

Hipercalcemia paraneoplásica de carcinoma anaplásico da tireoide

Paraneoplastic hypercalcemia of anaplastic thyroid carcinoma: case report

André Valente, César Vieira, Isa Agudo, Ana Serrano, António Murinello, Ana Carvalho, Margarida Albergaria

Recebido do Hospital de Santo António dos Capuchos.

RESUMO

A hipercalcemia deve ser considerada no diagnóstico diferencial de alterações neuropsiquiátricas agudas. Em 90% dos casos, a etiologia corresponde a hiperparatireoidismo primário ou neoplasias. Valores séricos superiores a 14mg/dL e sintomáticos são frequentemente tradutores de causa maligna. O carcinoma anaplásico da tireoide consiste em um tumor indiferenciado, com progressão rápida e prognóstico reservado, que evolui, em alguns casos, a partir de lesões tireóideas pre-existentes, benignas ou malignas (desdiferenciação). Embora a apresentação clínica mais frequente destes tumores consista no desenvolvimento de massa cervical, eles podem ser diagnosticados no esclarecimento etiológico de metástases ou síndromes paraneoplásicas. A hipercalcemia, associada à neoplasia, pode ocorrer em contexto de metástases ósseas, com libertação de citocinas, ou por mecanismo humoral, mediada pela proteína relacionada ao hormônio paratireóideo (PTHrP). Os autores descrevem o caso de uma mulher de 85 anos, com antecedentes de bócio multinodular benigno, internada para esclarecimento etiológico de hipercalcemia grave, com manifestações neuropsiquiátricas, diagnosticando-se, após avaliação, carcinoma anaplásico da tireoide. O caso foi abordado em reunião multidisciplinar, optando-se por limitação terapêutica a cuidados paliativos. A doente faleceu 3 meses após o diagnóstico.

Descritores: Carcinoma; Carcinoma anaplásico da tireoide; Hipercalcemia; Proteína relacionada ao hormônio paratireóideo; Síndromes paraneoplásicas

ABSTRACT

Hypercalcaemia should be considered in the differential diagnosis of acute neuropsychiatric disorders. In 90% of the

cases, the etiology corresponds to primary hyperparathyroidism or neoplasms. Serum values above 14mg/dL and symptomatic are often indicative of a malignant cause. The anaplastic thyroid carcinoma consists of an undifferentiated tumor, with rapid progression and poor prognosis, which in some cases progresses from pre-existing benign or malignant thyroid diseases (dedifferentiation). Although the most frequent clinical presentation of these tumors consists of the development of a cervical mass, they can be diagnosed in the etiological clarification of metastases or paraneoplastic syndromes. Neoplasm-associated hypercalcaemia may occur in the context of bone metastasis, with release of cytokines, or through a humoral mechanism, mediated by the parathyroid hormone (PTHrP)-related protein. The authors describe the case of an 85-year-old woman with a history of multinodular benign goiter, hospitalized for etiological elucidation of severe hypercalcaemia with neuropsychiatric manifestations, with a final diagnosis of anaplastic thyroid carcinoma, after the diagnostic evaluation. The case was approached in a multidisciplinary meeting, and the therapeutic limitation to palliative care was chosen. The patient died 3 months after the diagnosis.

Keywords: Carcinoma; Thyroid carcinoma, anaplastic; Hypercalcemia; Parathyroid hormone-related protein; Paraneoplastic syndromes

INTRODUÇÃO

A hipercalcemia consiste em um distúrbio iônico que ocorre quando os níveis de cálcio na circulação sanguínea excedem a excreção na urina ou a deposição a nível ósseo. Em termos sintomáticos, pode ocorrer compromisso da função de vários órgãos e sistemas. A sintomatologia depende essencialmente não só da concentração sérica de cálcio, mas também da velocidade de elevação da mesma.⁽¹⁾

Níveis de cálcio total sérico <12mg/dL são habitualmente assintomáticos ou expressam sintomatologia inespecífica (fadiga, depressão ou obstipação); níveis entre 12 a 14mg/dL podem ser assintomáticos ou, se decorrentes de elevação sérica aguda, responsáveis por sintomatologia como poliúria, polidipsia, desidratação, anorexia, náuseas e alteração do estado de consciência; níveis >14mg/dL são habitualmente sintomáticos, destacando-se a presença de arritmias e disfunção do sistema nervoso central, com depressão do estado de consciência e manifestações neuropsiquiátricas, que podem evoluir desde letargia e síndrome confusional, a estupor e coma.⁽¹⁾

Em 90% dos casos de hipercalcemia, a causalidade resulta de doentes com hiperparatireoidismo primário ou está associada

1. Serviço de Medicina 7.1, Hospital Curry Cabral, Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa, Portugal.

Data de submissão: 22/12/2016 – Data de aceite: 02/01/2017

Fonte de auxílio à pesquisa: não há.

Conflito de interesse: não há.

Endereço para correspondência:

André Manuel Pinho Valente
Serviço de Medicina 2.4 do Hospital de Santo António dos Capuchos
Alameda Santo António dos Capuchos – 1169-050
Lisboa, Portugal – E-mail: andrevalente@hotmail.co.uk

a neoplasias; neste último caso, geralmente com desenvolvimento rápido e sintomático das mesmas.⁽¹⁾

A hipercalcemia associada a neoplasia pode classificar-se em dois grupos: hipercalcemia humoral (induzida por fatores humorais) e hipercalcemia osteolítica local (induzida por citocinas, como interleucina (IL) 1 alfa, IL-6, fator de necrose tumoral alfa, fator de crescimento tumoral-alfa) e associada a metástases ósseas.⁽¹⁾

Na hipercalcemia humoral, salienta-se o papel da proteína relacionada com o hormônio paratireóide (PTHrP) enquanto mediador deste distúrbio iônico, tal como descrito por Albright, em 1941.⁽¹⁾

A PTHrP é uma proteína constituída por 141 aminoácidos, dos quais os primeiros 13 apresentam 70% de homologia com a sequência correspondente do hormônio paratireóide (PTH). Ainda que o PTHrP e o PTH sejam expressos por genes diferentes, os fragmentos N-terminais de ambos interagem com um receptor comum no osso e no rim, conferindo-lhes propriedades fisiológicas semelhantes. Esta homologia traduz-se em repercussão clínica semelhante, nomeadamente hipercalcemia.⁽¹⁾

Salienta-se que o gene da PTHrP não é expresso apenas em células neoplásicas, mas também na maioria das células não neoplásicas. Estudos sugerem, no entanto, que a concentração desta proteína nas células não neoplásicas é inferior à das células neoplásicas, restringindo-se, nestes casos, a funções autócrinas e/ou parácrinas locais.

A hipercalcemia humoral resulta de dois mecanismos causados pelo efeito biológico do PTHrP a nível ósseo e renal, respectivamente, disrupção do mecanismo de reabsorção/formação óssea e diminuição da capacidade de excreção renal de cálcio.^(1,2)

As alterações laboratoriais típicas em pacientes com hipercalcemia humoral consistem na elevação sérica dos níveis de PTHrP, com níveis séricos de PTH e 1,25-di-hidroxi-vitamina D normais ou reduzidos.⁽¹⁾

Embora as neoplasias mais frequentemente associadas a hipercalcemia sejam mieloma múltiplo, carcinoma da mama e do pulmão, e linfomas, outras neoplasias podem estar associadas a este distúrbio.

O carcinoma anaplásico corresponde a cerca de 1,6% das neoplasias da tireoide, com idade média de cerca de 60 anos e de maior incidência no sexo feminino. Em contraste com os carcinomas diferenciados, o anaplásico apresenta elevado grau de malignidade, é não capsulado, de crescimento rápido e extensão local acentuada, com prognóstico reservado,⁽³⁾ estimando-se sobrevivência média de cerca de 4 meses. A taxa de sobrevivência média aos 5 anos é apenas de cerca de 3,6%.⁽³⁾

Em 50% dos casos, verificam-se metástases à data de diagnóstico, sendo o pulmão o principal órgão comprometido, bem como o osso e o sistema nervoso central.⁽³⁾

Entre os fatores de risco identificados, encontram-se história pessoal ou familiar de bócio multinodular ou carcinoma diferenciado da tireoide.⁽³⁾ Nestes tumores, são detectadas mutações no gene de supressão tumoral p53, resultando na produção de proteína p53 inativa, passo final na oncogênese do desenvolvimento destes tumores.

A forma de apresentação mais comum consiste no desenvolvimento de massa tireóidea ou alteração das características

de massas preexistentes, embora o diagnóstico possa também ser estabelecido no estudo etiológico de sintomas compressivos locais, da origem primária de metástases ou na abordagem de síndromes paraneoplásicas.

Entre as principais causas de mortalidade no contexto de carcinoma anaplásico da tireoide, destacam-se insuficiência respiratória, hemorragia e obstrução da via aérea.⁽³⁾

A abordagem terapêutica da hipercalcemia assenta não só na diminuição da concentração sérica deste íon, mas também na resolução da etiologia responsável.⁽⁴⁾ Pacientes assintomáticos ou com sintomas discretos não necessitam de terapêutica imediata. Concentrações séricas superiores a 14mg/dL requerem terapêutica imediata, independentemente dos sintomas. Nestes casos, o foco terapêutico deve consistir em expansão adequada de volume com soro fisiológico e reforço hídrico oral (se possível), bem como na administração de bifosfonatos, como o pamidronato ou o ácido zoledrónico (este último superior na reversão da hipercalcemia associada à malignidade).⁽⁵⁾

RELATO DE CASO

Paciente do sexo feminino, de 84 anos de idade, caucasiana. Viúva, residia com a filha, parcialmente dependente de terceiros para Atividades de Vida Diária, na sequência de acidente vascular isquémico prévio, com sequelas motoras (hemiparesia direita). Nos antecedentes pessoais, referia bócio multinodular benigno, diagnosticado por citologia aspirativa 10 anos antes, hipertensão arterial, dislipidemia e nevralgia do trigémio.

A doente foi admitida no serviço de urgência, no contexto de quadro clínico com cerca de 3 semanas de evolução de prostração de agravamento progressivo, desorientação temporal e espacial, e perda de memória, evoluindo posteriormente para letargia. Notara, anteriormente, tumefação cervical direita, com crescimento progressivo, com 3 meses de evolução e sintomas suspeitos de compressão de órgãos adjacentes (tosse e disfagia). Em consulta de endocrinologia 2 meses antes da admissão, demonstrou função tireóidea normal, com FT4 0,8ng/dL (0,70 a 1,48ng/dL) e TSH 1,1µUI/mL (0,35 a 4,94µUI/mL), tendo sido realizada citologia aspirativa da tireoide, cujo diagnóstico fora de bócio multinodular benigno. Não descreveu outra sintomatologia (febre, toracalgia, dispneia, dor abdominal, outros défices neurológicos, alteração do débito urinário ou das características morfológicas da urina). Sem história de traumatismo cranioencefálico.

No exame objetivo, encontrava-se apirética, com hemodinâmica estável, eupneica em ar ambiente e com glicemia normal. Sem alterações auscultatórias respiratórias e cardíacas, abdome livre e indolor, sem massas nem organomegalias, membros inferiores sem edemas nem sinais de trombose venosa profunda. No exame neurológico sumário, destacavam-se prostração, resposta à estimulação táctil com abertura ocular, discurso imperceptível, pupilas isocóricas e isorreativas, hemiparesia direita grau 3, sem alteração de sensibilidade aparente, reflexos cutâneo-plantares em flexão bilateralmente. Na observação e palpação cervical, destacava-se tireoide aumentada de volume, com individualização no lobo direito de um nódulo de cerca de 3cm de diâmetro,

de consistência pétrea, indolor, aderente aos planos profundos (Figura 1). Não se palpavam adenopatias cervicais, axilares ou subclávias.

Da avaliação analítica, salientava-se anemia normocítica normocrômica: hemoglobina 9,0g/L (13,0 a 17,0g/L), volume globular médio 90,5fL (78,0 a 96,0fL), Hemoglobina lobular média 30,5pg (26,0 a 33,0pg). Sem elevação de parâmetros inflamatórios. Bioquímica: ureia 22mg/dL (18,0 a 55,0mg/dL), creatinina 1,1mg/dL (0,72 a 1,25mg/dL), hiponatremia 128mEq/L (136 a 145 mEq/L) e hipercalemia total de 15,0mg/dL (8,40 a 10,20mEq/L). Realizou eletrocardiograma e radiografia de tórax (ambos normais), e tomografia computadorizada cranioencefálica com evidência apenas de leucoencefalopatia microangiopática.

Na urgência foi instituída terapêutica com soro fisiológico 1.000mL e pamidronato 90mg por via endovenosa em dose única, sob monitorização electrocardiográfica. Após verificação de diminuição dos níveis de cálcio sérico (12,3mg/dL), foi internada para esclarecimento etiológico de hipercalemia grave sintomática.

Durante o internamento, verificou-se normalização progressiva da sintomatologia neuropsiquiátrica, além da normalização dos valores de calcemia, encontrando-se a doente vigil, orientada, colaborante, com grau de autonomia equivalente ao do domicílio. Iniciou marcha diagnóstica com doseamento de valores de PTH sérico – 12µg/mL (14,76 a 83,10µg/mL) e de 1,25-di-hidroxivitamina D – 30,90µg/mL (19,6 a 54,3µg/mL). O valor de PTH diminuído excluiu a hipótese de improvável hiperparatireoidismo primário. No contexto da doente, assumiu-se a hipótese de neoplasia como principal etiologia possível, realizando os seguintes exames complementares de diagnóstico.

Ecografia tireoídea

Volumoso aglomerado nodular ocupando o lobo tireoídeo direito, à custa de vários nódulos sólidos, coalescentes e isoecogênicos, com o parênquima glandular restante; vários nódulos



Figura 1. Volumosa hipertrofia bilateral da tireoide.

sólidos no lobo tireoídeo esquerdo, o maior de cerca de 3cm de diâmetro; sem formações ganglionares nas cadeias jústulo-carotídeas com critérios volumétricos valorizáveis.

Tomografia computadorizada cervical-torácica-abdominal-pélvica

Glândula tireoídea de contornos bosselados, assimétrica, de dimensões aumentadas: lobo direito (8x7,5x9,5cm), lobo esquerdo (7x2x2,2cm), com estrutura heterogênea do parênquima, identificando-se múltiplos esboços nodulares coalescentes e áreas de necrose, além de calcificações grosseiras. O aumento volumétrico do lobo tireoídeo direito condicionava desvio contralateral do eixo traqueal (permeável e de calibre normal) e um desvio medial dos grandes vasos cervicais, não se documentando pela técnica permeabilidade da veia jugular interna direita ao contato com a massa descrita, e não se excluindo laminação por compressão extrínseca (Figuras 2 e 3).

Sem adenomegalias nos territórios adjacentes à glândula tireoídea, embora os gânglios apresentassem morfologia arredondada. Não foram detectadas lesões ao nível pulmonar, hepático e esplênico.

Citologia de nódulo do lobo tireoídeo direito

Esfregaços hipercelulares com marcada anisocariose e marcado pleomorfismo, com áreas de fundo necrótico, compatíveis com carcinoma anaplásico da tireoide (Figura 4).

Cintigrafia óssea

Sem evidência de lesões metastáticas.

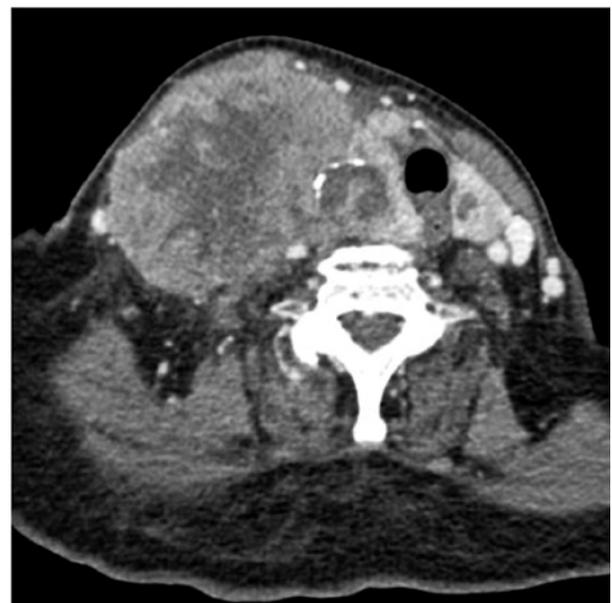


Figura 2. Tomografia computadorizada do pescoço. Volumoso tumor do lobo direito da tireoide, com desvio contralateral da traqueia.

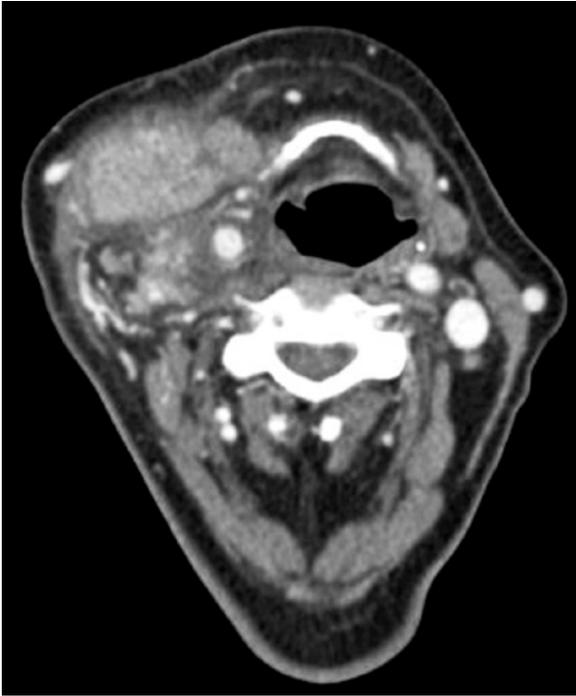


Figura 3. Tomografia computadorizada do pescoço. Tumor do lobo direito da tireoide, observando-se invasão do espaço vascular, com compressão da veia jugular interna.

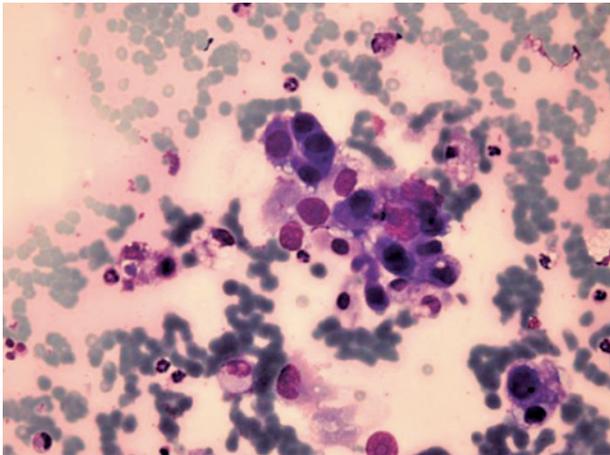


Figura 4. Citologia aspirativa. Agregados de células epiteliais, algumas com clarificação nuclear e nucléolo evidente, e citoplasma vasto. No fundo observam-se alguns neutrófilos. Giemsa 400x.

Não foi possível obter doseamento sérico de PTHrP. Tendo em conta o prognóstico reservado, foi discutido o caso clínico em reunião multidisciplinar (endocrinologia oncológica e cirurgia endocrinológica), decidindo-se por limitação terapêutica a cuidados paliativos, admitindo-se a possível necessidade de colocação de prótese traqueal em caso de dificuldade respiratória. Não se registaram elevações posteriores dos níveis séricos de calcemia.

Cerca de 4 semanas após o diagnóstico, a doente foi internada em contexto de sepse de ponto de partida respiratório, com insuficiência respiratória global, vindo a falecer. Não foi solicitada necropsia.

DISCUSSÃO

O doseamento dos níveis séricos de cálcio torna-se imperativo na abordagem do doente com sintomatologia neuropsiquiátrica recente e de evolução progressiva, uma vez que a terapêutica adequada e instituída de forma precoce pode restaurar a normalidade do quadro clínico.

No que diz respeito à abordagem diagnóstica, a primeira etapa é a de excluir o hiperparatireoidismo primário e, caso esta condição não se verifique, deve-se considerar a hipótese de neoplasia. Valores séricos de cálcio muito elevados (>13 a 14mg/dL) e sintomáticos são, habitualmente, expressão de neoplasia, conhecida ou oculta, podendo ocorrer em cerca de 30% das neoplasias.

Embora as neoplasias mais frequentes associadas à hipercalcemia sejam o mieloma múltiplo, os linfomas, o carcinoma da mama e do pulmão, dada a existência de tumefacção cervical recente, em doente com antecedentes de bócio multinodular, impunha-se estudo célere dirigido, com diagnóstico de carcinoma anaplásico da tireoide.

Tendo em conta o prognóstico desfavorável desta neoplasia, bem como a idade e o grau de dependência da doente, decidiu-se, após reunião em equipe multidisciplinar e informação à família, pela limitação terapêutica a cuidados paliativos, nomeadamente vigilância laboratorial da calcemia e eventual colocação de prótese traqueal, no caso de posterior obstrução da via aérea.

A impossibilidade de solução cirúrgica adequada neste tipo de tumor resulta, muitas vezes, da existência de metástases nos gânglios cervicais em mais de 90% dos casos à data do diagnóstico, indicativas de elevada percentagem de recorrência e preditivas de elevado grau de mortalidade. O crescimento muito rápido destes tumores é clinicamente visível em poucos dias. Além da ocorrência precoce de metástases à distância, a invasão das estruturas adjacentes é muito comum e rápida, podendo observar-se invasão traqueal em 25% dos casos, condicionando, muitas vezes, a necessidade de traqueostomia ou a colocação de prótese respiratória. Pode também verificar-se invasão de estruturas vasculares cervicais (veia jugular e artéria carótida).

Sugitani et al.⁽⁴⁾ estabeleceram índice prognóstico respeitante à sobrevida dos doentes com este tumor, e sua correlação com as possibilidades terapêuticas, baseado em quatro fatores de risco, a saber: (1) ocorrência de sintomas agudos; (2) dimensões tumorais maiores que 5cm; (3) metástases distantes; (4) contagem de leucócitos $\geq 10 \times 10^9/L$. Os doentes com um índice ≤ 1 tinham sobrevida de 62% aos 6 meses, enquanto em todos os outros doentes com índice de 3 e 4 verificava-se óbito em 6 e 3 meses, respectivamente.

O carcinoma anaplásico da tireoide é habitualmente resistente à quimioterapia. Os fármacos mais frequentemente utilizados são doxorubicina, cisplatina, paclitaxel, docetaxel, gemcitabina e vinorelbina, por vezes associados a manumicina,⁽⁵⁾ mas

os resultados são muito modestos. Nos doentes com possibilidade de ressecção cirúrgica, a utilização posterior de radioterapia, principalmente a técnica de hiperfracionamento, aumenta a sobrevida.⁽⁶⁾

A utilização de terapêuticas emergentes, sobretudo a inibição farmacológica da angiogênese tumoral e a terapêutica genética, está ainda em fase inicial.^(6,7)

Embora não tenha sido possível dosear os níveis séricos de PTHrP, assumiu-se, pela ausência de metástases na cintilografia óssea, a etiologia humoral da hipercalcemia.

Porque o diagnóstico foi feito por citologia aspirativa e não por biópsia, nem houve lugar a necrópsia, também não foi possível objetivar por imuno-histoquímica a presença de PTHrP ao nível do tecido tumoral.

Tendo em conta que a maioria dos casos de carcinoma anaplásico da tireoide é diagnosticada já com evidência de metástases, e sendo o osso um dos principais órgãos comprometidos, a causa humoral da hipercalcemia neste tipo de neoplasia é menos frequente que a hipercalcemia osteolítica local.

O carcinoma anaplásico da tireoide é um carcinoma indiferenciado de grau muito elevado de malignidade, que histologicamente parece total ou parcialmente composto de células indiferenciadas, que exibem aspectos imuno-histoquímicos ou ultraestruturais, indicativos de diferenciação epitelial. O diagnóstico pode ser obtido por citologia aspirativa. O aspirado é geralmente moderado a marcadamente celular, podendo as células aparecerem em grupos celulares de tamanho variável. As células são epitelioides (redondas ou poligonais) e/ou fusiformes, e de dimensões pequenas ou gigantes. Os núcleos são volumosos, irregulares, pleomórficos; têm a cromatina compacta e nucléolos proeminentes e irregulares; por vezes ocorre multinucleação. Detectam-se, muitas vezes, figuras mitóticas. Podem ocorrer necrose, inflamação extensa de predomínio neutrofílico, acumulação de tecido conjuntivo e células gigantes, semelhantes a osteoclastos. A imunocoloração positiva mais frequente nestes tumores é a panqueratina (50 a 100% dos casos). A vimentina também é frequentemente expressa.⁽⁸⁾

Na nossa paciente, o diagnóstico foi obtido por citologia aspirativa, não havendo necessidade de recorrer a biópsia de tecido.

CONCLUSÃO

A descrição deste caso clínico permite chamar a atenção para uma causa pouco frequente de síndrome confusional aguda (hipercalcemia grave), determinada por etiologia rara (carcinoma anaplásico da tireoide) e de apresentação muito pouco frequente

(sem evidência de metástases à distância, assumindo-se assim um mecanismo de base humoral). A hipercalcemia de base humoral no carcinoma anaplásico da tireoide foi referida em muitos raros casos por diferentes autores.

Na nossa paciente, não foi possível a intervenção terapêutica ao nível da patologia oncológica, mas a monitorização dos níveis de cálcio e o seu tratamento permitiram garantir melhoria da qualidade de vida da doente durante os 2 meses que mediaram o tempo da admissão até ao óbito.

Um diagnóstico precoce de neoplasia, baseado na possibilidade de síndrome paraneoplásica, pode condicionar a intervenção precoce em outros casos, com melhoria possível do prognóstico.

Será necessário ter em conta a importância da vigilância de doentes com patologia tireoideia, ainda que benigna, com avaliação célere, caso se verifique alteração das características das lesões preexistentes.

REFERÊNCIAS

1. Shane E, Berenson JR. Treatment of hypercalcemia. In: Post TW, Rosen CJ, Mulder JE, editors. UptoDate. [cited 2016 Oct 24]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-hypercalcemia>
2. Iwai H, Ohno Y, Aoki N. Anaplastic thyroid carcinoma with humoral hypercalcemia of malignancy (HHM): an autopsy case report. *Endocr J.* 2004;51(3):303-10.
3. Kitamura Y, Shimizu K, Nagahama M, Sugino K, Ozaki O, Mimura T, et al. Immediate causes of death in thyroid carcinoma: clinicopathological analysis of 161 fatal cases. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(11):4043-9.
4. Sugitani I, Kasai N, Fujimoto Y, Yanagisawa A. Prognostic factors and therapeutic strategy for anaplastic carcinoma of the thyroid. *World J Surg.* 2001;25(5): 617-22.
5. Dackiw A, Dackiw A, Pan J, Xu G, Yeung SC. Modulation of parathyroid hormone-related protein levels (PTHrP) in anaplastic thyroid cancer. *Surgery.* 2005;138(3):456-63.
6. Nagaiah G, Hossain A, Mooney C, Parmentier J, Remick SC. Anaplastic thyroid cancer: a review of epidemiology, pathogenesis, and treatment. *J Oncol [Internet].* 2011; Article ID 542358, 13 pages. [cited 2015 Jun 21]. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/Jo/2011/542358/>
7. Hussain N, Mustafa U, Jung SH, Gilman AD. Aggressive multimodal approach for anaplastic thyroid cancer and long-term survival. *Case Rep Oncol Med.* 2013;2013:783862.
8. Staerckel G, Ljung BM, Shidham V. Undifferentiated (Anaplastic Carcinoma and Squamous Cell Carcinoma of the Thyroid). In: Ali SZ, Cibas E, editors. *The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. Definitions, criteria and explanatory notes.* New York: Springer; 2010. p.139-51.