

Hipoparatiroidismo e síndrome de Fahr: série de casos

Hypoparathyroidism and Fahr's syndrome: case series

Autores

Anna Catarina Gatzk de Arruda¹ Amanda Carolina Damasceno Zanuto Guerra²Carlos Henrique Pessoa³ Guilherme Figueiredo Marquizez¹Vinicius Daher Alvares Delfino² 

¹Universidade Estadual de Londrina, Departamento de Endocrinologia e Metabologia, Londrina, PR, Brasil.

²Universidade Estadual de Londrina, Departamento de Nefrologia, Londrina, PR, Brasil.

³Universidade Estadual de Londrina, Departamento de Clínica Médica, Londrina, PR, Brasil.

Data de submissão: 12/11/2020.

Data de aprovação: 06/03/2021.

Data de publicação: 12/05/2021.

Correspondência para:

Anna Catarina Gatzk de Arruda.
E-mail: cat_arruda@hotmail.comDOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2020-0243>

RESUMO

O hipoparatiroidismo (HP) é um distúrbio metabólico raro e causa hipocalcemia, pois a secreção do paratormônio é inadequada para mobilizar o cálcio dos ossos e reabsorver o cálcio dos rins e intestino. A cirurgia cervical anterior é a causa mais comum de HP adquirido. O HP autoimune é a segunda causa mais comum em adultos. A duração, gravidade e taxa de desenvolvimento da hipocalcemia determinam a apresentação clínica. Diversos órgãos podem ser afetados pela calcificação, mais frequentemente os rins, mas também articulações, olhos, pele, vasculatura e outros órgãos e, embora raramente vista, calcificações intracerebrais. Relatamos quatro casos de calcificações dos gânglios da base (CGB) bilaterais, também conhecidas como síndrome de Fahr relacionadas ao hipoparatiroidismo. A síndrome de Fahr é caracterizada pela calcificação bilateral simétrica de áreas do cérebro que controlam os movimentos incluindo os gânglios da base, tálamo e outros; é um distúrbio neurológico raro, hereditário ou esporádico, com uma prevalência 1/1.000.000. Os principais sintomas relacionados à CGB bilateral incluem distúrbios extrapiramidais e cerebelares, comprometimento cognitivo, convulsões e alterações psiquiátricas. A CGB foi estabelecida como uma possível consequência do HP. Sua prevalência, demonstrada nas coortes de HP, variou significativamente de 12 a 74%. Atualmente, a tomografia computadorizada (TC) é o método mais valioso para o diagnóstico. O tratamento inclui suporte sintomático e identificação de causas, mas não há tratamento específico limitando a progressão da calcificação nos gânglios da base. Especialmente no HP, um tratamento precoce pode prevenir calcificações e distúrbios neurofisiológicos.

Descritores: Hipoparatiroidismo; Gânglios da Base; calcificação; síndrome de Fahr.

ABSTRACT

Hypoparathyroidism (HP) is a rare metabolic disorder and causes hypocalcemia because parathyroid hormone secretion is inadequate to mobilize calcium from bone and reabsorb calcium from kidney and gut. Anterior neck surgery is the most common cause of acquired HP and autoimmune HP is the next most common form in adults. The duration, severity, and rate of development of hypocalcemia determine the clinical presentation. A variety of organs can be affected by calcification, more frequently kidneys, but also joints, eyes, skin, vasculature, and other organ systems and, although rarely seen, intracerebral calcifications. We report four cases of bilateral basal ganglia calcifications (BGC) also known as Fahr's syndrome related to hypoparathyroidism. Fahr's syndrome is characterized by bilateral symmetrical calcification of areas of the brain that control movements including basal ganglia, thalamus, and others; it is a rare inherited or sporadic neurological disorder with a prevalence of less than 1/1.000.000. Main symptoms related to bilateral BGC include extra-pyramidal and cerebellar disorders, cognitive impairment, epileptic seizures, and psychiatric changes. BGC has been established as a possible outcome of HP. Its prevalence, demonstrated in the HP cohorts, varied significantly from 12 up to 74%. Currently, computed tomography (CT) is the most valuable method for diagnosis. The treatment include symptomatic support and identification of causes, but there is no specific treatment limiting the progression of calcification in the basal ganglia. Especially in HP, an early treatment can prevent calcification and neurophysiological disorders.

Keywords: Hypoparathyroidism; Basal Ganglia; calcification; Fahr's syndrome.



INTRODUÇÃO

O hipoparatiroidismo (HP) é um distúrbio metabólico raro, com uma prevalência estimada de 37 casos por 100.000 habitantes nos Estados Unidos¹, caracterizado por hipocalcemia devido à ausência ou produção deficiente do paratormônio (PTH) pelas glândulas paratireoides¹⁻³ ou pela resistência ao PTH em seus tecidos-alvo, uma condição chamada pseudo-hipoparatiroidismo (PHP)¹. A hipocalcemia ocorre devido a uma secreção inadequada de PTH para mobilizar cálcio do osso, reabsorver cálcio do néfron distal, e estimular a atividade da 1 α -hidroxilase renal; como resultado, níveis insuficientes da 1,25-dihidroxivitamina D são gerados para uma absorção intestinal eficiente de cálcio⁴.

A disfunção metabólica no HP resulta em calcificações ectópicas em tecidos moles². Uma variedade de órgãos pode ser afetada pela calcificação, mais frequentemente rins (como nefrolitíase ou nefrocalcinose), mas também articulações, olhos, pele, vasculatura e, embora raramente vista, calcificações intracerebrais². Relatamos quatro casos de calcificações de gânglios da base (CGB) bilaterais, também conhecidas como síndrome de Fahr.

SÉRIE DE CASOS

CASO 1

Uma mulher de 61 anos de idade com um histórico de bócio multinodular submetido à tireoidectomia total há 32 anos, desenvolveu hipotireoidismo e HP após o procedimento. Desde então, ela se apresentou com hipocalcemia crônica, apesar da terapia farma-

cológica adequada e das orientações médicas, devido à má aderência ao tratamento. Ela tinha histórico de transtorno depressivo recorrente. A mesma foi hospitalizada com sinais agudos de hipocalcemia como fraqueza, parestesia e presença de sinal de Chvostek. A avaliação laboratorial mostrou baixo cálcio total corrigido pela albumina, hiperfosfatemia e baixo nível de PTH intacto (PTHi). (Tabela 1). A tomografia computadorizada (TC) do crânio revelou extensas calcificações bilaterais simétricas supra e infratentoriais (Figura 1). A hipocalcemia foi corrigida após administração de cálcio intravenoso e vitamina D ativa; ela recebeu alta com medicamentos orais.

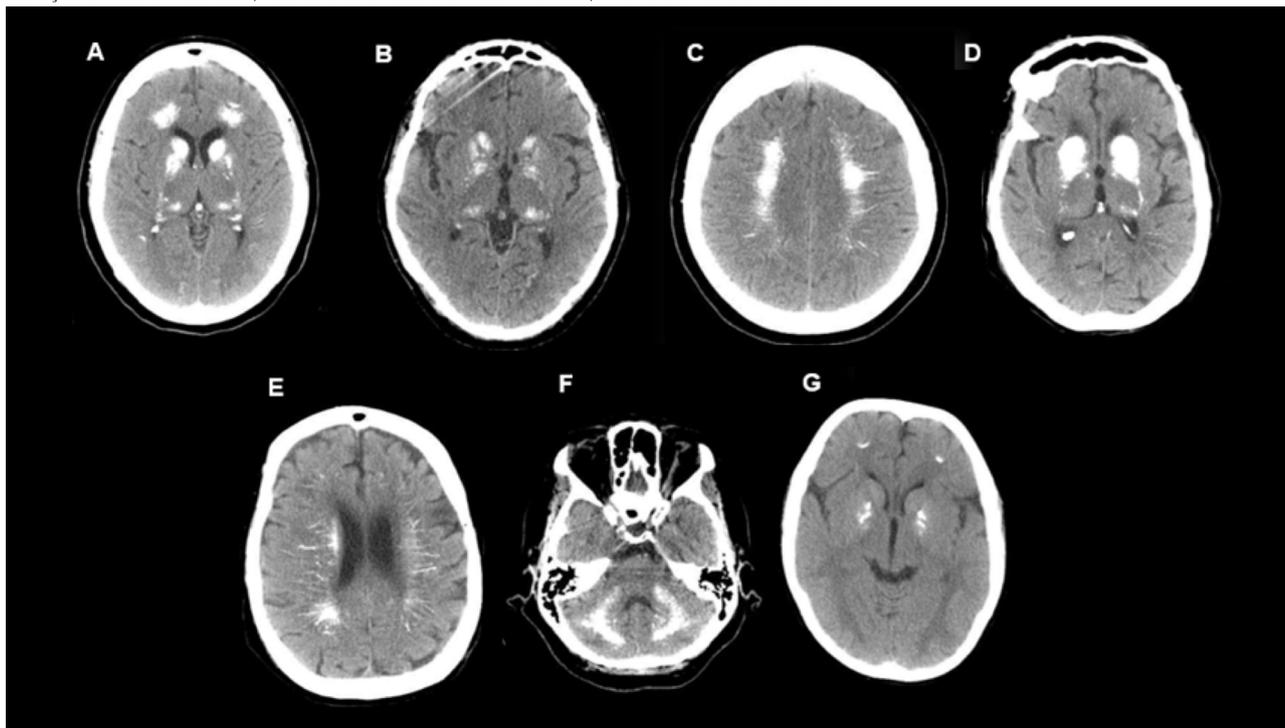
CASO 2

Uma mulher de 79 anos foi internada no hospital com insuficiência respiratória e assistência de ventilação mecânica devido a uma pneumonia grave. Ela foi submetida à tireoidectomia total com 30 anos de idade, não havendo nenhum outro histórico médico patológico conhecido. A paciente costumava tomar medicamentos (chamados de “vitaminas” por seus parentes), que se fossem esquecidos, causariam sintomas de excitabilidade neuromuscular como tetania. Nos testes laboratoriais da admissão, foram encontrados hipocalcemia grave, PTHi indetectável e hiperfosfatemia, além de leucocitose e anemia grave (Tabela 1). Ela foi diagnosticada com HP pós-cirúrgico. Dias após a admissão, os familiares trouxeram sua prescrição de medicamentos que incluía levotiroxina, colecalciferol e carbonato de cálcio. Durante a investigação, a TC de crânio mostrou áreas extensas

TABELA 1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, RADIOLÓGICAS E BIOQUÍMICAS

Dados / Casos	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
Idade / Sexo	Mulher de 61 anos	Mulher de 79 anos	Homem de 75 anos	Garoto de 12 anos
Etiologia do HP	Tireoidectomia total	Tireoidectomia total	Idiopático	SPA Tipo 1
TC do crânio	Extensas calcificações bilaterais simétricas supra e infratentoriais	Extensas áreas de calcificações de base simétricas em substância cinzenta profunda supra e infratentorial, substância branca e ponte	Calcificações bilaterais simétricas supra e infratentoriais, gânglios da base, tálamo, núcleo denteado e lobos occipitais	Calcificações bilaterais simétricas no núcleo lentiforme e caudado, regiões subcorticais do lobo frontal e hemisférios cerebelares
Cálcio Total (8,5-10,0 mg/dL) / Cálcio Ionizado (1,17-1,32 mmol/L)	6,4 / -	- / 0,53	6,34 / -	6,2 / 0,31
Fósforo (2,5-4,9 mg/dL)	6,6	Alto	5,5	5,8
PTHi (15-68,3 pg/nL)	Baixo	Baixo	Baixo (12,1)	Baixo (7,2)

Figura 1. TC do Crânio - Caso 1 (A, B, e C): calcificações esparsas de substância branca, núcleo da base, tálamo, núcleo denteado e regiões corticais/subcorticais nos lobos occipitais. Caso 2 (D e E): múltiplas áreas simétricas de calcificações na substância cinzenta profunda supra/infratentorial e na substância branca nos territórios perivascular e central da ponte. Caso 3 (F): calcificações difusas na substância branca supratentorial, núcleo da base, tálamo, núcleo denteado e algumas regiões corticais/subcorticais nos lobos occipitais. Caso 4 (G): calcificações no núcleo lentiforme, cabeças do núcleo caudado, núcleo subcortical nos lobos frontais, e hemisférios cerebelares.



e simétricas de calcificações da base na substância cinzenta profunda supra e infratentorial, na substância branca, e na ponte (Figura 1). A TC de tórax com linfangite carcinomatosa e um nódulo na topografia da tireoide sugeria neoplasia. Não houve tempo para realizar uma biópsia do nódulo cervical devido à evolução para choque séptico refratário e óbito.

CASO 3

Um homem de 75 anos foi admitido no hospital devido ao histórico de convulsões tônico-clônicas. Esse foi o quinto episódio de convulsão no último ano, sem qualquer outro relatado. Seu histórico médico incluía hipertensão essencial, dislipidemia e insuficiência renal; não havia histórico de cirurgia de cabeça e pescoço ou radiação local. No exame físico, os sinais vitais e o exame neurológico eram normais, e os sinais de Chvostek e Trousseau eram negativos. Os resultados laboratoriais mostraram hipocalcemia, hiperfosfatemia, baixos níveis de PTHi, e excreção urinária normal de cálcio (Tabela 1). O eletrocardiograma apresentou intervalo QT prolongado. Nenhuma anormalidade foi encontrada na ultrassonografia da tireoide e abdominal. A TC de crânio mostrou calcificações bilaterais simétricas supra e infratentorial, incluindo gânglios

da base, tálamo e núcleo denteado e nos lobos occipitais (Figura 1). Foi feito o diagnóstico de HP e estabelecido o tratamento com cálcio intravenoso e calcitriol. Ele recebeu alta com medicamentos orais.

CASO 4

Um menino de 12 anos foi admitido na unidade de emergência, com um histórico de diversas convulsões tônico-clônicas e edema generalizado iniciado na semana anterior. Ele teve apenas um episódio anterior de convulsão febril aos 3 meses de idade e relatou infecção das vias aéreas superiores duas semanas antes. Seu histórico médico incluía atraso no desenvolvimento neuropsicomotor. O exame físico mostrou monilíase oral. Os testes laboratoriais mostraram baixos níveis de cálcio ionizado, baixo cálcio corrigido pela albumina, hiperfosfatemia e baixos níveis de PTHi; ele também apresentava proteinúria nefrótica (14,37 g/24 horas), baixo nível de albumina (1,0 g/dL, NR 3,4 a 5,0 g/dL), hormônio tireostimulante elevado (TSH 9,62 uUI/mL, NR 0,35 a 4,5 uUI/mL), e baixo nível de T4 livre (0,66 ng/dl, NR 0,7 a 1,48 ng/dl). A ultrassonografia do trato urinário identificou o rim esquerdo atrófico principalmente relacionado à pielonefrite anterior, ausência de cálculos renais ou nefrocalcinose. O paciente

também apresentava criptorquidismo bilateral. A ultrassonografia cervical estava normal. Na TC de crânio foram identificadas calcificações bilaterais simétricas nos núcleos lentiforme e caudado, regiões subcorticais do lobo frontal e hemisférios cerebelares (Figura 1). Foram feitos diagnósticos presumidos de SPA tipo 1 (HP, hipotireoidismo e monilíase oral) e síndrome nefrótica pós infecciosa. Foi realizado tratamento com albumina e furosemida devido às alterações renais, e o gluconato de cálcio intravenoso e calcitriol melhoraram os episódios de convulsões.

DISCUSSÃO

A produção diminuída de PTH pode ser causada por ressecção inadvertida ou dano irreversível às glândulas durante procedimentos cirúrgicos da região cervical anterior (como tireoidectomia total, paratireoidectomia ou dissecação cervical radical), sendo chamada de HP pós-cirúrgico^{1,4}, ou por causas autoimunes, infiltrativas, genéticas ou por irradiação¹. O magnésio é essencial para a secreção de PTH e ativação do receptor de PTH, e sua depleção ou excesso pode causar hipocalcemia por indução de HP funcional⁴. De acordo com Clarke et al, a cirurgia cervical anterior é a causa mais comum de HP adquirido, é responsável por cerca de 75% dos casos; menos de 1-5% experimentam HP permanente, embora até 50% possam desenvolver HP transitório⁵. Os casos 1 e 2 representam condições pós-cirúrgicas que se tornaram HP permanente, ambos relacionados à tireoidectomia com paratireoidectomia inadvertida. O HP autoimune é a segunda forma mais comum em adultos⁶, e pode ocorrer em crianças e adolescentes, isolado ou como parte da síndrome poliglandular autoimune (SPA)⁴, como no caso 4.

O diagnóstico de HP ocorre quando o nível de PTHi é normal ou inadequadamente baixo em um paciente com valores subnormais de cálcio total ou ionizado, fósforo sérico alto ou no limite máximo da faixa normal (NR, do inglês *normal range*), e após hipomagnesemia ter sido descartada^{4,5}. A duração, gravidade e taxa de desenvolvimento da hipocalcemia determinam a apresentação clínica⁴. O HP se apresenta mais frequentemente com parestesia, hiperreflexia, câibras ou tetania, mas o distúrbio pode se manifestar agudamente com convulsões, broncoespasmo, laringoespasmo ou distúrbios do ritmo cardíaco^{2,6}. A hiperreflexia se manifesta por espasmos carpais (sinal de Trousseau) e espasmos faciais (sinal de Chvostek). Outras manifestações

clínicas incluem sintomas neuropsiquiátricos, como fadiga, hiperirritabilidade, ansiedade e depressão^{2,7}. Dos quatro casos apresentados, três haviam sido hospitalizados com sintomas relacionados à hipocalcemia, incluindo tetania e convulsões.

A síndrome de Fahr é caracterizada pela calcificação bilateral simétrica de áreas do cérebro que controlam os movimentos incluindo os gânglios da base, tálamo, núcleo denteado, córtex cerebral, cerebelo, substância branca subcortical e hipocampo^{8,9}. É um distúrbio neurológico raro, hereditário ou esporádico, com uma prevalência inferior a 1/1.000.000, descrito pela primeira vez pelo médico alemão Karl Theodor Fahr, em 1930⁸⁻¹⁰. Este relato apresenta quatro casos de síndrome de Fahr com uma ampla variação de idade e apresentação clínica. Os principais sintomas relacionados à CGB bilateral incluem distúrbios extrapiramidais e cerebelares, comprometimento cognitivo, convulsões e alterações psiquiátricas^{2,9,11}. Deve ser enfatizado que apenas uma pequena porcentagem de pessoas com calcificações intracranianas é sintomática e, na maioria dos casos, é um achado acidental sem quaisquer implicações clínicas¹⁰. A prevalência de CGB demonstrada nas coortes de HP variou significativamente de 12 a 74%. No entanto, deve-se observar que a prevalência estimada de CGB na população geral pode chegar a 12,5%¹. A CGB foi estabelecida como uma possível consequência do HP. Pistacchi et al. (2016)¹², em outra série de casos, relatam que os sintomas neuropsiquiátricos podem ser a primeira ou a manifestação mais proeminente, variando desde um leve comprometimento da concentração ou da memória, alterações de personalidade e comportamento, até psicose e demência. Em nosso estudo, todos os quatro casos estavam relacionados ao HP, dois deles apresentaram convulsões e um distúrbio psiquiátrico que poderia estar relacionado à calcificação cerebral ou à hipocalcemia. Além de HP e PHP, outras doenças metabólicas, infecciosas e genéticas, assim como condições tóxicas também devem ser consideradas como diagnóstico diferencial em CGB².

O mecanismo de calcificação cerebral no HP tem sido vinculado à longa duração da hiperfosfatemia^{7,13} e ao produto cálcio-fósforo elevado, resultante da própria doença e do tratamento de longo prazo com vitamina D ativa e cálcio⁷. O fosfato sérico elevado também pode ativar o transportador de fosfato inorgânico pit1 e resultar na expressão de moléculas osteogênicas no núcleo caudado e na substância

cinzenta como mecanismos que explicam a CGB⁷. Os exames neurológicos e psicológicos, bem como as imagens de TC, continuam sendo as técnicas primordiais para o diagnóstico da síndrome de Fahr¹⁰.

Os alvos de tratamento são os sintomas e a causa identificável, mas não há nenhum tratamento específico que limite a progressão da CGB¹². Especialmente em HP, um tratamento precoce pode prevenir a calcificação e distúrbios neurofisiológicos¹². Esta série de casos corrobora as características da síndrome de Fahr como tendo desfechos indolentes, silenciosos e oligossintomáticos na maioria dos casos. Ressalta a importância de aumentar a conscientização do médico sobre as melhores práticas no manejo do HP, incluindo esforços para reduzir grandes doses de cálcio oral e vitamina D ativa ao mesmo tempo em que objetiva nível de cálcio total corrigido pela albumina sérica próximo ao limite inferior do normal e mantendo o cálcio na urina de 24 horas dentro da NR e o produto cálcio-fósforo abaixo de 55 mg²/dL^{2,3}.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Todos os autores contribuíram para a concepção e desenho do estudo, coleta de dados e análise de informações, redação e revisão do manuscrito.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

REFERÊNCIAS

- Lopes MP, Kliemann BS, Bini IB, Kulchetscki R, Borsani V, Savi L, et al. Hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism: etiology, laboratory features and complications. *Arch Endocrinol Metab* [Internet]. 2016 Nov/Dec; [cited 2018 Ago 23]; 60(6):532-6. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2359-39972016000600532&lng=en&tlng=en
- Medes M, Meireles-Brandão L, Meira C, Morais N, Ribeiro C, Guerra D. Primary hypoparathyroidism presenting as basal ganglia calcification secondary to extreme hypocalcemia. *Clin Pract* [Internet]. 2018; [cited 2020 Jan 24]; 8(1):5-7. Available from: <https://www.mdpi.com/2039-7283/8/1/1007>
- Powers J, Joy K, Ruscio A, Lagast H. Prevalence and incidence of hypoparathyroidism in the United States using a large claims database. *J Bone Miner Res*. 2013 Dec;28(12):2570-6.
- Shoback D. Hypoparathyroidism. *N Engl J Med*. 2008 Jul;359(4):391-403.
- Clarke BL, Brown EM, Collins MT, Jüppner H, Lakatos P, Levine MA, et al. Epidemiology and diagnosis of hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Jun;101(6):2284-99.
- Bilezikian JP, Khan A, Potts Junior JT, Brandi ML, Clarke BL, Shoback D, et al. Hypoparathyroidism in the adult: epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target-organ involvement, treatment, and challenges for future research. *J Bone Miner Res*. 2011 Oct;26(10):2317-37.
- Shoback DM, Bilezikian JP, Costa AG, Dempster D, Dralle H, Khan AA, et al. Presentation of hypoparathyroidism: etiologies and clinical features. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Jun;101(6):2300-12.
- Naqvi S, Arshad S, Hanif R, Elfert KAH. Fahr's syndrome misdiagnosed as schizophrenia: a case report. *Cureus* [Internet]. 2017 Mar; [cited 2020 Jan 24]; 9(3):e1071. Available from: <http://www.cureus.com/articles/6210-fahrs-syndrome-misdiagnosed-as-schizophrenia-a-case-report>
- Saleem S, Aslam HM, Anwar M, Anwar S, Saleem M, Saleem A, et al. Fahr's syndrome: literature review of current evidence. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8(1):1.
- Jaworski K, Styczyńska M, Mandecka M, Walecki J, Kosior DA. Fahr syndrome – an important piece of a puzzle in the differential diagnosis of many diseases. *Pol J Radiol* [Internet]. 2017; [cited 2020 Jan 24]; 82:490-3. Available from: <https://www.termedia.pl/doi/10.12659/PJR.902024>
- Santos VM, Mata AM, Ribeiro KR, Calvo IC. Fahr's syndrome and secondary hypoparathyroidism. *Rom J Intern Med*. Vol. 54, no. 1, 1, 2016. DOI:10.1515/rjim-2016-0007
- Pistacchi M, Gioulis M, Sanson F, Marsala SZ. Fahr's syndrome and clinical correlation: a case series and literature review. *Folia Neuropathol* [Internet]. 2016; [cited 2020 Fev 16]; 54(3):282-94. Available from: <http://www.termedia.pl/doi/10.5114/fn.2016.62538>
- John RD, Suthar PP. Radiological features of long-standing hypoparathyroidism. *Pol J Radiol*. 2016 Feb;81:42-5. DOI: <https://doi.org/10.12659/PJR.896104>