

HIPOPARATIROIDISMO CRÓNICO: Revisão de 5 Casos Clínicos

JOÃO ANSELMO, JOÃO MARTINS, LURDES MATOS, JOSÉ BOAVIDA, FRANCISCO CARREIRAS, GARDETE CORREIA, F. LIMA E SILVA, EDNA PEREIRA, J.C. NUNES CORRÊA

Unidade de Endocrinologia. Hospital Curry Cabral. Lisboa.

RESUMO

Em 5 doentes com longa evolução clínica de tetania e/ou convulsões e com hipocalcemia e hiperfosfatemia documentadas, detectaram-se valores baixos ou inapropriados de paratormona. Apenas 2 doentes referiam história de tireoidectomia sub-total e todos apresentavam calcificação dos núcleos da base, cataratas subcapsulares bilaterais e prolongamento do intervalo QTc do ECG. Após 1 mês de terapêutica oral com cálcio e calcitriol os valores de calcemia e fosfatemia estavam próximos do normal, excepto num dos doentes em que essa normalização foi mais tardia, e só teve início após a correcção da magnesemia. Ainda neste último doente a correlação estatística entre o intervalo QTc do ECG e a calcemia foi muito significativa ($P < 0.001$) concluindo-se que o intervalo QTc pode ser um indicador útil e acessível em situações agudas de hipocalcemia sintomática.

SUMMARY

Chronic hypoparathyroidism. Review of 5 case reports

In 5 patients with a long clinical evolution of tetany and/or convulsions and with documented hypocalcaemia and hyperphosphatemia, low or inappropriate values of parathormone were detected. Only two of the patients had a history of subtotal thyroidectomy and all presented with basal ganglia calcification, bilateral subcapsular cataracts and prolonged QTc interval in the ECG. After one month of oral therapy with calcium and calcitriol, the values of calcaemia and phosphatemia were in a near-normal range with the exception of a patient in which that normalization was much slower and only occurred after correction of magnesemia. In this last patient statistical correlation between QTc interval in the ECG and the calcaemia was statistically significant ($P < 0.001$). We conclude that the QTc interval can be a useful and accessible index in acute situations of symptomatic hypocalcaemia.

INTRODUÇÃO

Os hipoparatiroidismos crónicos idiopáticos são situações clínicas raras caracterizadas por hipocalcemia e hiperfosfatemia, com função renal normal. A disponibilidade de radioimunoensaio (RIA) para determinação da PTH circulante veio permitir diferenciar claramente os quadros clínicos descritos por Drake et al.¹ que decorrem com baixos valores de PTH, daqueles com elevados valores de PTH e conhecidos desde os trabalhos de Albright et al.² por pseudohipoparatiroidismo.

A experiência recente de 5 casos clínicos de hipocalcemia com hiperfosfatemia permitiu-nos rever alguns aspectos de fisiopatologia das paratiroideias bem como a sua relação com a homeostase do cálcio e do fósforo.

MÉTODOS

Doentes

Todos os doentes foram internados por episódios de tetania e/ou hipocalcemia e hiperfosfatemia documentadas. Nenhum dos doentes tinha evidência clínica de dismorfia, raquitismo, má-absorção ou sofria de doença renal.

Função Paratiroideia

O doseamento da PTH circulante foi realizado à entrada em simultâneo com a calcemia por RIA (double antibody PTH assay)³. O Kit reconhece a PTH intacta e fragmentos da PTH incluindo a região intermédia (PTH-M, 44-68) e

grupos carboxil-terminal (PTH-C, 53-84), podendo detectar valores tão baixos quanto 2.5 ng/100 ml, com uma variabilidade interensaio de 13% para valores no limite inferior do normal (40-140 ng/100 ml).

Actividade Renal da PTH

Foi avaliada pelo cálculo da reabsorção tubular de fosfato (RTP) através da relação entre a clearance do fosfato e clearance da creatinina, determinados a partir de uma colheita de urina de 2 horas, após 14 a 16 horas de jejum. Os valores séricos foram determinados no início do período da colheita. O doseamento do 3' 5' monofosfato de adenosina (AMPc) foi realizado numa colheita de urina de 24 horas no primeiro dia de internamento e relacionado à creatinúria.

Cálcio, Fósforo, Magnésio e Fosfatase Alcalina

Foram determinados quer no soro quer na urina por métodos colorimétricos utilizando um analisador automático. A fosfatase alcalina foi determinada por método enzimático. Para correcção do cálcio sérico às proteínas utilizou-se a fórmula de Parfitt⁴: $Cac = Ca \text{ medido} / 0.55 + (PT / 16)$ em que PT são as proteínas totais no soro. Foi avaliado em simultâneo com a calcemia o intervalo QT do ECG corrigido para a frequência cardíaca pela fórmula $QTc = \frac{QT (s)}{\sqrt{RR (s)}}$.

Estudos Radiológicos

Realizou-se TAC craneoencefálica a todos os doentes para pesquisa de calcificações ectópicas intracranéas. O estudo

radiológico do esqueleto consistiu em radiografias do crânio, coluna, bacia, ossos longos e extremidades.

Estatística

Foi determinado no doente 1 a correlação estatística entre o QTc e a calcemia utilizando a regressão linear das duas variáveis.

RESULTADOS

Os Quadros 1 e 2 resumem as principais alterações clínicas, radiológicas e laboratoriais encontradas.

As manifestações clínicas de hipocalcemia foram nos doentes 2 a 5 os primeiros sintomas da doença. No doente 1 o diagnóstico de cataratas precedeu em cerca de 10 anos a sintomatologia de hipocalcemia. Os doentes 4 e 5 referiam história de *tiroidectomia subtotal por bócio* há respectivamente 27 e 30 anos, (a função tiroideia era normal e a ecotomografia da tiroideia confirmava o dado anamnético). Todos os doentes apresentavam um quadro laboratorial de hipocalcemia e hiperfosfatemia em simultâneo com valores baixos ou inapropriados de PTH. A fosfatase alcalina era normal e o QTc estava prolongado. A TAC craneoencefálica revelou calcificação dos núcleos da base em todos os doentes, não sendo essas calcificações visíveis na radiografia simples do crânio.

Após o controle de sintomatologia aguda de hipocalcemia com gluconato de cálcio iv os doentes iniciaram terapêutica oral com cálcio 2 a 3g/dia e calcitriol (1,25 (OH)₂ D3), 0.5 µg/dia.

Após 1 mês de terapêutica, todos os doentes, excepto o doente 1, tinham valores da calcemia e fosfatemia próximos do normal (Fig. 1). Neste último doente a normalização da calcemia foi paralela à correcção da magnesiemia iniciando-se após a introdução na terapêutica de um suplemento oral de magnésio (150 mg/dia). Ainda neste doente a correlação estatística entre o QTc e os valores da calcemia foi muito significativa (P<0.001) (Fig. 2). Os doentes 1, 2 e 5 apresentavam sinais radiológicos de osteoporose avançada, nomeadamente fractura-compressão de corpos vertebrais (doente 1 e 5) e adelgaçamento acentuado da cortical dos metacarpos (doente 2).

DISCUSSÃO

A ausência ou diminuição da resposta da PTH às variações da calcemia provoca alterações profundas na homeostase do cálcio e do fósforo. Essas alterações metabólicas cuja tradução clínica inicial nem sempre é evidente têm a longo prazo consequências irreversíveis.

Os hipoparatiroidismos crônicos por falência da secreção de PTH são na sua maioria resultado da lesão isquémica das paratiroides durante a cirurgia da tiroideia⁶. Apesar da melhoria das técnicas cirúrgicas em média 2% dos doentes tiroidectomizados sofrem de hipoparatiroidismo crônico

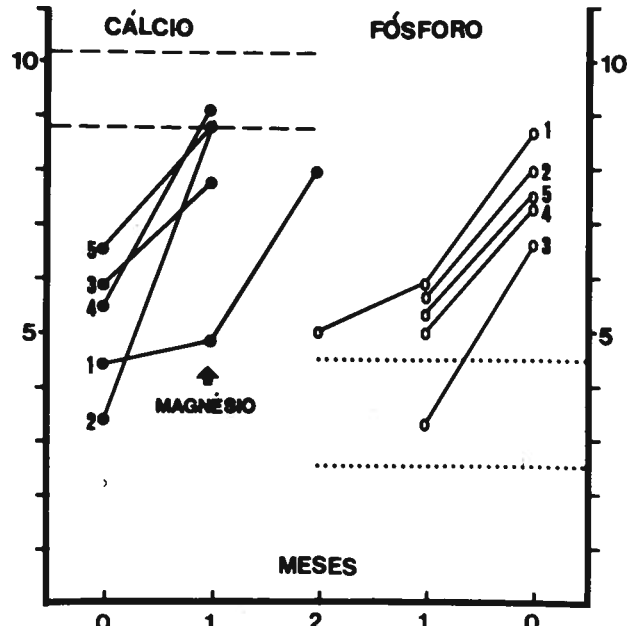


Fig. 1 — Evolução metabólica com a terapêutica. No doente 1 a normalização da calcemia só teve início após a correcção da magnesiemia.

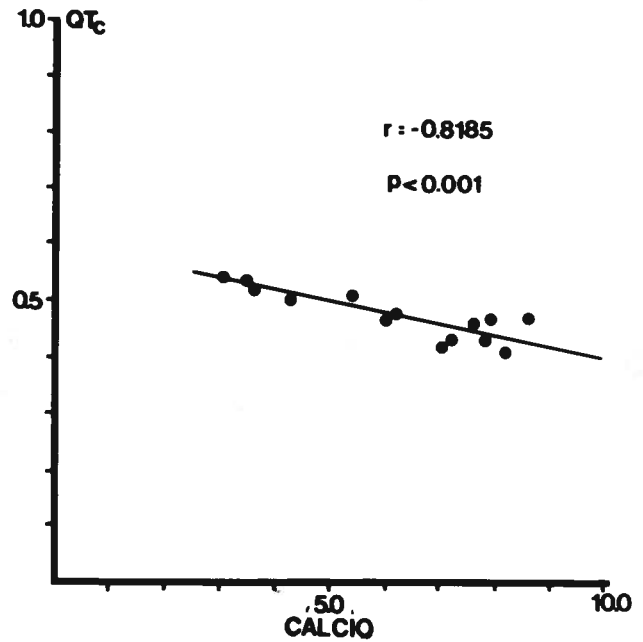


Fig. 2 — Correlação estatística entre o QTc e a calcemia no doente 1.

QUADRO 1 — Aspectos clínicos e radiológicos

Caso	Idade/ /Sexo	Parestesias de extremidades e labiais	Espasmo carpedal	Espasmo laríngeo	Convul- sões	Cataratas	Calcificação dos núcleos da base	Sinais radiológicos da osteop. avan.	Tiroidectomia subtotal	Anos de evolução
1	59/M	+	+	+	+	+	+	+	-	25
2	55/F	+	+	-	+	+	+	+	-	15
3	46/F	+	+	-	+	+	+	+	-	25
4	47/F	+	+	-	-	+	+	-	+	10
5	42/F	+	-	-	+	+	+	+	+++	30

* - Há 27 anos.

** - Há 30 anos.

permanente, sendo as percentagens mais elevadas nas tireoidectomias totais, menor nas subtotais e mínima nas parciais. Se bem que as formas severas sejam clinicamente evidentes no pós-operatório, as formas latentes também designadas de *reserva diminuída*, são muitas vezes de difícil diagnóstico ou tardiamente diagnosticadas⁷. A sintomatologia insidiosa e intermitente é muitas vezes atribuída a *distonia* ou *epilepsia* quando as convulsões dominam o quadro clínico. Os testes de avaliação da reserva das paratiroideias no pós-operatório da cirurgia da tireoideia são geralmente de interpretação difícil, sendo por isso preferível o rastreio da fase pré-clínica ou bioquímica da doença sobretudo nos doentes de maior risco, como são os tireoidectomizados e/ou irradiados. A determinação periódica da calcemia e fosfatemia e caso estes valores estejam persistentemente alterados, a determinação simultânea da calcemia e PTH, são actualmente as medidas de rastreio mais adequadas⁸.

Nos doentes 1, 2, e 3 o quadro de hipoparatiroidismo crónico não estava associado a cirurgia da tireoideia, a irradiação, a outras cirurgias do pescoço ou a tratamentos com drogas como a L-asparaginase, não era acompanhado por alterações endócrinas ou malformações cardíacas e faciais que sugerissem respectivamente a existência de um síndrome poliglandular autoimune ou de defeitos das fendas branqueais⁹. Os hipoparatiroidismos crónicos ditos idiopáticos são situações clínicas infrequentes de provável etiologia autoimune¹⁰, sugerida pela associação ocasional a doenças de carácter autoimune como a D. de Addison, anemia perniciososa, hipotiroidismo, diabetes tipo I e monilíase (síndrome poliglandular autoimune)¹¹. Para além disto em cerca de 1/3 dos doentes têm sido descritos anticorpos séricos antiparatiroidoideia¹². Classicamente diagnosticados na infância e adolescência, nos últimos anos têm sido descritos casos de doença isolada com início muito mais tardio, inclusive na 6.^a e 7.^a década de vida^{13,14}. São essas formas insidiosas e moderadas da doença que justificam o quadro clínico dos doentes 1, 2 e 3.

O tratamento precoce dessas situações parece impedir o aparecimento de calcificações ectópicas¹⁵. Como corolário da longa evolução clínica não medicada todos os doentes estudados apresentavam cataratas e calcificação dos núcleos de base. A manutenção de uma calcemia no limite inferior do normal deve ser o objectivo principal do tratamento, atendendo a que uma calcemia acima desses valores origina nestes doentes, hipercaleiúria (por diminuição da reabsorção tubular de cálcio), com os riscos de litíase renal e nefrocalcinose¹⁶. A utilização de calciferóis deve ser criteriosa e com controlo periódico da calcemia e caliúria.

Para além do quadro de hipoparatiroidismo crónico o doente 1 apresentava à entrada uma hipomagnesiemia severa (Quadro 2). As depleções de magnésio podem só por si provocar quadros clínicos de hipoparatiroidismo funcional por déficite da libertação de PTH¹⁷⁻¹⁹ e/ou por resistência periférica à PTH^{20,21}, habitualmente com manifestações clínicas exuberantes e normofosfatemia²². Quando associada aos

quadros de hipoparatiroidismo crónico e hipomagnesiemia provoca resistência à terapêutica com cálcio e vitamina D²³. No doente 1 e contrariamente aos restantes doentes a normalização da calcemia só teve início após a correcção da magnesiemia. Uma vez corrigida a magnesiemia foi possível manter valores de calcemia próximos do normal, apenas com cálcio oral e sem recurso à vitamina D. Podemos pois concluir, que a depleção de magnésio contribuiu para a deterioração do quadro clínico do doente. A longa evolução dos seus hábitos alcoólicos associada às carências nutricionais relacionadas com o alcoolismo, bem como o próprio déficite crónico de PTH podem justificar os níveis de magnésio à entrada²⁴⁻²⁶.

A hipocalcemia provoca alterações da repolarização cardíaca traduzidas no ECG por um prolongamento do intervalo QT^{27,28}. Estas alterações estão por vezes associadas a arritmias fatais²⁹. Em todos os doentes estudados foram detectados prolongamentos do intervalo QTc (corrigido para a frequência cardíaca) mesmo em electrocardiogramas muito anteriores à data de internamento (doentes 1, 2 e 3). A normalização do QTc com a terapêutica, bem como a correlação estatística, entre o QTc e a calcemia, permitem-nos concluir que este intervalo pode ser um indicador útil e acessível da calcemia sobretudo em situações agudas de hipocalcemia sintomática.

BIBLIOGRAFIA

1. DRAKE T.G., ALBRIGHT F., BANER W., CASTLEMAN B.: Chronic idiopathic hypoparathyroidism. Report of six cases with autopsying in one. *Ann Intern Med* 1939; 12: 1751-9.
2. ALBRIGHT F., PAISON W.: Pseudohypoparathyroidism: an example of Seabright-Bantam Syndrome. Report of three cases. *Endocrinology* 1942; 30: 922-35.
3. ARMITAGE E.W.: Parathyrin (Parathyroid hormone): metabolism and methods for assay. *Clin Chem* 1986; 32: 418-32.
4. PARFITT A.M.: Investigation of disorders of parathyroid. *Clin Endocrin Metab* 1974; 3: 451-74.
5. LINDSAY B.D., CAINE M.E.: Cardiac Arrhythmias. In: ORLAND J.M., SALTMAN R.J. eds. *Manual of medical therapeut* 25th ed. Boston: Little, Brown and Company 1986: 107-40.
6. DEUXCHAINES C.N., KRANE S.M. Hypoparathyroidism. In: AVIOLI L.V., KRANE S.M. eds. *Metabolic bone disease*. New York: Academic Press, 1988: 261-68.
7. LEVINE M.A.: Laboratory investigation of disorders of the parathyroid gland. *Clin Endocrin Metab* 1974; 14: 257-72.
8. LEVINE M.A., FOSTER G.V.: Disorders of bone and mineral metabolism. In: HARVEY A.M., JOHNS R.J., MEKUSICK V.A., OWENS H.A., ROSS R.S. eds. *NORWALK: Appleton-century-Crofts*, 1984: 877-8.
9. GIDDING S.S., MINCIOTTI A.L., LANGMAN C.B.: Unmasking of hypoparathyroidism in familial partial DiGeorge Syndrome by challenge with disodium editate. *N Engl J Med* 1988; 319: 1589-91.
10. NUSYMWITZ M.L., FRAME B., KOLB F.O.: The Spectrum of the hypoparathyroid states. *Medicine* 1976; 55: 105-9.

QUADRO 2 — Aspectos laboratoriais

Caso	PTH ng/dl	Cálcio corrigido mg/dl	Fósforo sérico mg/dl	Magnésio sérico mg/dl	Fosfatase alcalina U/L	Clearance creatinina ml/min.	RTP %	AMPc μ mol/g creatinina	QTc
1	38.8	4.42	8.7	0.5	72	110	99	2.43	0.50
2	30.0	3.44	8.0	1.3	84	120	97	2.16	0.49
3	73.0	5.90	6.6	1.7	45	77.7	95	3.75	0.47
4	40.6	5.54	7.3	1.7	47	81.7	94.5	3.30	0.51
5	25	6.52	7.5	1.9	52	132.3	98.5	ND	0.52
Normal	40-140	8.8-10.2	2.5-4.5	1.6-2.6	30-90	—	83-95	3.0-9.0	F < 0.47 M < 0.46

RTP = Reabsorção tubular fosfato; AMPc = Adenosina 3' 5' monofosfato; QTc = intervalo QT corrigido para frequência cardíaca; PTH = paratormona; ND = Não determinado.

11. RABINOWE S.L., EINSENBARTH G.S.: Polyglandular autoimmunity. *Adv Intern Med* 1987; 64: 494-500.
12. BLIZZARD R.M., CHEE D., DAVIES D.: The incidence of parathyroid and other antibodies in the sera of patients with idiopathic hypoparathyroidism. *Clin Exp Immunol* 1966; 1: 119-27.
13. WERDER E.A., FISCHER J.A., ILLING R., KIND H.P., BERNASCONI, FANCONI A., PRADER A.: Pseudohypoparathyroidism and idiopathic hypoparathyroidism: relationship between serum calcium and parathyroid hormone levels and urinary cyclic adenosine 3' 5' monophosphate response hormone extract. *J Clin Endocrinol Metab* 1978; 46: 872-9.
14. GABOW P.A., HANSON T.J., POPAVTZER M.M., SCHRIER R.W.: Furosemide-induced reduction in ionized calcium in hypoparathyroid patients. *Ann Intern Med* 1977; 86: 579-81.
15. ATTIE F.M., Hypocalcemia. In: SNYDER P.J. ed.: Program of the 40th Annual Postgraduate Assembly of the Endocrine Society. Philadelphia: the Endocrine Society, 1988: 337-42.
16. EISMAN J.A., Osteomalacia. In: MARTIN T.J. ed.: Metabolic bone disease. *Clin Endocrinol Metab* 1988; 2: 125-55.
17. ANAST C.S., WINNACKER J.L., FORTE L.R., BURNS T.W.: Impaired release of parathyroid hormone in magnesium deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1978; 42: 707-717.
18. RUDE R.K., OLDMAN S.B., SHARP C.F., SINGER F.R.: Parathyroid hormone secretion in magnesium deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1978; 47: 800-6.
19. MEDALL R., WATHERHOUSE C.: A magnesium deficient patient presenting with hypocalcemia and hyperphosphatemia. *Ann Intern Med* 1973; 79: 76-6.
20. RUDE R.K., OLDMAN S.B., SINGER F.R.: Functional hypoparathyroidism in human magnesium deficiency. *Clin Endocrinol* 1976; 5: 209-15.
21. ESTEP H., SHOW W.A., WATLINGTON C.: Hypocalcemia due to hypomagnesemia and reversible parathyroid hormone unresponsiveness. *J Clin Endocrinol Metab* 1969; 29: 842-48.
22. RABIN D., MCKENNA T.J., Hypocalcemia. In: Authors eds.: *Clinical endocrinology and metabolism principles and practice*. New York: Grune and Stratton, Inc 1982; 354-71.
23. ROSLER A., RABINOWITZ D.: Magnesium-induced reversal of vitamin-D resistance in hypoparathyroidism. *Lancet* 1973; 1: 803-5.
24. WHANG R.: Magnesium deficiency. Pathogenesis, prevalence and clinical implications. *Am J Med* 1987; 82 (Suppl 3A): 24-29.
25. REINHART R.A.: Magnesium metabolism. A review with special reference to the relationship intracellular content and serum levels. *Arch Intern Med* 1988; 148: 2415-20.
26. ELIN R.J.: Magnesium metabolism in health and disease. In: BONE R.C. ed.: *Disease-a-Month* 1988; 34: 171-205.
27. COLLETI R.B.: Detection of hypocalcaemia in susceptible neonates. The Q-otc interval. *N England J Med* 1974; 290: 931-4.
28. HEYBURN P.J.: Hypocalcaemia. In: NORDIN B.E.C. ed.: *Metabolic bone and stone disease*. Edimburg: Churchill Livingstone, 1984: 159-74.

Pedido de Separatas:
João Anselmo
Serviço 2 - Medicina Interna
Hospital Curry Cabral
Rua da Beneficência
1600 Lisboa