembrem-se que aquelas mutações do receptor TSH e $G_{s\alpha}$ são só nos adenomas funcionantes. Estes carcinomas são nódulos frios, não produzem T3 nem T4.

Caso 5

Homem de 41 anos com nódulo frio da tireóide. O exame da peça cirúrgica mostrou a lesão representada nas figuras 11 e 12.

O que é que se vê na Figura 12? Uma papila (seta).

Olhando para o tumor macroscopicamente, porque é que ele parece ser maligno? Não tem cápsula, não parece tão bem delimitado como um adenoma e tem o aspecto compacto, branco, típico de neoplasias muito celulares, geralmente malignas. Na histologia tem papilas, núcleo de aspecto vazio, podem ter inclusões, e aspecto ground-glass, típico de carcinoma papilar. É um Carcinoma papilar da tireóide.

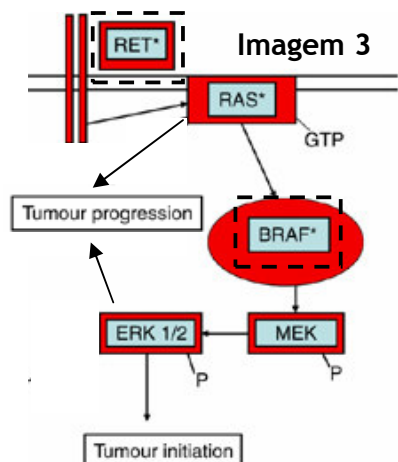
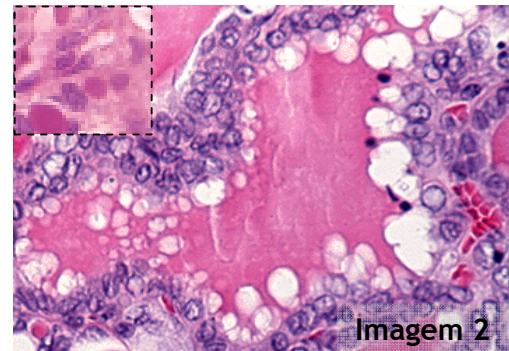
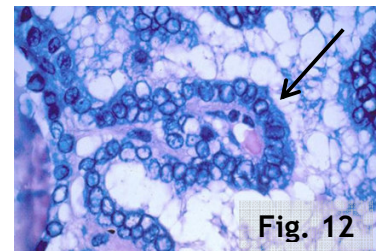
O carcinoma folicular e o papilar são carcinomas bem diferenciados da tireóide.

Reparem na Imagem 2. Que tipo de carcinoma é? É um carcinoma papilar? Porquê? Reparem no aspecto em ground glass e nos núcleos “vazios”. Mesmo não tendo papilas o núcleo é que manda. Toma o nome de variante folicular do carcinoma papilar. Reparem que os núcleos são bem diferentes dos do carcinoma folicular. (ver canto superior esquerdo). E porque é que se chama carcinoma papilar e não folicular? Porque as alterações genéticas são as mesmas e o comportamento clínico também.

E quais são as alterações genéticas? Rearranjo do RET e mutações do BRAF. O RET é um oncogene, receptor tirosina-quinase, ele pode rearranjar-se, torna-se hiperfuncionante e leva à proliferação da célula. Um dos intermediários da cadeia do RET é o BRAF. (Imagem 3).

As mutações são exclusivas. O carcinoma papilar ou tem um rearranjo do RET ou um rearranjo do BRAF. Porque é que não tem dos dois? Era estimulação a mais e a célula morria.

RET quer dizer “rearranged during transfection” e é um gene do cromossoma 10. E como é que se dá o arranjo de um gene? Tem de haver uma quebra, uma das formas é por translocações. Além de translocação, uma outra forma é a inversão. Podem ocorrer várias formas de rearranjo no carcinoma papilar da tireóide.



O carcinoma papilar da tireóide tem uma etiologia muito conhecida. Qual é que é? Exposição à radiação. E estes carcinomas que aparecem depois da exposição à radiação têm como alteração genética o rearranjo do RET. A radiação produz quebras dos cromossomas. É o caso de Chernobyl, que é onde há mais carcinoma papilar da tireóide em crianças. Crianças que eram pequenas ou nasceram na altura do desastre, foram expostas, e sofreram rearranjos do RET que dão o carcinoma papilar.⁵

Caso 6

Mulher de 22 anos com adenopatias cervicais à direita. O diagnóstico da biopsia aspirativa foi de metástase de carcinoma da tireóide. Os primeiros exames clínico e imagiológico da tireóide foram inconclusivos. Apesar disto a doente foi submetida a hemitireoidectomia direita e linfadenectomia.

Qual o diagnóstico? Metástases ganglionares de um microcarcinoma papilar.

A mulher está na faixa etária de carcinoma papilar da tireóide e não é muito raro uma doente ter metástases como primeira manifestação - adenopatia.

E porquê microcarcinoma? Porque aparentemente a tireóide estava normal.

Com diagnóstico de metástases ganglionares de um carcinoma da tireóide, mesmo sendo a tireóide normal do ponto de vista de palpação e ecografia, faz-se uma tireoidectomia. E tem de se encontrar o carcinoma porque ele está lá.

E porquê papilar? Não é um diagnóstico certo, mas é porque o papilar geralmente metastiza para gânglios e o folicular por via hematogénea.

E qual é o prognóstico? Geralmente é bom, mesmo com metástases, o prognóstico desta situação é bom. Tem de fazer tireoidectomia e linfadenectomia e depois iodo radioactivo.

Caso 7

Mulher de 56 anos com um volumoso tumor de tireóide em parte capsulado e em parte com sinais de invasão transcapsular.

É benigno ou maligno? Tem invasão transcapsular, logo é maligno.

Como é que se descreveria a macroscopia (Figura 15)? Tem uma lesão escura no centro, irregular e estrelada, que corresponde à necrose. Tudo isto é um tumor. Relativamente bem delimitado, com uma área de necrose central.

Na **Fig. 16** distingue-se a massa tumoral (estrela), fibrose (seta) e necrose (ponta de seta).

E a **Fig. 17** é uma microscopia electrónica de uma célula do tumor. **O que é que tem de anormal?** Um número exagerado de mitocondrias no citoplasma.

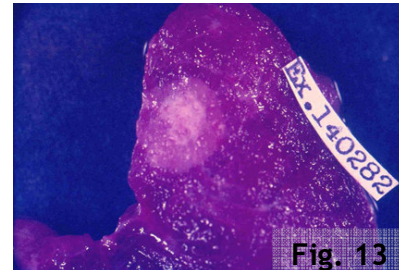


Fig. 13

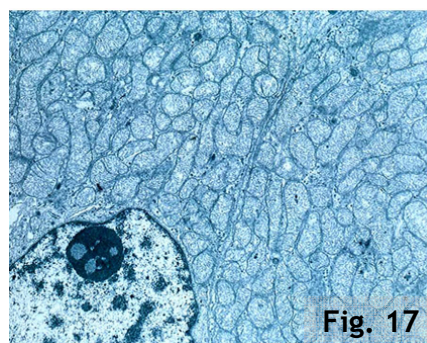
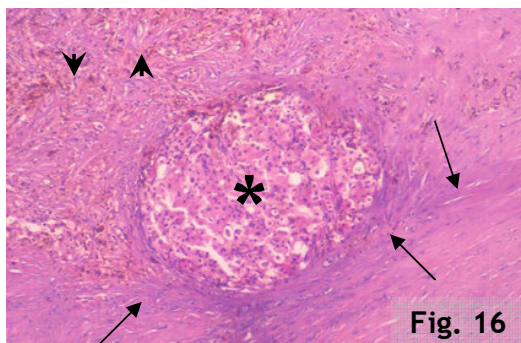


Fig. 14



Fig. 15

⁵ E pronto.. aqui dá-se uma das maiores conversas inúteis desde que há aulas desgravadas. Fica-se a saber que o Prof. Schmitt já era velho em 1986 - palavras do próprio - e na altura morava na Suécia.



Qual o diagnóstico? Na histologia e macroscopia vê-se a necrose, e na microscopia um aspecto oncocítico ou de células de Hürthle - cheio de mitocôndrias.

É a variante oncocítica do carcinoma folicular da tireóide. Também chamado de carcinoma de células de Hürthle.

Pode haver variante oncocítica do carcinoma papilar? As mitocôndrias podem acumular-se quer em células de carcinoma folicular, quer em células com rearranjo do RET. Apesar de ser possível, a variante oncocítica papilar é muito rara.

E quais as alterações genéticas que podem justificar as características especiais das células neoplásicas - acumular de mitocôndrias? Pode haver duas grandes alterações. Ou num gene nuclear ou num gene do DNA mitocondrial. Desta forma ou há deleções no DNA mitocondrial, ou mutações em genes nucleares que codificam enzimas da cadeia respiratória mitocondrial. As mitocôndrias podem proliferar dentro da célula, mesmo sem haver proliferação da célula em si. Também se deve ter presente que nem sempre este aumento de proliferação mitocondrial está associado a tumor - ver exemplo da TH.

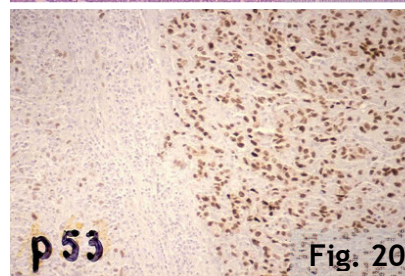
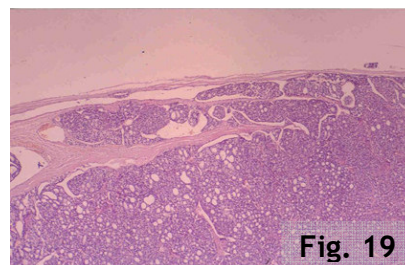
Caso 8

Homem de 60 anos com volumoso tumor da tireóide.

Como é que descrevem a macroscopia? Uma massa esbranquiçada não-homogênea numa tireóide seccionada. **Benigna ou maligna?** Pela macroscopia aparenta ser bem delimitado, mas se observarmos a histologia - **Fig. 19** - tem invasão da cápsula e dos vasos e afinal não é nada bem delimitada. Tem um nódulo no meio, esse sim, bem delimitado, mas depois o tumor cresce e invade. O que está a vermelho é o que sobrou da tireóide. O resto é tudo tumor.

Qual é o diagnóstico para este tumor? Carcinoma pouco diferenciado possivelmente em transformação anaplásica.

Se repararem, neste tumor há aumento da produção de p53. É maligno e presume-se que tenha mau prognóstico. Todas estas características são partilhadas pelo anaplásico. **Mas o que é que tem aqui que o carcinoma anaplásico não tem?** Folículos. No carcinoma anaplásico, as células já estão de tal forma modificadas que já não formam mais folículos.



O que é que existe de diferente entre os carcinomas folicular e papilar e o anaplásico? É que o último é um carcinoma pouco diferenciado da tireóide. É um tumor muito invasivo, formado a partir de um tumor encapsulado. Tem microfolículos e áreas sólidas. Tem franca invasão vascular e positividade para a p53.

É importante fazer o diagnóstico diferencial entre o pouco diferenciado e o anaplásico? No carcinoma pouco diferenciado, até 40% dos doentes podem ser curados, no anaplásico 100% morrem.

Na macroscopia e histologia temos um padrão sólido, franca invasão vascular e mutações da p53 que deixa de ter função.

Se fosse já um carcinoma anaplásico transformado, as células eram muito coradas, havia muita necrose, e não havia mais folículos.

Claro que a p53 é importante. Ela não está alterada nos carcinomas bem diferenciados da tireóide. Se tem alteração da p53, aquilo é, no mínimo, um carcinoma pouco diferenciado.

Em suma, os carcinomas da tireóide referidos⁶ apresentam uma série de características que os distinguem histológica e clinicamente:

- **Carcinoma Papilar**
 - Núcleos com cromatina dispersa que lhes dá uma aparência “vazia” - Núcleo em “ground glass” ou “Orphan Annie eye”. Possibilidade de inclusões intranucleares. São as características do núcleo e não a arquitetura papilar que permitem a classificação deste tumor.
 - Estruturas calcificadas - Corpos psammomatosos - um forte indicador de carcinoma papilar.
 - Papilas cobertas por um epitélio cubóide.
 - Metastização ganglionar/linfática. Geralmente cervical.
- **Carcinoma Folicular**
 - Geralmente apresentam alterações degenerativas - fibrose e focos de calcificação.
 - Por vezes apresentam células com um citoplasma eosinófilo e granular - células de Hürthle.
 - Os núcleos não apresentam as alterações dos carcinomas papilares e não existem corpos psammomatosos.
 - Metastização hematogena.
- **Carcinoma Anaplásico**
 - Células anaplásicas que podem tomar várias formas.
 - Pouco diferenciado e de crescimento rápido.
 - Não há terapia eficaz, tendo uma mortalidade de 100%

Patologia da Paratireóide

Caso 9

Homem de 43 anos com cálculos renais e focos de calcificação em vários órgãos. O exame laboratorial revelou acentuada hipercalcemia. O doente foi submetido a paratireoidectomia por volumoso tumor de uma das paratireóides.

⁶ Eu presumo que o carcinoma medular tenha sido abordado na aula teórica de RET, já que não falaram nem ligeiramente dele aqui. Apesar de só se sumariar os carcinomas não se esqueçam dos adenomas, nossos amigos, muito importantes e que não matam as pessoas!

O que é que relaciona os cálculos renais com os focos de calcificação? A hipercalcemia, provavelmente por aumento da Paratormona.

Qual é o diagnóstico clínico? Hiperparatireoidismo.

Qual o diagnóstico? (sabendo que o nódulo ocupava a quase totalidade da glândula e as restantes paratireóides não estavam aumentadas de volume). Um tumor da paratireóide (estrela). A distinção entre carcinoma e adenoma não pode ser feita baseada na Figura 21, porque depende da presença de sinais inequívocos e macroscópicos da invasão de estruturas peri-paratireóide ou a presença de metástases ganglionares. Desta forma, só com a histologia não é possível fazer o diagnóstico diferencial.

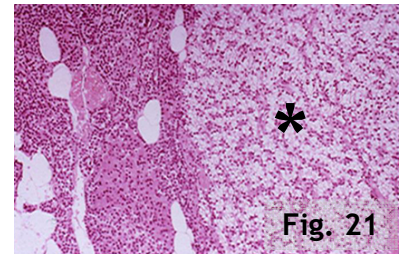


Fig. 21

Conhece algum gene que esteja envolvido nesta patologia? De que formas? Ciclina D1. Mutações e rearranjos levando à sobre-expressão.

O gene da Ciclina D1 foi inicialmente identificado numa leucemia linfocítica crónica B que apresentava uma translocação (11;14)(q13;q32). O gene do cromossoma 14 é o da cadeia pesada das Imunoglobulinas e o do cromossoma 11 foi designado BCL-1 (B-cell leukemia/lymphoma).

Um outro indivíduo, em adenomas da paratireóide, encontrou alterações num gene ao qual chamou PRAD1 (Parathyroid adenoma 1). Verificou-se que o BCL-1 e o PRAD1 correspondiam à mesma proteína, isto é, à ciclina D1. Esta proteína está sobre-expressa em alguns adenomas da paratireóide e verificou-se a existência de mutações e rearranjos somáticos deste gene nestes tumores.

Lembrem-se que a Ciclina D1 é responsável pela passagem de G1 para S.

Patologia da Supra-Renal⁷

Caso 10

Indivíduo de 37 anos, sexo feminino, de boa saúde até Setembro de 1997, quando se queixou de dores de cabeça e ansiedade, tendo-lhe sido detectada uma ligeira hipertensão (BP 150/95 mmHg)

Exames bioquímicos:

- Ácido vanil-mandélico (VMA): 29mg/24h (N: 1,8-6,7)
- K⁺: 4,0 mEq/L (N: 3,5-5,5)
- Cortisol: 488 nmol/24h (N: 78,6-589,6)

Admitindo que se trata de uma hipertensão provocada por um processo hiperplásico ou neoplásico, temos o diagnóstico diferencial entre:

- Síndrome de Cushing
- Tumor (adenoma ou carcinoma) do córtex da supra-renal
- Feocromocitoma

Qual é o diagnóstico? Feocromocitoma. Há aumento do VMA. Porque é que não é S. de Cushing? Porque o cortisol é normal e a massa não é bilateral (Ver Fig. 22). Se tivesse o cortisol aumentado, podia ser um adenoma

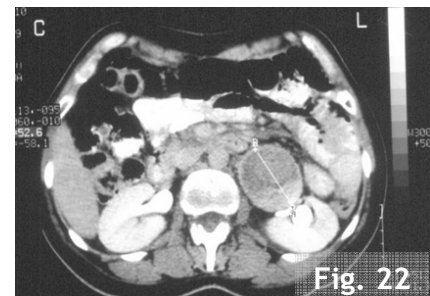


Fig. 22

⁷ “Si continuarem conversando isto demora mais”

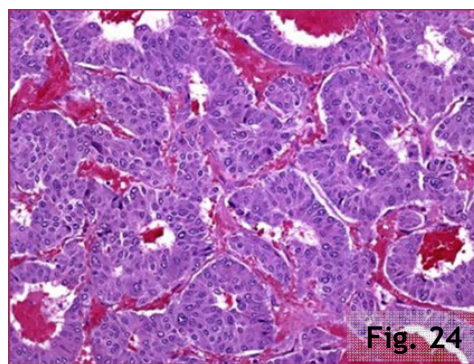
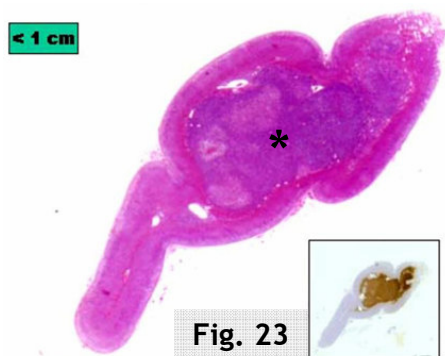
da hipófise, ou uma hiperplasia bilateral da supra-renal - S. Cushing.

Se os valores de potássio e sódio estivessem muito alterados, podia ser um tumor do córtex, produtor de aldosterona.

O feocromocitoma é um tumor da medula. Esta TAC do doente, mostra uma mancha nodular de 5,2 cm na região supra-renal esquerda? É um feocromocitoma, mas baseado apenas na TAC, também podia ser um tumor do córtex da supra-renal.

Porque é que existem tumores produtores de corticoides, aldosterona e hormonas sexuais? Dependendo da região do córtex onde o tumor se desenvolve, pode produzir diferentes hormonas.

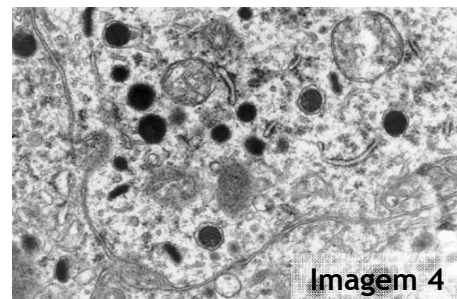
Como é que se distingue um adenoma dum carcinoma? O mais importante é capacidade de invasão e de metastização. Também passa pelo tamanho e pelo número de mitoses.



A doente foi submetida a uma laparoscopia e observou-se a lesão documentada nas Figuras 23 e 24. **Como é que descreveria esta lesão?**⁸

A Fig. 23 é uma supra-renal. **E onde é que está a lesão na supra-renal?** É a zona mais escura (asterisco), também corada por Imunocitoquímica. Este tumor é epitelial, cheio de sangue no meio, localizado na medula da supra-renal. É um feocromocitoma.

A microscopia electrónica revelou numerosos corpos densos neurosecretores. (Imagem 4) **O que contêm os grânulos?** Catecolaminas. Noradrenalina (em maior quantidade) e Adrenalina. Na medula normal há mais A, mas no feocromocitoma há mais NA.



Quais são os outros tumores endócrinos que podem ter estas estruturas? Carcinóides e outros tumores do sistema Neuro-endócrino. Podemos ter o paraganglioma, o carcinóide do pulmão, carcinóide do tubo digestivo, tumores de células endócrinas do pâncreas: insulinoma, glicaginoma, somatostatina, gastrinoma, adenoma da hipófise, carcinoma medular da tireóide, carcinomas/adenomas das paratireóides, etc. São tumores neuro-endócrinos. A sinaptofisina é o marcador nervoso e a cromogranina o marcador endócrino.

Todos estes tumores apresentam estes grânulos, contendo substâncias diferentes conforme o tipo de tumor.

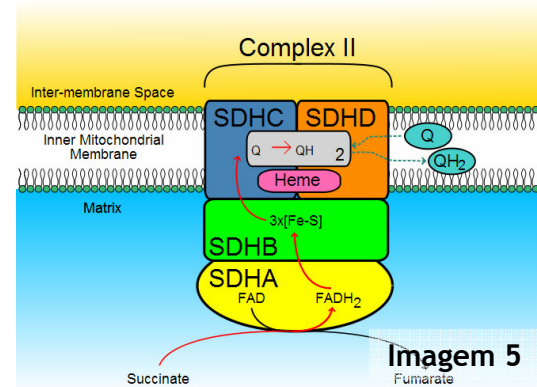
⁸ “José Carlos.. José Carlos Jácome... Oi? Não se calam... Realmente, você e ele (permanece a incógnita de quem é o ele), parecem as mulheres de antigamente. Só que as mulheres hoje ficaram mais inteligentes e menos conversadoras... E os homens ao contrário... É um horror... É uma vergonha...”

- Primo, diagnosticado aos 13 anos um paraganglioma maligno produtor de dopamina
- Prima, morreu aos 30 anos com metástases generalizadas de neoplasia da supra-renal

Qual/Quais os genes a ser estudados? Esta família tem múltiplos feocromocitomas e paragangliomas. Os genes que podem dar esta situação são:

- RET - MEN-2 (neoplasias endócrinas múltiplas)
- VHL - Síndrome de von Hippel-Lindau
- NF1 - Neurofibromatose 1
- SDHB, SDHC

- SDHD - PGL1
- SDHB - PGL4
- SDHC - PGL3



Um aparte sobre SDH's

O mecanismo exacto não está determinado, mas suspeita-se que a disfunção do complexo II possa causar uma resposta hipóxica na célula e levar à formação de tumor.

1. **PCR SSCP** - PCR seguido de SSCP - Single Strand Conformational Polymorphism - separação eletroforética de ácidos nucleicos de cadeia simples, baseado na diferença de sequência.
2. **Sequencição do gene.**

Neoplasia Endócrina Múltipla

	MEN-1	MEN-2A	MEN-2B
Pituitária	Adenomas		
Paratireóide	Hiperplasia +++ Adenomas +	Hiperplasia +	
Ilhéus pancreáticos	Hiperplasia ++ Adenomas ++ Carcinomas +++		
Adrenal	Hiperplasia da cortical	Feocromocitoma ++	Feocromocitoma +++
Tireóide		Hiperplasia das células C +++ Carcinoma Medular +++	Hiperplasia das células C +++ Carcinoma Medular +++
Alterações extra-endócrinas			Ganglioneuromas mucocutâneos Habitudo marfanóide
Locus mutante	<i>MEN1</i>	<i>RET</i>	<i>RET</i>

Frequência relativa: +, pouco comum; +++, muito comum

Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 1 ou Síndrome de Wermer

A causa é uma mutação germinativa no gene MEN1 (11q13) que codifica uma proteína chamada **menina**⁹ que se localiza no núcleo e actua como gene supressor de tumores. A maioria dos casos é de transmissão autossómica dominante

- **Paratireóide** - Hiperparatireoidismo Primário (causa hiperplásica ou neoplásica - adenoma)
- **Pâncreas** - Tumores endócrinos. Insulinoma - Hipoglicemia. Gastrinoma - Síndrome de Zollinger-Ellison
- **Pituitária** - Adenoma que pode causar excesso de uma hormona, geralmente prolactinomas.

Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 2A ou Síndrome de Sipple

A mutação do RET (oncogene) presente na MEN-2A é germinativa e activa-o constitutivamente o que resulta num ganho de função. A maioria dos casos dos tipos 2A e 2B é de transmissão autossómica dominante.

- **Tireóide** - Carcinoma medular da tireóide associado a um aumento na secreção de calcitonina. Ocorre em quase 100% dos pacientes.
- **Feocromocitoma** - 40 a 50% dos pacientes.
- **Paratireóide** - Hiperplasia/Tumor, que se manifesta como hipercalcemia ou cálculos renais. 10 a 20% dos pacientes

Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 2B

A mutação em causa é uma alteração pontual no domínio catalítico tirosina-quinase do RET

- **Feocromocitoma.**
- **Tireóide** - Carcinoma medular .

⁹ Presumo que seja esta a tradução de “*menin*”

- Ausência de hiperparatireoidismo primário.
- **Neuromas ou ganglioneuromas** que envolvem a pele, mucosa oral, olho, etc...
- **Hábito marfanóide.**

Aquilo que tenho de dizer para não ser acusado de exagero (nas primeiras páginas):

Sim, acrescentei alguns detalhes teóricos à aula. Sim, condensei e adicionei alguma informação. Sim, todas as perguntas foram respondidas, por mais ou menos explícitas que elas possam estar... E acho que isto não dispensa a leitura do Robbins e da aula desgravada de RET!

Aquilo que quero dizer mesmo sendo acusado de exagero (nesta última página):

E vocês perguntam: Porque é que a tiróide é importante? A resposta é simples... Porque se pode ter hipertireoidismo. (Se não perceberam a piada - aí era uma piada? -, não se preocupem, é normal... Tão normal como a exoftalmia da Manu ou a feminilidade do Zeca. Mais de 90% do curso não a percebeu... Mas um grupo restrito vibrou com ela)

E há mais uma coisa engraçada acerca desta aula... Sim.. ei que é exageradamente cansativa, condensada e mal escrita, sei isso... Mas para além disso, imortaliza algumas pessoas nas notas de rodapé. Não têm de me agradecer por isso, esta é a parte em que eu agradeço.

Agradeço à Patrícia pelos apontamentos da aula. Preciosos e precisos, apesar da última página estar a roçar o ilegível. À Maria por freneticamente ter escrito tudo o que saltava dos slides em tons de vermelho. E como é óbvio à Ana, pelo gravador.

Às pessoas que dizem frases do tipo “Mas os cílios são para dentro ou para fora da célula?” ou ainda “PORRA!!! Isto são estrelas... Só se forem cometas!”. Estas, para além de me esboçarem um sorriso por cada frase desse tipo (entenda-se 2 sorrisos por hora), ainda tiraram uns apontametoziños úteis durante o seminário.

Aos meus pais, porque sem o meu computador não era nada (nem eu nem esta aula). Às torradas da Triunfo que me acompanharam nesta demanda. À Wikipedia, fonte eterna e jovial de sabedoria. À Sony, pelo modelo MDR-E10LP de phones...

Ao Leonel, pela letrinha corada e constrangida com a qual tomou as notas sobre a Ciclina D1 (e por ter um glossário de fármaco tão a jeito nos momentos certos).

Ao Zé Carlos, por ser o travesti de ascendência sueca mais musculado que conheço. (ver nota 8)

À Mariana. Por ter faltado. E nos ter poupado uma boa dose de “Porquês?” e “Ois?” que iriam culminar num imenso seminário.

À Prof. Fátima Carneiro... porque se tivesse sido ela a dar a aula, íamos ter o Zé a responder a mais perguntas... E NINGUÉM QUER ISSO!

À Chiara, por me segurar durante o seminário... Porque afinal, serviu-me para mais do que isso, mais do que afastar o tédio.

A todos os elementos da minha turma que, porque não me marcaram neste seminário, nem deixaram a sua marca na gravação, foram esquecidos desta lista. Afinal, esta é só uma lista, podem tirar essa ideia de desprezo das vossas mentes!

À Chiara outra vez... e ao Leonel, e à Mariana, e à Maria, e isto vai ficar piroso, e outra vez à Chiara, e à Ana, e é melhor pararem de ler, e ao Tiago, e à Mónica, e ao Luís Filipe, e ao Nuno Filipe, e eu avisei que isto ia ficar mau, e ao Leonel Filipe, e à Soraia, e a todos aqueles que, por mim, merecem ter um nome referido numa obra literária (reles) como esta.

E isto traz-nos de volta à Terra!

Boa sorte!

Boa sorte a todos aqueles que acharam estes últimos parágrafos o cúmulo da piroseira! E ainda melhor sorte para os que não acharam!

Fim. Serenidade momentânea. Catarse. Tirolínio. Meio. Suspiro. Início. Desfecho.

Marcelo Sousa

Numa onde de devaneios. E um remate de falta de lucidez!