

# Granuloma Periférico de Células Gigantes como Primeira Manifestação de um Hiperparatiroidismo Primário

Luís Medeiros\*, Luís Monteiro\*\*

**Resumo:** O hiperparatiroidismo primário é uma doença rara, com origem em patologia intrínseca das paratiróides, caracterizada por uma produção excessiva de paratormona (PTH) com consequente hipercalcemia. É uma doença classicamente associada a perturbações ósseas como quistos ósseos ou granulomas de células gigantes, a lesões renais, gastrointestinais, neuromusculares e cardiovasculares.

Os autores apresentam um caso de hiperparatiroidismo primário associado a um granuloma periférico de células gigantes na cavidade oral como primeira manifestação da doença. Após o diagnóstico histopatológico preliminar de granuloma periférico de células gigantes, a detecção de hipercalcemia, a elevação da PTH e a confirmação da existência de um adenoma das paratiróides permitiu o diagnóstico definitivo da lesão oral como granuloma periférico de células gigantes associado a um hiperparatiroidismo primário.

O facto da cavidade oral poder ser um dos locais afectados por estas lesões, permite ao médico dentista/estomatologista ser um dos pontos-chave no diagnóstico de um hiperparatiroidismo primário, prevenindo o aparecimento de complicações de elevada morbidade.

**Palavras-Chave:** Hiperparatiroidismo primário; Hipercalcemia; Paratormona; Granuloma de células gigantes; Cavidade oral

**Abstract:** Primary hyperparathyroidism is a rare disease, due to intrinsic parathyroid pathology, characterised by an excessive parathormone production with subsequent hypercalcemia. It is a disease associated to osseous alterations like bone cysts or giant cell granulomas and renal, gastrointestinal, neuromuscular and cardiovascular lesions.

The authors present a case of primary hyperparathyroidism associated with peripheral giant cell granuloma of oral cavity, as first manifestation. After preliminary histopathological diagnosis of a peripheral giant cell granuloma, the detection of hypercalcemia, elevated PTH and detection of a parathyroid adenoma has lead to definitive diagnosis of first oral lesion as a giant cell granuloma associated to a primary hyperparathyroidism.

The fact that the oral cavity is one of the places where these lesions can occur, allows the oral specialist to be one of the key-points in the diagnosis of a primary hyperparathyroidism preventing the onset of complications of high morbidity.

**Key-words:** Primary hyperparathyroidism; Hypercalcemia; Parathormone; Giant cell granuloma; Oral cavity

(Medeiros L, Monteiro L. Granuloma Periférico de Células Gigantes como Primeira Manifestação de um Hiperparatiroidismo Primário. Rev Port Estomatol Cir Maxilofac 2009;50:5-10)

\*Médico Estomatologista. Director do serviço de Estomatologia do Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil - Porto

\*\*Médico Dentista (ISCSN). Mestre em Oncologia (ICBAS). Regente de Biopatologia e Anatomia Patológica no IPSN/ESVS. Docente de Clínica Cirúrgica e Periodontal III (ISCSN). Monitor de estágio em Medicina Dentária (ISCS) no Hospital de Valongo. Investigador do Centro de Investigação em Ciências da Saúde (CICS).

## INTRODUÇÃO

O hiperparatiroidismo primário (HPTP) é uma doença com origem em patologia intrínseca das paratiróides caracterizada por uma produção excessiva de paratormona (PTH) com consequente hipercalcemia. É uma doença rara com uma prevalência

de 0,1%, estimando-se uma incidência anual de 25 a 30 novos casos por 100000 habitantes na Europa e Estados Unidos. É mais comum em grupos etários superiores a 40 anos e 2 a 3 vezes mais frequente no sexo feminino<sup>(1,2)</sup>.

Com a possibilidade do doseamento do cálcio sérico por métodos automatizados, nos exames analíticos de rotina, a apresentação assintomática do HPTP é actualmente a mais frequen-

te acontecendo em 80% dos casos<sup>(3)</sup>. Contudo com a persistência do excesso de PTH começam-se a evidenciar sinais e sintomas por todo o organismo resultantes do atingimento dos sistemas ósseo (osteopenia, osteoporose, fracturas ósseas, quistos e fibrose óssea - osteíte fibrosa quística), renal (nefrolitíase e nefrocalcinose), neuromuscular, gastrointestinal e cardiovascular<sup>(1,4)</sup>.

Na cavidade oral uma das manifestações osteo-fibrosas classicamente associadas ao HPTP é o granuloma de células gigantes nomeadamente de localização periférica (granuloma periférico de células gigantes associado ao HPTP) ou intraóssea (granuloma central de células gigantes associado ao HPTP ou tumor castanho do HPTP). Porém, actualmente, estas lesões de células gigantes raramente são uma das primeiras manifestações de um HPTP<sup>(5-8)</sup>.

O diagnóstico atempado desta doença é importante prevenindo complicações de elevada morbidade.

Neste artigo apresentamos um caso de um hiperparatiroidismo primário cuja primeira manifestação foi a existência de um granuloma periférico de células gigantes na cavidade oral.

### CASO CLÍNICO

Senhora de 52 anos, de raça caucasiana, recorreu ao serviço de Estomatologia do Instituto Português de Oncologia – Porto, por apresentar um nódulo gengival indolor na face lingual mandibular esquerda, com 4 meses de evolução (Figura 1).

Nos antecedentes pessoais, há a referir hipertensão arterial e história de exérese de nódulo fibroso (não oncológico) da mama. Não referiu hábitos tabágicos ou alcoólicos; não havia medicações crónicas.

Os antecedentes familiares eram irrelevantes.

Ao exame físico intra-oral apresentava um nódulo de 2cm de maior diâmetro, cor-de-vinho, localizado na região lingual da gengiva entre os dentes 33 e 35 (Figura 1).

À palpação, a lesão era indolor e de consistência firme.

Os testes de vitalidade mostraram que todos os dentes adjacentes à lesão estavam vitais. Não apresentavam mobilidade dentária.

Na ortopantomografia observa-se reabsorção óssea nas duas arcadas; ausência de 36, 38, 46 e 48. Não se observam áreas suspeitas no terceiro quadrante (Figura 2).

Embora o diagnóstico clínico fosse sugestivo de um granuloma periférico de células gigantes, foram colocados diagnósticos diferenciais como epúlide fibro-inflamatória ou GPCG associado a um hiperparatiroidismo.

Foi realizada a biopsia excisional da lesão gengival sob anestesia local (Figura 3).



Figura 1 - Nódulo gengival localizado na região lingual do 3º quadrante



Figura 2 - Ortopantomografia onde se observa reabsorção óssea nas duas arcadas, sem lesões suspeitas no 3º quadrante.



Figura 3 - Peça resultante da biopsia excisional da lesão gengival

O exame anato-patológico da lesão, revelou um granuloma de células gigantes, apresentando-se como uma lesão não capsulada, com áreas fibro-granulomatosas vasculares contendo várias células gigantes multinucleadas, por vezes áreas de hemorragia e deposição de hemossiderina (Figura 4).

Perante tal resultado histológico foram realizados exames analíticos para despistar um eventual hiperparatiroidismo. Os exames bioquímicos revelaram um valor elevado do cálcio ionizado (de 1,72 mmol/L) (normal de 1,17-1,38 mmol/L). O valor da PTH estava igualmente elevado (12,3 pmol/L) (normal até

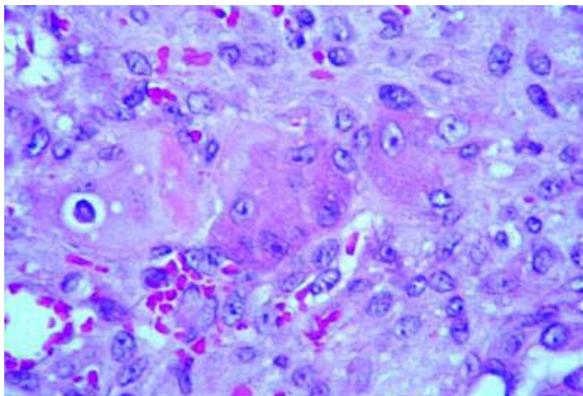


Figura 4 - Áreas fibro-granulomatosas vasculares contendo várias células gigantes multinucleadas, áreas de hemorragia hemossiderina (HE, x200).

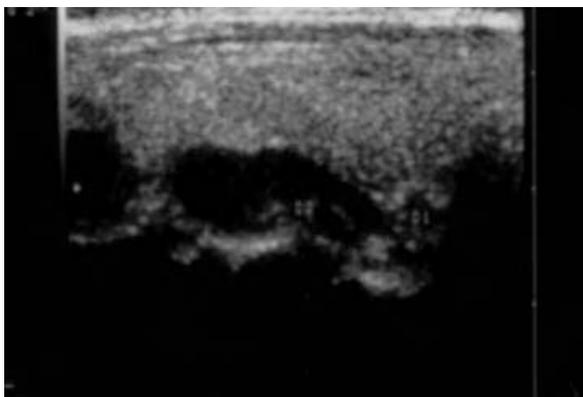


Figura 5 - Ecografia da zona cervical que evidenciou um nódulo de 2 cm



Figura 6 - Tomografia computadorizada onde se observa um nódulo no bordo posterior da paratiróide direita.

7,6 pmol/L). O fosfato inorgânico e a fosfatase alcalina encontravam-se dentro dos limites normais. Durante esta fase a doente referiu sintomas gerais como dores ósseas generalizadas, alteração da visão, nervosismo e insónias.

Face às alterações analíticas observadas foi realizada ecografia (Figura 5) e tomografia computadorizada (TC) (Figura 6) da zona cervical e mediastínica superior que evidenciaram um nódulo (2x1,5x2 cm) no bordo posterior da paratiróide direita. A biópsia aspirativa do respectivo nódulo com radiologia de intervenção

foi compatível com adenoma da paratiróide. Outros exames complementares (radiologia convencional e cintografias) não mostraram alterações significativas no resto do organismo.

Face ao diagnóstico provável de um hiperparatiroidismo primário por adenoma da paratiróide, a doente foi proposta para paratireoidectomia, que se realizou sob anestesia geral.

O resultado histológico da peça cirúrgica comprovou o diagnóstico clínico pré-cirúrgico de adenoma único das paratiróides como causa de hiperparatiroidismo primário.

Após 3 meses a doente encontrava-se com os valores analíticos normais e sem outros sinais ou sintomas da doença. A doente foi seguida nas consultas de "follow-up" pelos menos nos três anos seguintes apresentando-se sem qualquer recidiva e com níveis analíticos normais.

## DISCUSSÃO

O hiperparatiroidismo, caracterizado por uma excessiva produção de PTH, é habitualmente classificado em quatro tipos: *primário*, com origem em patologia intrínseca das paratiróides; *secundário*, que resulta de um mecanismo de compensação, em situações causadoras de hipocalcemia como insuficiência renal; *terciário*, consequência de uma hiperplasia da paratiróide compensatória de longa duração, que causa alterações glandulares irreversíveis transformando um hiperparatiroidismo secundário em primário; e um quarto tipo, *hiperparatiroidismo ectópico* provocado por um excesso de PTH produzida em doentes com cancro<sup>(9-11)</sup>.

O HPTP resulta na maioria dos casos de um adenoma das paratiróides (80 a 90%), de hiperplasia multiglandular (10 a 20%) ou mais raramente por carcinoma da paratiróide (1%)<sup>(2,11)</sup>. Os adenomas podem ocorrer associados a síndromes genéticas como o síndrome de neoplasias endócrinas múltiplas ("multiple endocrine neoplasia syndrome")<sup>(11)</sup> ou ao síndrome do hiperparatiroidismo-tumores maxilares (síndrome HPT-TM) caracterizado pelo desenvolvimento de múltiplos adenomas da paratiróide e tumores fibro-ósseos, da maxila e mandíbula<sup>(12,13)</sup>.

A principal função da PTH é o metabolismo do cálcio, aumentando a reabsorção óssea através da activação dos osteoclastos, aumentando a absorção do cálcio intestinal e a sua reabsorção no rim. Desta forma o excesso de PTH traduz-se numa hipercalcemia, hipofosfatémia e por um metabolismo ósseo anormal.

Embora actualmente a apresentação assintomática do HPTP seja a mais frequente, o excesso de PTH e hipercalcemia continuada são ponto de partida para as manifestações clínicas clássicas do HPTP que podem afectar o tecido ósseo, rim, sistemas gastrointestinal e cardiovascular<sup>(4)</sup>.

As manifestações osteoarticulares englobam a osteopenia, osteoporose, condrocalcinose e osteíte fibrosa quística<sup>(1)</sup>. A lesão óssea resulta de uma hiperactividade osteoclástica sobre a actividade osteoblástica com destruição das trabéculas ósseas, que são substituídas por tecido fibroso. Com a degenerescência dos tecidos podem desenvolver-se cavidades com conteúdo líquido (quistos ósseos) por vezes com hemorragias focais que se organizam com libertação de hemossiderina, acumulando macrófagos, fibroblastos e células gigantes multinucleadas<sup>(11)</sup>. Está assim formado um tecido reparativo fibroso vascular – um granuloma de células gigantes do HPTP, também chamado de tumor castanho do HPTP.

Nos doentes que apresentam um quadro de intensa actividade óssea, com destruições ósseas generalizadas podemos estar na presença de uma osteíte fibrosa quística. Descrita inicialmente por *Von Recklinghausen*, em 1891, a osteíte fibrosa quística é a manifestação clássica, mais exuberante de HPTP, que traduz o estado terminal da remodelação óssea manifestada em casos de HPTP graves<sup>(11)</sup>.

Outras manifestações da doença incluem nefrolitíase, nefrocalcinose, anorexia, náuseas, vômitos, obstipação, úlcera péptica, patologia cardiovascular e outras manifestações neuromusculares e até psíquicas<sup>(1,4)</sup>.

A imagiologia desempenha um importante papel no estudo do HPTP. Uma das primeiras alterações radiológicas de um HPTP pode ser a reabsorção subperióstica do osso cortical, que é mais evidente no bordo radial das segundas e terceiras falanges. Nos maxilares pode haver perda da lâmina dura do osso alveolar em 40% dos casos<sup>(14,15)</sup>. Nos ossos do crânio pode-se observar uma desmineralização óssea que confere o aspecto característico de “sal e pimenta” à calote craniana. Podem ser detectadas lesões osteolíticas que podem ser únicas ou múltiplas, por vezes multiloculares, bem delimitadas, correspondendo a quistos ósseos ou a granulomas centrais de células gigantes do hiperparatiroidismo (tumores castanhos do hiperparatiroidismo)<sup>(4,14)</sup>. A patologia glandular das paratiróides e complicações noutros órgãos podem ser estudadas por ecografia, tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RM) e cintigrafia de subtração com tecnécio-99m e tálio-201 ou cintigrafia com tecnécio-99m /Sestamibi<sup>(16,17)</sup>.

O diagnóstico do HPTP é realizado pela demonstração de hipercalcemia persistente e uma concentração elevada de PTH. Parâmetros adicionais como fósforo sérico baixo, hiperclóremia, redução da depuração de creatinina, acidose metabólica entre outros, dão maior consistência ao diagnóstico. O aumento da fosfatase alcalina embora não específico do HPTP demonstra o estado activo da doença óssea<sup>(4)</sup>. No nosso caso foi detectado apenas hipercalcemia e elevação da PTH. A existência de mani-

festações clínicas como nefrolitíase, lesões ósseas osteofibras ou alterações de reabsorção óssea dão particular consistência ao diagnóstico. A detecção de patologia das paratiróides por imagiologia ou análise anatómico-patológica da eventual peça de paratiroidectomia completam o diagnóstico.

A apresentação de granulomas de células gigantes nomeadamente de tipo periférico como uma primeira manifestação de um hiperparatiroidismo é muito rara nos nossos dias, correspondendo a menos de 6% dos casos de HPTP<sup>(7,8,18)</sup>. Giansanti e Waldron<sup>(19)</sup> num estudo com 720 casos de granulomas periféricos de células gigantes não encontraram nenhum caso associado a HPTP. Por outro lado, vários casos publicados de granulomas periféricos poderão corresponder a extensões de granulomas centrais de células gigantes<sup>(5,14)</sup>. Embora sejam escassos os artigos que relatam lesões de células gigantes extra-ósseas do HPTP verdadeiras, o nosso caso parece ser um deles. Tanto radiograficamente como durante a biópsia excisional não havia qualquer alteração do osso adjacente à lesão.

Por se tratar de uma lesão periférica, no caso por nós apresentado, diagnósticos com displasia fibrosa, tumor de células gigantes, querubismo, granuloma central de células gigantes não associado ao HPTP, mieloma múltiplo não se colocaram. Porém poderia corresponder a um granuloma periférico de células gigantes, a uma hiperplasia fibro-inflamatória ou, menos provavelmente, a uma patologia neoplásica. Após o diagnóstico histológico preliminar de granuloma periférico de células gigantes, a hipercalcemia, a elevação da PTH e a confirmação de existência de adenoma das paratiróides permitiu o diagnóstico definitivo da lesão maxilar como granuloma periférico de células gigantes associado ao hiperparatiroidismo. É de salientar que este granuloma foi a primeira manifestação de um HPTP assintomático que deu início ao estudo que permitiu o seu diagnóstico.

Em muitos casos, estas lesões osteolíticas e/ou fibrosas orais podem suscitar a confusão devido às suas características clínicas, radiológicas e histológicas indistinguíveis de outras lesões<sup>(20)</sup>. A importância da sua correlação com os dados laboratoriais e mesmo com as características de evolução da doença são basilares para o diagnóstico definitivo.

Mais uma vez a importância do exame anatómico-patológico é bem evidente permitindo o diagnóstico do hiperparatiroidismo primário neste doente. De igual forma sempre que o diagnóstico anatómico-patológico confirme uma lesão de células gigantes é obrigatório a realização de testes analíticos, o que nem sempre acontece<sup>(8)</sup>.

O tratamento curativo do HPT primário e das lesões associadas consiste na paratiroidectomia<sup>(1,3)</sup>. A recorrência de lesões maxilares é frequente se a doença primária não for tratada ou controlada<sup>(7)</sup>. Após a correcção do HPTP, as lesões osteolíticas,

nomeadamente maxilares, tendem a regredir, embora por vezes muito lentamente podendo demorar vários meses ou mesmo anos, principalmente em indivíduos idosos<sup>(9,21)</sup>. Desta forma, caso a regressão natural das lesões maxilares, após paratiroidectomia, seja superior a 6 meses ou mostrem agressividade, poderá estar indicada a sua excisão<sup>(6,10,22)</sup>. Sendo o caso apresentado uma lesão periférica, foi realizada a biópsia excisional permitindo a exérese total da lesão e a sua análise histopatológica no mesmo tempo.

O tratamento médico não cirúrgico das lesões maxilares osteolíticas nomeadamente em granulomas centrais de células gigantes tem vindo a ser cada vez mais referido na literatura<sup>(20)</sup>. A aplicação de corticóides no interior da lesão<sup>(23,24,25)</sup>, da calcitonina<sup>(8,25,26)</sup>, ou do interferon alfa<sup>(27,28)</sup> está descrita com resultados animadores<sup>(17)</sup>. Estas abordagens terapêuticas poderão ser uma

alternativa não cirúrgica em lesões maxilares intra-ósseas associadas ao hiperparatiroidismo primário com regressão lenta após paratiroidectomia.

## CONCLUSÕES

Lesões granulomatosas de células gigantes, centrais ou periféricas, podem ser uma das primeiras manifestações de um hiperparatiroidismo primário oculto. O seu diagnóstico previne o aparecimento de complicações de elevada morbidade. O facto da cavidade oral ser um dos locais onde este tipo de lesões podem ocorrer, permitem ao médico dentista/estomatologista ser um dos pontos-chave no diagnóstico de um hiperparatiroidismo primário.

## BIBLIOGRAFIA

- 1 - Consensus development conference panel: diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Consensus Development Conference statement. *Ann Intern Med* 1991;114:593-7
- 2 - Zahrani AA, Levine MA. Primary hyperparathyroidism. *Lancet* 1997;349:1233-8
- 3 - Silverberg SJ, Belizikian JP. Extensive personal experience – Evaluation and management of primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2036-40
- 4 - Guerra L, Raposo J, Ruas L, et al. Conferência de consenso hiperparatiroidismo primário. Grupo de estudo da osteoporose e doenças ósseo-metabólicas. *Endocrinol Metabol Nutr* 2000;9:43-56
- 5 - Parbatani R, Tinsley GF, Danford MH. Primary hyperparathyroidism a giant-cell epulis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998;85:282-4
- 6 - Kar DK, Gupta SK, Agarwal A, Misbra SK. Brown tumor of the palate and mandible in association with primary hyperparathyroidism. *J Oral Maxillofac Surg* 2001;59:1352-4
- 7 - Burkes EJ Jr, White RP Jr. A peripheral giant-cell granuloma manifestation of primary hyperparathyroidism: a report of a case. *J Am Dent Assoc* 1989;118:62-5
- 8 - De Lange J, van der Akker HP. Clinical and radiological features of central giant-cell lesions of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005;99:464-70
- 9 - Knezevic G, Uglesic V, Kobler P, Svajhler T, Bagatin M. Primary hyperparathyroidism: evaluation of different treatments of jaw lesions based on case reports. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1991;29:185-8
- 10 - Daniels JSM. Primary hyperparathyroidism presenting as a palatal brown tumor. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004;98:409-13
- 11 - Rosenberg AE. Bones, joints and soft tissue tumors. In: Kumar V, Abbas A, Fausto N. *Robbins and Cotran Pathologic basis of the disease*. 7th ed. Philadelphia:Elsevier Saunders 2004;26:1287
- 12 - Hobbs MR, Pole AR, Pidwirny GN, Rosen IB, Zarbo RJ, Coon H, Heath III H, Leppert M, Jackson CE. Hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome: the HRPT2 locus is within 0.7-cM region on chromosome 1q. *Am J Hum Genet* 1999;64:518-25
- 13 - Aldred MJ, Talacko AA, Savarirayan R, Murdolo V, Mills AE, Radden BG, Alimov A, Villablanca A, Larsson C. Dental findings in a family with hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome and a novel HRPT2 gene mutation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2006;101:212-8

- 14 - Smith BR, Fowler CB, Svane TJ. Primary hyperparathyroidism presenting as a "peripheral" giant cell granuloma. *J Oral Maxillofac Surg* 1988;46:65-69
- 15 - Padbury AD Jr, Tözüm TF, Taba M Jr, Ealba EL, West BT, Burney RE, Gauger PG, Giannobile WV, McCauley LK. The impact of primary hyperparathyroidism on the oral cavity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:3439-45
- 16 - El Kohen A, Benjelloun A, Benchekroun L, Jazouli N, Benaissa A, Kzadri M. Primary hyperparathyroidism presenting as a brown tumor of the maxilla and hard palate: case report. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 2001;102:123-8
- 17 - Vendrell Marques JB, Artazkoz del Toro JJ, Faubel Serra M, Campos Dana JJ, Pinon Selles F. Brown tumor of the maxilla as initial manifestation of primary hyperparathyroidism. *An Otorrinolaringol Ibero Am* 1991;18:301-8
- 18 - Dinkar AD, Sahai S, Sharma M. Primary hyperparathyroidism presenting as an exophytic mandibular mass. *Dentomaxillofac Radiol*. 2007;36:360-3
- 19 - Giansanti JS, Waldron CA. Peripheral giant cell granuloma: review of 720 cases. *J Oral Surg* 1969;27:787-91
- 20 - Monteiro L, Ramos PC, Medeiros L. Hiperparatiroidismo primário. *STOMA* 2006;81:6-10
- 21 - Smith AC, Bradley JC. Non-surgical management of hyperparathyroidism of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 1987;45:176-81
- 22 - Keyser JS, Postma GN. Brown tumor of the mandible. *Am J Otolaryngol* 1996;17:407-10
- 23 - Martínez-Gavidia EM, Bagán JV, Milián-Masanet A, Lloria de Miguel E, Pérez-Vallés. Highly aggressive brown tumour of the maxilla as first manifestation of primary hyperparathyroidism. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2000;29:447-49
- 24 - Carlos R, Sedano HO. Intralesional corticosteroids as an alternative central giant cell granuloma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002;93:161-6
- 25 - Pinto LP, Cherubinim K, Salum FG, Yurgel LS, de Figueiredo MA. Highly aggressive brown tumor in the jaw associated with tertiary hyperparathyroidism. *Pediatr Dent* 2006;28:543-6.
- 26 - Pogrel MA, Regezi JA, Harris ST, Goldring SR. Calcitonin treatment for central giant cell granulomas of the mandible: report of two cases. *J Oral Maxillofac Surg* 1999;57:848-53
- 27 - Goldman KE. Complications of alpha-interferon therapy for aggressive central giant cell lesion of the maxilla. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005;100:285-91
- 28 - Kaban LB, Troulis MJ, Ebb D, August M, Hornicek FJ, Dodson TB. Antiangiogenic therapy with interferon alpha for giant cell lesions of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2002;60:1103-11