

## **UM DIAGNÓSTICO DIFÍCIL** **- UM CASO CLÍNICO DE HIPERPARATIROIDISMO PRIMÁRIO**

*A DIFFICULT DIAGNOSIS – A CASE OF PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM*

Autores:

Inês Flor Cunha<sup>1</sup>, Patrícia Pinto Carvalho<sup>1</sup>, Serzelina Cunha<sup>2</sup>

### RESUMO

**Introdução:** O relato de caso apresenta um quadro de hiperparatiroidismo primário (HPP), de diagnóstico difícil e moroso, condicionado por uma apresentação atípica e pelo efeito confundidor da patologia osteoarticular, que desencadeou o aparecimento de osteoporose secundária para o doente.

**Descrição do caso:** Em 2009, utente de 49 anos, trabalhador na construção civil, inicia gonalgia bilateral de caráter mecânico com radiografia a evidenciar “gonartrose bilateral”. Surge posteriormente claudicação e sarcopenia, apresenta tomografia computadorizada do joelho esquerdo a revelar: “rotura do menisco interno, ligamento cruzado anterior, com arrancamento ósseo tibial”, sendo proposto tratamento cirúrgico. Em março de 2012, mantém queixas álgicas após cirurgia, apesar de tratamento fisioterápico. No final do ano, surge fadiga, labilidade emocional e poliartalgias progressivas e incapacitantes, com necessidade de auxiliares para a marcha (canadianas e, posteriormente, cadeira de rodas). Na consulta de Medicina Geral e Familiar é-lhe pedido estudo imunológico, na suspeita de doença autoimune e cintigrafia óssea por possível neoplasia oculta, que demonstra “suspeita de manifestação óssea de doença metabólica”. Em ambiente hospitalar, realiza estudo analítico com elevação da paratormona e cálcio sérico, permitindo o diagnóstico de HPP; ecografia demonstra “nódulo hipoecogénico da paratiroide”; densitometria óssea revela: “osteoporose muito grave” (*T-SCORE*: lombar -5,7 desvios padrão (DP) e fémur -5,5 DP). Assim, em 2013, foi submetido a paratiroidectomia completa, confirmando-se histologicamente adenoma da paratiroide. Atualmente encontra-se assintomático, com valores de densitometrias de *T-SCORE*: lombar -3,6 DP e fémur -2,3 DP.

**Comentário:** O Médico de Família é fundamental na prevenção, diagnóstico e tratamento da osteoporose. É essencial estar atento às causas e manifestações de osteoporose secundária para referenciar atempadamente para os cuidados hospitalares e instituir precocemente terapêutica, impedindo desfechos semelhantes. Poder-se-á colocar a hipótese diagnóstica de HPP em quadros osteoarticulares inespecíficos e demorados, especialmente se sintomas sugestivos de alteração do metabolismo do cálcio, como nefrolitíase ou fraturas ósseas.

**Palavras-chave:** hiperparatiroidismo primário; osteoporose

**Keywords:** *hyperparathyroidism, primary; osteoporosis*

### INTRODUÇÃO

O hiperparatiroidismo primário (HPP) é uma doença metabólica definida por uma hiperfunção autónoma da glândula paratiroide, que resulta na hipersecreção de hormona paratiroideia (PTH) com consequente aumento do nível sérico de cálcio.<sup>1,2</sup>

Esta patologia é a causa mais comum de hipercalcémia em ambulatório e é uma das endocrinopatias mais frequentes.<sup>3</sup> A prevalência mundial é de 1:300 a 1:2000. Na Europa há predominância do sexo feminino face ao masculino (1,6% *versus* 0,3%).<sup>3</sup> Pode ocorrer em qualquer idade, mas apresenta maior incidência a partir dos 45-50 anos, com pico entre a 6<sup>a</sup>-7<sup>a</sup> décadas de vida.<sup>4</sup>

Uma pequena percentagem dos casos está associada a síndromes hereditárias, mas a maior parte trata-se de doença esporádica.<sup>1</sup> Esta é maioritariamente causada por um adenoma isolado da glândula

paratiroide, podendo contudo, ser originada por hiperplasia glandular ou carcinoma.<sup>1,2</sup>

Há diferentes perfis da doença: desde assintomáticos até ao atingimento de vários órgãos. Nos países desenvolvidos, o HPP é diagnosticado maioritariamente (85%) na fase assintomática.<sup>1,4,5</sup> O espectro de doentes sintomáticos é típico dos países em desenvolvimento e apresentam-se frequentemente com hipercalcemia sintomática, com complicações renais (nefrolitíase e nefrocalcinose) ou esqueléticas (fraturas ósseas, osteíte fibrosa quística e dor óssea).<sup>3,5,6</sup> O HPP está também associado a alterações neurocognitivas e psiquiátricas, que podem não melhorar através da paratiroidectomia.<sup>3-5</sup> A associação do HPP com mortalidade cardiovascular não está totalmente esclarecida, contudo, sabe-se que existe uma importante calcificação vascular, maior progressão da aterosclerose e maior prevalência de hipertensão arterial.<sup>3-5</sup>

O diagnóstico é feito com base no estudo analítico: presença de hipercalcemia e elevação concomitante da PTH. Devem-se excluir situações que mimetizam a doença, como a iatrogenia medicamentosa por diuréticos tiazídicos ou lítio.<sup>2,4</sup> A avaliação imagiológica e de outros parâmetros analíticos permite determinar a etiologia do HPP e orientar a monitorização e

1. Médica Interna de Formação Específica em MGF, USF 3 Rios, ACeS Tâmega II - Vale de Sousa Sul

2. Assistente Graduada em MGF, USF 3 Rios, ACeS Tâmega II - Vale de Sousa Sul

follow-up desta patologia, nomeadamente através de: PTH, cálcio e fósforo sérico, a ecografia renal e a densitometria óssea. Além destes, existe um importante exame de localização, a cintigrafia com sestamibi, útil em doentes com provável doença uniglandular, permitindo uma exploração cirúrgica unilateral com menor grau de invasão.<sup>4,7,8</sup>

O único tratamento com potencial curativo (taxa de cura de 95%) é a paratiroidectomia das glândulas envolvidas na patologia, pelo que deve ser realizada a todos os doentes sintomáticos e sem contraindicações ao procedimento.<sup>1,4,9</sup> Sabe-se que após a cirurgia há melhoria da densidade mineral óssea, redução do risco de fraturas ósseas e do aparecimento de cálculos renais.<sup>2,9,10</sup> Apesar disso, há possibilidade de recorrência da patologia, caso não seja retirado todo o tecido glandular.

O presente caso clínico relata um quadro de HPP, de diagnóstico difícil e moroso, motivado pelo efeito confundidor da patologia osteoarticular, que desencadeou osteoporose secundária. Os autores salientam a necessidade de atenção para os sinais precoces de HPP, nomeadamente nefrolitíase e fraturas ósseas.

## DESCRIÇÃO DO CASO

O presente relato de caso aborda um utente do sexo masculino, com 58 anos, caucasiano, casado e trabalhador da construção civil. Apresenta antecedentes pessoais de psoríase, sendo seguido em consulta hospitalar. Não apresenta antecedentes familiares relevantes, nomeadamente: doenças autoimunes, endócrinas e neoplásicas. Pertence a uma família nuclear na fase VII do ciclo de *Duvall* e de classe V do índice de *Graffar*, na qual o rendimento económico da família advém unicamente do salário do utente.

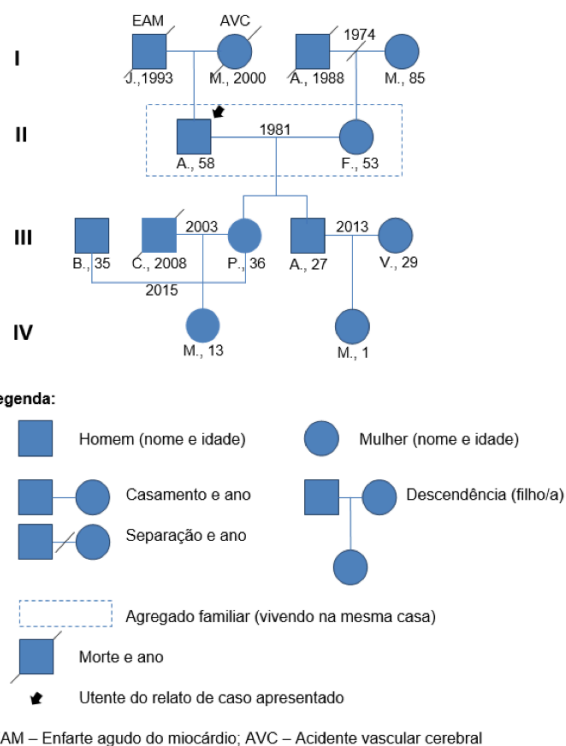
A figura 1 demonstra a representação do genograma familiar.

### Fevereiro de 2009

Doente recorre à sua Unidade de Saúde Familiar (USF), em consulta aberta, por quadro de gonalgia bilateral, mais acentuada à esquerda, com características mecânicas, pelo que é medicado com anti-inflamatório e tem indicação para repouso. Volta no mesmo mês à USF, onde por ausência de melhoria da sintomatologia lhe é solicitada radiografia aos joelhos, que evidencia “gonartrose bilateral”. Mantém indicação de repouso, suspeitando tratar-se de crise aguda de gonartrose.

### Janeiro de 2010

Doente recorre ao Serviço de Urgência do hospital de referência por quadro de dor na grade costal direita após queda da própria altura, tendo realizado radiografia a evidenciar fratura de três costelas, com indicação para medicação analgésica e repouso.



**Figura 1.** Representação do genograma familiar (data de elaboração: 31/08/2018)

### Maio de 2011

Regressa à consulta da USF por persistência da sintomatologia, pelo que é pedida tomografia computadorizada (TC) do joelho esquerdo, com o seguinte resultado: “provável rotura do menisco e rotura não recente do ligamento cruzado anterior, com arrancamento ósseo tibial associado a ligeiro derrame articular e sinovite”. Desta forma, é referenciado para consulta externa de Ortopedia no hospital de referência. Concomitantemente inicia tratamentos fisiátricos numa instituição privada e certificado de incapacidade temporária (CIT).

### Agosto de 2011

Na consulta de Ortopedia, mantém a sintomatologia álgica, associada de novo a claudicação e atrofia muscular. Realiza ressonância magnética nuclear (RMN) do joelho esquerdo que revela “discreto derrame articular, ligeira reação sinovial e degeneração do menisco interno”, pelo que é proposto para tratamento cirúrgico.

### Novembro de 2011

Tem um episódio de cólica renal com recurso ao Serviço de Urgência do hospital da área de residência, no qual é solicitada TC abdominal que mostra: “elemento litiásico renal à direita de 7 mm”. Realiza analgesia, com melhoria sintomática gradual.

### Fevereiro de 2012

Realiza artroscopia ao joelho esquerdo, com reparação do ligamento cruzado anterior, que decorreu sem intercorrências.

### Março de 2012

Na consulta de Ortopedia no período pós-operatório apresenta dor óssea generalizada. Realiza radiografia ao joelho esquerdo de controlo pós-operatório que evidencia “aparente osteopenia”. Inicia tratamento fisiatrico no hospital de referência em abril de 2012, com instituição de carga progressiva.

### Novembro de 2012

Mantém-se em fisioterapia, mas já deambula autonomamente, tendo conseguido recuperar parcialmente a funcionalidade do joelho intervencionado. Regressa à USF por agravamento da sintomatologia álgica, nomeadamente poliartalgias progressivas e incapacitantes dos tornozelos, punho esquerdo e joelho direito. Apesar do aparente carácter mecânico da dor e, levantando-se a hipótese de possível doença autoimune, é pedido estudo imunológico que se revela negativo (anticorpos anti-ADN nativo; anticorpos antinucleares; antigénio leucocitário humano/HLA B27, velocidade sedimentação).

### Abril de 2013

Inicia novamente marcha com apoio de duas canadianas, por iniciativa própria devido a queixas álgicas e parestesias plantares bilaterais que o impediam de deambular. É assim orientado pela consulta de Medicina Física e Reabilitação para a consulta de Dor Crónica, por ausência de melhoria das queixas álgicas com tratamento fisiatrico. É medicado com pregabalina 50 mg, duas vezes/dia, com aumento progressivo de dose para 150 mg, duas vezes/dia, apresentando resolução das queixas de parestesias.

### Maio de 2013

Inicia quadro clínico de labilidade emocional associado a fadiga. Agora, já em cadeira de rodas por sarcopenia e dor óssea generalizada e intensa com a carga. É, então, pedida cintigrafia óssea por suspeita de possível neoplasia oculta que revela “hipercaptação difusa a nível das estruturas esqueléticas, nomeadamente de forma moderada na rótula esquerda e no compartimento femorotibial interno do joelho esquerdo, sugerindo suspeita de manifestação óssea de doença metabólica – hiperparatiroidismo, osteomalacia ou osteodistrofia renal”.

### Julho de 2013

Após referenciação, tem consulta de Medicina Interna. É realizado novo estudo analítico: hemograma, função renal e hepática, estudo de autoimunidade (fator reumatóide, anticorpos antinucleares, anti-dsDNA, anticorpos anti-citoplasma dos neutrófilos, anticorpo anti-péptido citrulinado cíclico), serologias víricas (hepatite B, C e vírus da imunodeficiência humana) e função tiroideia, que não mostrou alterações. Os resultados anormais foram: elevação da PTH (941 pg/mL - valor referência 10-60 pg/mL) e do cálcio sérico (6,1 mEq/L - valor referência 4,3-5,1 mEq/L), e diminuição do fosforo sérico (1,8 mL/dL - valor referência 2,7-4,5 mL/dL) - sugerindo assim um

quadro de HPP. Foi assim referenciado para consulta externa de Endocrinologia em outubro de 2013.

### Novembro de 2013

Na consulta de Endocrinologia, é doseado cálcio urinário que se mostrou elevado; realiza densitometria óssea com o seguinte resultado: “osteoporose muito grave (*T-SCORE*: lombar -5,7 DP e fémur -5,5 DP)”; ecografia cervical com: “formação hipoecogénica nodular com cerca de 2,3 x 1,7 cm na glândula paratiroideia inferior esquerda” - suspeitando-se de adenoma da paratiroide; ecografia renal revela: “múltiplos elementos litiásicos, medindo o maior cerca de 1,7 cm à direita e 1 cm à esquerda”. É medicado com ácido alendrónico 70 mg/semana e orientado para consulta de Cirurgia Geral.

### Dezembro de 2013

Na consulta de Cirurgia Geral é decidida paratiroidectomia da glândula atingida e agendada para 17 de dezembro de 2013. No exame histológico da peça operatória comprova tratar-se de um adenoma da paratiroide.

### Janeiro de 2014

Na consulta de Endocrinologia de *follow-up*, o doente apresenta-se ainda com o quadro clínico de *hungry bone syndrome* desenvolvido no período pós-operatório imediato. É medicado para reversão do mesmo e mantém consultas de seguimento para controlo da calcemia. Mantém tratamento de reabilitação física para reforço muscular, subsequente a síndrome de imobilidade e fragilidade, com lenta e progressiva recuperação do desempenho funcional e sem dor associada. Embora com vontade de retomar a atividade laboral, o doente mantém também a incapacidade temporária para o trabalho, devido aos valores densimétricos que apresenta e ao risco que daí advém.

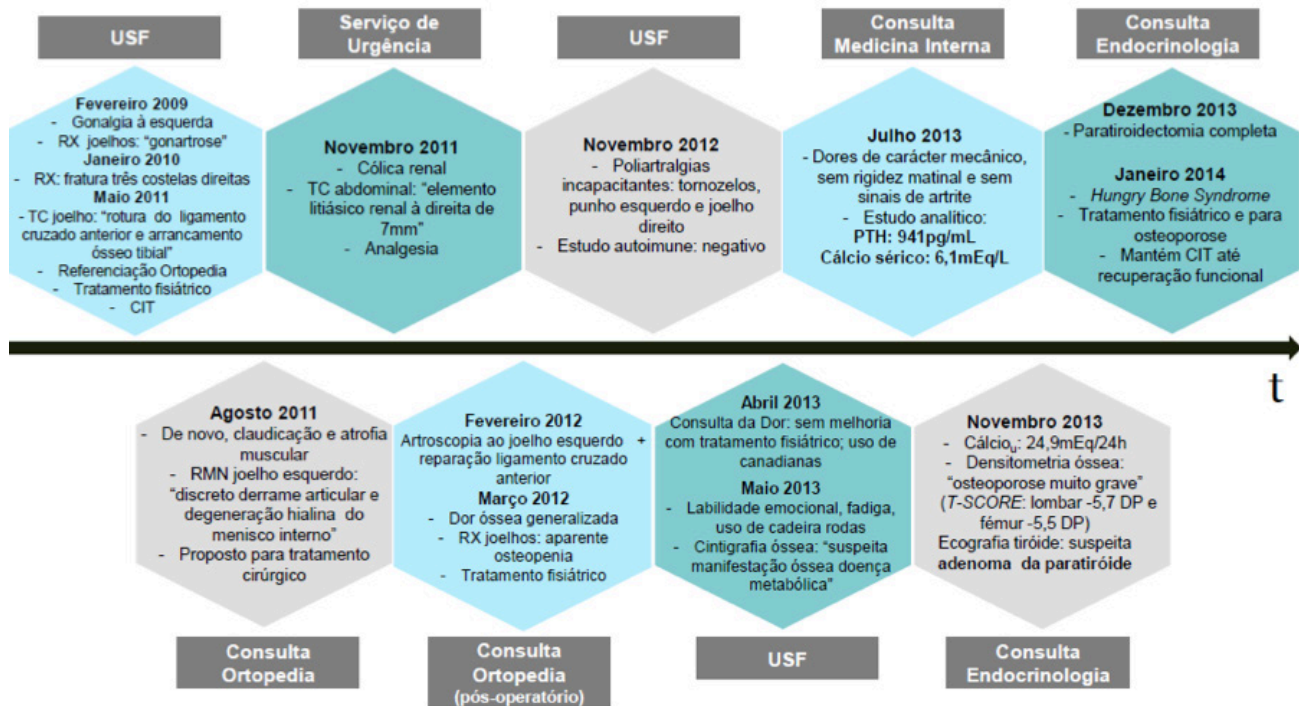
### Janeiro de 2015

O utente apresenta melhoria clínica e analítica, com cálcio sérico de 4,1 mEq/L (valor referência 4,3-5,1 mEq/L), fosforo sérico 2,2 mL/dL (valor referência 2,7-4,5 mL/dL) e PTH de 104 pg/mL (valor referência 10-60 pg/mL). Torna-se novamente capaz de deambular sem auxiliares da marcha e de exercer a sua profissão.

### Setembro de 2017

O utente apresenta-se sem queixas álgicas. Encontra-se medicado desde o diagnóstico com [ácido alendrónico 70 mg + colecalciferol 5600 UI], semanalmente e com [carbonato de cálcio + colecalciferol 400 UI], três vezes/dia. Tem seguimento médico em consulta de Endocrinologia no hospital de referência, na qual realiza estudo analítico e densitometrias regulares, apresentando um valor de PTH de 74 pg/mL e de *T-SCORE* lombar -3,6 DP e fémur -2,3 DP.

A figura 2 demonstra, resumidamente, a representação cronológica do relato de caso.



**Figura 2.** Representação cronológica do relato de caso

**Legenda:** t – tempo; USF - Unidade de Saúde Familiar; RX – radiografia; TC – tomografia computadorizada; CIT – certificado incapacidade temporária; RMN – ressonância magnética nuclear; PTH – paratormona; Cálcio<sub>u</sub> – cálcio urinário; DP – desvio padrão

## COMENTÁRIO

O caso clínico apresentado foi um exemplo de diagnóstico moroso pelo efeito confundidor de patologias mais frequentes. Uma das características de Medicina Geral e Familiar é “possuir um processo específico de tomada de decisões determinado pela prevalência e incidência da doença na comunidade”.

De facto, a patologia osteoarticular é muito comum em utentes profissionalmente ativos, nomeadamente se realizam trabalhos manuais de carga como na construção civil.<sup>11</sup> Assim, permitiu inicialmente orientar a marcha diagnóstica e terapêutica para esta patologia, tendo em conta a sua elevada prevalência. Desta forma, a dor de características mecânicas e os achados imagiológicos (radiografia, TC e RMN) corroboraram este diagnóstico, pelo que se procedeu à cirurgia reparadora da lesão meniscal e ligamentar.

Contudo, o facto de o doente não apresentar melhoria algica mesmo sob tratamento fisiatrico, deveria ter levantado a possibilidade de outro diagnóstico, uma vez que não surgiram complicações pós-cirúrgicas. Além disto, o aparecimento de sinais de alerta como poliartralgias, regressão da capacidade autónoma de deambulação com necessidade de retomar auxiliares de marcha e dor óssea generalizada e intensa obrigavam à suspeição de outros diagnósticos, pelo que foram excluídas como hipóteses: doença autoimune e neoplasia oculta.

As fraturas costais resultaram de uma queda da própria altura, através de um traumatismo com impacto de baixa intensidade, pelo que não seria expectável o aparecimento de tais fraturas. Por outro lado, a TC dos joelhos com evidência de “arrancamento

ósseo tibial” poderia ter suscitado dúvida de fragilidade óssea. Embora a atividade profissional do doente pudesse justificar um traumatismo moderado-grave do qual resultaria tal achado. A juntar a estes dados, a radiografia de controlo pós-operatório do joelho com “aparente osteopenia”, condicionada por menor densidade óssea, deveriam ter levantado a possibilidade diagnóstica de osteoporose. Assim, este utente do sexo masculino, com mais de 50 anos e com características de diminuição de massa óssea, como a radiografia com osteopenia, associada a história de fratura por trauma ligeiro cumpre indicações para a realização de osteodensitometria no homem.<sup>12,13</sup>

O primeiro episódio de cólica renal, geralmente não tem indicação de estudo. Contudo, no caso apresentado, a documentação imagiológica de litíase renal conjuntamente com a história prévia de fraturas ósseas deveria ter aumentado o índice de suspeição diagnóstica de HPP. Também a dor óssea generalizada é uma queixa, embora infrequente, que caracteriza a patologia de HPP.

As alterações neuropsiquiátricas podem passar despercebidas, não ser valorizadas ou até ser atribuídas a outras causas tal como nesta situação em que a patologia depressiva poderia ser atribuída tanto ao HPP como ser considerada quadro reativo do desenrolar de todo o caso. De salientar que a patologia depressiva associada à gradual limitação do utente impediu a correta valorização dos sintomas que foram surgindo ao longo do tempo.

Importa também salientar que o valor de PTH manteve-se elevado mesmo após a paratiroidectomia

curativa. Apesar de ainda não estarem esclarecidos os mecanismos patológicos que causam este fenómeno, a etiologia neste contexto mais provável é a *hungry bone syndrome*. Esta síndrome caracteriza-se pela rápida entrada de cálcio no tecido ósseo e pelo aumento marcado da remineralização óssea, o que permite o estímulo à produção de PTH. Geralmente é uma síndrome autolimitada com cerca de dois anos de duração após a cirurgia, período a partir do qual há redução gradual do valor analítico de PTH, tal como sucedeu no caso apresentado.<sup>14</sup>

Durante sensivelmente cinco anos, o utente teve limitação funcional importante com incapacidade para o trabalho. Houve, por isso, perda de funcionalidade muscular e privação económica com prejuízo para o utente e família. O utente é o único elemento da família com rendimento, pelo que, a situação de incapacidade para desempenhar a sua atividade laboral acarretou marcadas perdas económicas e emocionais.

É importante afirmar que do atraso diagnóstico resultou uma osteoporose grave, com consequente aumento do risco de fraturas e maiores morbidade e mortalidade. Utilizando a ferramenta *Fracture Risk Assessment Tool* adaptada à realidade portuguesa, antes do tratamento instituído, o doente apresentava uma probabilidade de fratura a 10 anos de 84% para fratura osteoporótica major e de 83% para fratura da anca. Atualmente, apresenta 7,6% e 3,7%, respetivamente.<sup>15</sup> Apesar do caminho lento e difícil no diagnóstico de HPP, a terapêutica permitiu amenizar o grau de osteoporose, melhorando assim o prognóstico e a qualidade de vida do doente.

Sabe-se que o Médico de Família tem um papel crucial na prevenção, diagnóstico e tratamento da osteoporose. Assim, é essencial estar atento às causas e manifestações de uma osteoporose secundária, de modo a fazer não só uma correta e atempada referenciação para cuidados hospitalares, mas também uma precoce instituição da terapêutica impedindo desfechos semelhantes. Urge a atenção dos Médicos de Família para a necessidade de considerar o HPP como hipótese diagnóstica em doentes com nefrolitíase e fraturas ósseas. Por outro lado, a combinação concomitante de quadro osteoarticular inespecífico aumenta também o índice de suspeição desta patologia.



#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Duan K, Gomez HK, Mete O. Clinicopathological correlates of hyperparathyroidism. *J.Clin Pathol.* 2015;68:771-87
2. Pyram R, Mahajan G, Gliwa A. Primary hyperparathyroidism: Skeletal and non-skeletal effects, diagnosis and management. *Maturitas.* 2011;70(3):246-55
3. Khan A, Hanley DA, Rizzoli R, Bollerslev J, Young JE, Rejnmark L et al. Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. *A Canadian and international consensus.* *Osteoporosis Int.* 2017;28:1-19
4. Pallan S, Rahman MO, Khan AA. Diagnosis and management of primary hyperparathyroidism. *BMJ.* 2012;344:e1013.
5. Walker M, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism. *Nature Reviews Endocrinology.* 2018;14:115-25
6. Bilezikian P, Brandi ML, Rubin M, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism: new concepts in clinical, densitometric and biochemical features. *J Intern Med.* 2005;257:6.
7. Bandeira F, Cusano NE, Silva BC, Cassibba S, Almeida CB, Machado VCC et al. Bone disease in primary hyperparathyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2014;58(5):553-61.
8. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, Silverberg SJ, Udelsman R, Marcocci C et al. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:3561.
9. Udelsman R, Åkerström G, Biagini C, Duh QY, Miccoli P, Niederle B, et al. The surgical management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:3595-606.
10. Silverberg J, Shane E, Jacobs TP, Siris E, Bilezikian JP. A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery. *N Engl J Med.* 1999;341(17):1249-55.
11. Guo R, Tanaka S, Cameron LL, Seligman PJ, Behrens VJ, Ger J et al. Back pain among workers in the United States: National estimates and workers at high risk. *American Journal of Industrial Medicine.* 1995;28:591-602.
12. Direção-Geral da Saúde. Prescrição de Osteodensitometria na Osteoporose do adulto. Norma nº 001/2010 de 30/09/2010.
13. Haentjens P, Johnell O, Kanis JA, Bouillon R, Cooper C, Lamraski G, et al. Evidence from data searches and life-table analyses for gender-related differences in absolute risk of hip fracture after Colles' or spine fracture: Colles' fracture as an early and sensitive marker of skeletal fragility in white men. *J Bone Miner Res.* 2004;19:1933.
14. Silva A, Ferreira AM, Freitas C, Borges F. Elevação isolada da paratormona após paratiroidectomia por hiperparatiroidismo primário. *Rev Port Endocrinol Diabetes Metab.* 2013;8(1):40-3.
15. Marques A, Mota A, Canhão H, Romeu JC, Machado P, Ruano A et al. A FRAX model for the estimation of osteoporotic fracture probability in Portugal. *Acta Reumatol Port.* 2013;38(2):104-12.

#### CONFLITOS DE INTERESSE:

As autoras não têm conflitos de interesses a declarar.

#### CORRESPONDÊNCIA:

Inês Flor Marques da Cunha  
inesflorcunha@gmail.com

RECEBIDO: 15 de maio de 2018 | ACEITE: 15 de setembro de 2018