

# ASPECTOS CLÍNICOS E NEURORRADIOLÓGICOS DO PSEUDO-HIPOPATIREOIDISMO

## RELATO DE CASO

CRISTIANE ROCHA\*, NELSON VINÍCIUS GONFINETTI\*\*, LORAINÉ ALBIERO PELLUCCI\*\*\*

---

**RESUMO** - Os autores relatam o caso de um paciente do sexo masculino, de 18 anos, com baixa estatura, epilepsia e deficiência mental, além de calcificações dos gânglios da base. Os achados clínicos e laboratoriais sugeriram pseudo-hipoparatiroidismo. Trata-se de patologia rara, de base genética, secundária a resistência periférica ao hormônio da paratireóide e que evolui com excitabilidade neuromuscular, baixa estatura e calcificações dos gânglios da base, entre outros achados. São discutidas as formas diagnósticas e a terapêutica empregada, seguidas de breve revisão da literatura sobre calcificação dos gânglios da base.

**PALAVRAS-CHAVE:** epilepsia, gânglios da base cerebral, calcificação, pseudo-hipoparatiroidismo.

### **Clinical and neuroradiologic aspects of pseudohypoparathyroidism: case report**

**ABSTRACT** - The authors describe the case of a 18-year-old man with short stature, epilepsy, mental deficiency and basal ganglia and central nervous system calcifications. The clinical and laboratorial findings have suggested pseudohypoparathyroidism which is a rare pathology with a periferical resistance to parathormone, neuromuscular hyperexcitability, short stature and various clinical findings. This paper reviews the clinical form and treatment of pseudohypoparathyroidism and the neuroradiologic aspects of calcifications.

**KEY WORDS:** epilepsy, cerebral basal ganglia, calcification, pseudohypoparathyroidism.

---

O pseudo-hipoparatiroidismo (PHP) foi descrito inicialmente por Albright em 1942<sup>2</sup>. Caracteriza-se por hipocalcemia e hiperfosfatemia, havendo pouca inibição na reabsorção tubular renal de fosfato e ausência de resposta dos órgãos-alvo ao paratormônio (PTH), mais que a própria deficiência deste<sup>2</sup>. O quadro clínico predominante é de baixa estatura, fâcies arredondado, obesidade, metacarpos curtos e calcificação ou ossificação do subcutâneo<sup>2,3,12</sup>. As manifestações neurológicas classicamente descritas são deficiência mental, alteração de humor e comportamento, e entre outros quadros mais raros, a epilepsia<sup>5,7,12</sup>. Pacientes com PHP apresentam características bioquímicas de hipoparatiroidismo, mas os aspectos fisiopatológicos assemelham-se aos do hiperparatiroidismo secundário.

O caso por nós descrito tem por objetivo alertar para um tipo de patologia rara causadora de epilepsia e a condição tardia de seu diagnóstico, bem como a evolução neurológica que foi considerada satisfatória para casos como este.

---

Casa de Saúde Santa Marcelina (CSSM), São Paulo: \*Médica Neuropediatra do Serviço de Neurologia; \*\*Chefe do Serviço de Endocrinologia; \*\*\*Médica Endocrinologista. Aceite: 29-outubro-1996.

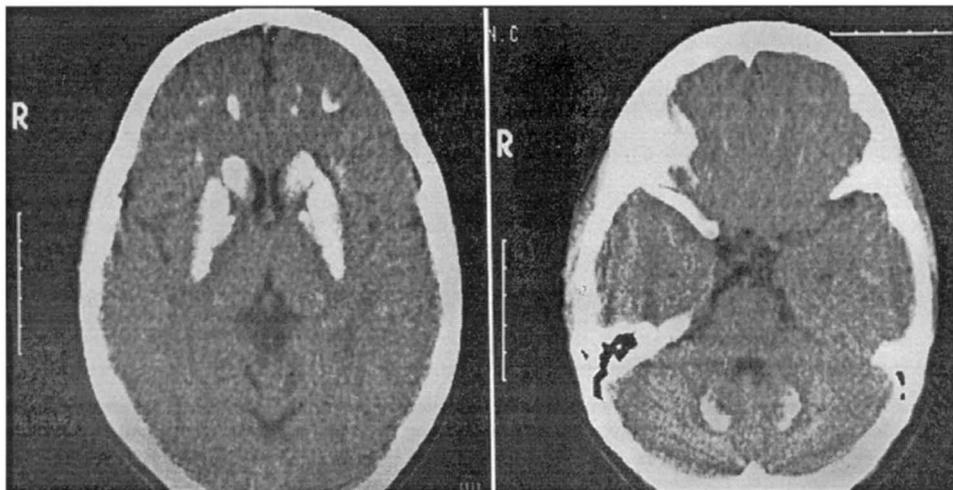


Fig 1. TC de crânio evidenciando calcificações encefálicas grosseiras e difusas.

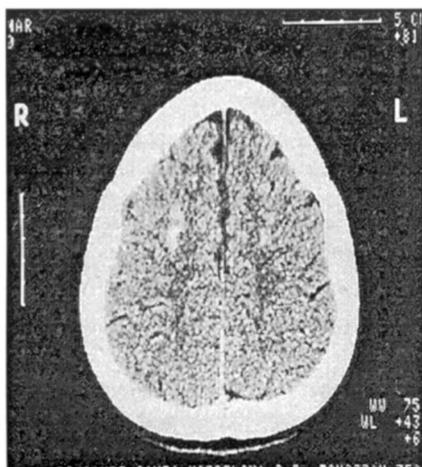


Fig 2. Dois anos depois, nova TC de crânio não evidencia alterações no padrão de calcificação.

## RELATO DE CASO

PMCO, 18 anos, masculino, branco, natural e procedente de São Paulo. Em 4-março-1992 procurou o Ambulatório de Pediatria da CSSM por ter apresentado em setembro-1989 a primeira crise epiléptica do tipo tônico-clônica generalizada e consequente fratura de membro inferior esquerdo (colo de fêmur). Um ano após, apresentou a segunda crise do mesmo tipo seguida de nova fratura (colo de fêmur direito). Na terceira crise, em março-1992, foi introduzido fenobarbital 100 mg/dia. Durante investigação pediátrica verificou-se baixa estatura e calcificações cerebrais na tomografia computadorizada (TC) de crânio e, por isso, foi encaminhado à Endocrinologia para esclarecimento diagnóstico. Em 7-junho-1994 foi avaliado pela primeira vez no Ambulatório de Neurologia Infantil, por não apresentar aderência à medicação anticonvulsivante. Nessa oportunidade, com diagnóstico de PHP há 2 anos, estava em uso de vitamina D2 600.000u (Calciferol)

a cada 21 dias e cálcio 1 g/dia (Calcium F<sup>®</sup>) com adequado controle clínico (sem fraturas, normalização dos níveis séricos de cálcio, fósforo, PTH e sem crises epilépticas). Referia caimbras no início do quadro. Segundo informações paternas a gestação e o parto transcorreram sem qualquer intercorrência, apresentando peso ao nascer de 5050 g. Desenvolvimento neuropsicomotor normal no 1º ano de vida e seus antecedentes morbidos revelaram infecções respiratórias comuns da infância e quadros asmáticos, estando atualmente assintomático. O rendimento escolar sempre foi insatisfatório, houve repetência e abandono dos estudos na 3ª série por dificuldade para deambular e medo, por parte dos familiares, de novas fraturas. Os avós são primos em primeiro grau. Nega casos na família de epilepsia, distúrbios hormonais, deficiência mental entre outros.

Ao exame físico geral apresentava pés valgus, baixa estatura, braquidactilia e no exame neurológico, rotação externa de membro inferior direito (sequelar) sem outras anormalidades. O exame oftalmológico evidenciava miopia e astigmatismo. Exames Complementares: EEG (abril-1992) em vigília, apresentando espículas fronto-centrais bilateralmente e de predomínio em região mediana. TC de crânio: calcificações encefálicas grosseiras e difusas (Fig 1); dois anos depois: sem alteração no padrão de calcificação (Fig 2).

Evolução - O diagnóstico foi confirmado pelo quadro clínico e por várias dosagens séricas de cálcio baixo, fósforo e PTH altos. A densitometria óssea mostrou padrão de osteopenia severa, mesmo nos locais onde houve fratura (calo ósseo). Outras endocrinopatias estavam ausentes. Manteve-se a terapêutica com vitamina D2 ativada e suplementação de cálcio oral. Houve lentamente reversão do quadro bioquímico. Após dois anos de acompanhamento, a repetição da densitometria mostrou padrão normal de ossificação. Conforme evidencia a sequência de fotos (Figs 1 e 2), há presença de calcificação difusa supra e infratentorial, de predomínio subcortical. Até junho-1996, o paciente permanecia clinicamente bem e estável do ponto de vista laboratorial. Fez uso de fenobarbital durante dois anos e encontra-se, no momento, sem medicação há mais de um ano e sem crises epilêpticas.

## DISCUSSÃO

O PHP é quadro raro, hereditário, caracterizado por resistência às ações do PTH. Pode ser classificado segundo a resposta do AMP cíclico à estimulação de PTH exógeno (prova de Ellsworth-Howard)<sup>2,4,12,14</sup> em: tipo I (osteodistrofia hereditária de Albright) - forma clássica, de herança autossômica dominante na qual são comuns outras anormalidades hormonais (diabete e hipotireoidismo entre outras); é um defeito generalizado de baixa produção de AMP cíclico resultando em resistência aos hormônios por ele mediado; após a infusão do PTH não ocorre elevação urinária do AMPc, indicando completa resistência a esse hormônio; tipo II - corresponde a quadro clínico cujo perfil bioquímico é de hipoparatiroidismo: elevação dos níveis de PTH, AMPc urinário normal, mas resposta fosfatúrica subnormal ao PTH; nesses casos o defeito renal parece ser distal à formação do AMPc. O provável defeito genético envolvido no PHP do tipo I está no cromossomo 20q12-q13.2<sup>7,12</sup>. Contudo, novos estudos de genética molecular devem ser feitos para esclarecer os demais subtipos desta patologia.

Existe grande variedade de sinais e sintomas causados pela hipocalcemia do ponto de vista neurológico: irritabilidade, baixo rendimento escolar, deficiência mental, calcificações cerebrais (gânglios da base, dura-máter e plexos coróides), epilepsia, caimbras, miotonias e alteração do olfato<sup>5,8,14</sup>.

A incidência de epilepsia no PHP não está definida na literatura. Por outro lado, os distúrbios metabólicos são responsáveis por 8% dos atendimentos em serviços de emergência nos EUA e a hipocalcemia responde por 1,5% neste grupo<sup>7</sup>. Em geral, esses pacientes são atendidos por médicos generalistas que estão mais familiarizados com drogas como o fenobarbital, a difenil-hidantoína<sup>20</sup>. Tais medicações, isoladas ou em conjunto, podem retardar o diagnóstico em alguns casos por diminuir e/ou eliminarem os sinais e sintomas de tetania<sup>17,20</sup>.

Quanto às calcificações cerebrais, elas têm a seguinte localização preferencial: globo pálido, putamen, núcleo caudado, cápsula interna, tálamo lateral e junção entre a substância branca e cinzenta<sup>11</sup>. Na substância branca ocorre depósito de cálcio nas paredes dos pequenos vasos e na substância cinzenta ao longo dos capilares, sem destruição do tecido nervoso justaposto. Pode estar associado à discreta gliose local<sup>18</sup>. As calcificações são compostas de complexo de hidroxiapatita com matriz orgânica de conteúdo protéico ou até em alguns casos de mucopolissacarídeos. Tais calcificações podem ser do tipo *metastático*, quando são secundárias às alterações do metabolismo do cálcio, como no caso apresentado, ou *distróficas* quando existe alteração patológica do próprio tecido e aí se aloja a calcificação, mas sem distúrbio do metabolismo do cálcio<sup>11</sup>.

O nosso paciente apresentou a primeira crise convulsiva quando já cursava de modo silencioso com marcada osteoporose, tanto que ocorreu uma fratura durante a crise. Surpreendente é não ter havido suspeita de distúrbio do cálcio já nessa ocasião. Apenas na investigação para epilepsia é que foram evidenciadas as calcificações no sistema nervoso central (SNC). Além disso, muito antes

desses eventos, não se pesquisaram causas da baixa estatura apresentada por esse paciente, o que poderia ter modificado a evolução clínica deste caso. Clinicamente houve resposta satisfatória ao tratamento o que está de acordo com a literatura, pois, uma vez corrigido o distúrbio de base ocorre estabilização metabólica e consequente controle de crises, evidenciado nesse caso do ponto de vista clínico pelo controle total das crises mesmo após retirada da medicação e, do ponto de vista radiológico, pela não piora das calcificações cerebrais.

Quanto aos aspectos radiológicos a calcificação dos gânglios da base (CGB) é entidade conhecida desde 1939. Descrita por Fahr no século passado<sup>6</sup>, sabe-se hoje em dia ser esta uma síndrome de diversas etiologias<sup>1,6</sup>. São poucos os estudos que descrevem esses achados relacionados ao PHP. Considerando as diversas patologias, a incidência geral de CGB varia entre 0,3% e 1,5%<sup>13,15,19</sup>. Ogata e col.<sup>5</sup> verificaram que de 5897 pacientes submetidos a TC de crânio, 37 (0,62%) apresentavam CGB, sendo encontrada calcificação difusa de SNC (incluindo CGB) apenas no hipoparatiroidismo (3 tipo idiopático e 1 tipo PHP).

Na literatura nacional nos últimos 10 anos há apenas 4 publicações referentes às calcificações dos gânglios da base<sup>3,9,16,20</sup>. Em 1981, Queiroz e Malbouisson descrevem achados anátomo-patológicos das CGB em 4 casos sem identificar a etiologia<sup>16</sup>. Em 1992, Waddington e Novis descrevem caso de CGB secundário à tireoidectomia sofrida aos 15 anos de idade<sup>20</sup>. Em 1992, Guerreiro e Scottoni publicam 4 casos de crianças com CGB em que 3 tinham provavelmente PHP e a quarta criança, apesar de não ter distúrbios do metabolismo do cálcio, apresentava quadro de encefalopatia<sup>9</sup>. Em 1995, Braga e col.<sup>3</sup> relatam 2 casos de CGB: um deles portador de PHP que desenvolveu crises focais com generalização secundária e que foram controladas ao ser instituída terapêutica adequada para a endocrinopatia; o outro era portador de hipoparatiroidismo pós-cirúrgico que desenvolveu associadamente uma síndrome parkinsoniana.

Diante desses dados, verifica-se a raridade de tal patologia e a importância do caso descrito. Apesar de tratável, o PHP pode evoluir por muitos anos sem outros sinais<sup>10</sup> além da epilepsia ou com quadro clínico mais brando, talvez por isso seu diagnóstico seja, aparentemente tardio, como no caso deste paciente, que inicialmente apresentava uma provável deficiência mental. Lentamente cursou com baixa estatura por anos seguidos além de caimbras, para depois vir a apresentar as primeiras crises epiléticas generalizadas associadas a fraturas ósseas. Apesar de terem sido poucas as crises epiléticas, foi o que chamou a atenção do pediatra para que fossem investigadas quanto à etiologia. No que diz respeito às calcificações cerebrais, deste paciente, tiveram localização compatível com o que descreve a literatura, apenas diferenciando-se pela morfologia com marcado depósito de cálcio em função da longa evolução. Resta ainda salientar que a prova de Ellsworth-Howard ainda não é realizada no Brasil, o que torna o diagnóstico indiretamente confirmado, pelas provas laboratoriais de dosagens já citadas e pelo quadro clínico do paciente.

## REFERÊNCIAS

1. Adams R, Victor M. Principles of neurology. Ed. 4. New York:McGrawHill, 1989: 106.
2. Aurbach GD, Marx SJ, Spiegel AM. Parathyroid hormone, calcitonin and calcitriol. In Williams textbook of endocrinology. Ed 8. New York: Saunders, 1992:1397-1476.
3. Braga FM, Zukerman E, Ferraz FAP, Vituzzo R. Calcificações intensas e simétricas dos gânglios da base e do cerebelo visualizadas por tomografia computadorizada. Arq Bras Neurocirurg 1995;4:115-122.
4. Borelli A, Leite MOR, Correia PHS. Paratireoide e doenças ósseas metabólicas. In Wajchenberg BL. Tratado de endocrinologia clínica. Ed 2. São Paulo:Roca, 1992:845-904.
5. Escobar Morreale HF, Salvador Rodríguez J, Gomez-Pan A. Pseudohipoparatiroidismo: actualización fisiopatológica, diagnóstica y terapéutica. Rev Med Univ Nav 1990;4:195-205.
6. Fenelon G, Guillard A. Maladie de Fahr et calcifications des noyaux gris centraux. Encycl Méd Chir (Paris-France), Neurologie, 17062M<sup>10</sup>, 10-1987.

7. Faig JC, Kalinyak J, Marcus R, Feldman D. Chronic atypical seizure disorder and cataracts due to delayed diagnosis of pseudohypoparathyroidism. *West J Med* 1992;157:64-65.
8. Farfel ZVI, Friedman E. Mental deficiency in pseudohypoparathyroidism type I is associated with Ns-protein deficiency. *Ann Intern Med* 1986;105:197-199.
9. Guerreiro M, Scottoni A. Calcificações dos gânglios da base na infância. *Arq Neuropsiquiatr* 1992;50:513-518.
10. Matsuda I, Takekoshi Y, Tanaka M, Matsuura N, Nagai N, Seino Y. Pseudohypoparathyroidism type II and anticonvulsant rickets. *Eur J Ped* 1979;132:303-308.
11. Morgante L, Vita G, Meduri M. Fahr's syndrome: local inflammatory factors in the pathogenesis of calcifications. *J Neurol* 1986;233:19-22.
12. Netter FH. Sistema endócrino y enfermedades metabólicas, Tomo IV. Ed 7 Barcelona: Masson y Salvat, 1993:184-188
13. Ogata A, Ishida S, Wada T. A survey of 37 cases with basal ganglia calcification (BGC): CT-scan findings of BGC and its relationship to underlying diseases and epilepsy. *Acta Neurol Scand* 1987;75:117-124.
14. Pollard AJ, Prendergast M, Al-Hammouri F, Rayner PHW, Shaw NJ. Different subtypes of pseudohypoparathyroidism in the same family with an unusual psychiatric presentation of the index case. *Arch Dis Child* 1994;70:99-102.
15. Potts JT. Pseudohypoparathyroidismo. In Degroot LJ. *Endocrinología*: Buenos Aires: Panamericana, 1981:1027-1037.
16. Queiroz AC, Malbouisson AM. Calcificação de núcleos da base do cérebro: estudo anátomo-patológico de 4 casos. *Arq Neuropsiquiatr* 1981;39:321-326.
17. Schaaf M, Payne CA. Effect of diphenylhydantoin and phenobarbital on overt and latent tetany. *N Engl J Med* 1966; 274:1228-1233.
18. Smeyers-Verbeke J, Michotte Y, Pelsmaeckers J. The chemical composition of idiopathic non atherosclerotic calcifications. *Neurology* 1975;25:48-57.
19. Zachariah S, Zachariah B, Antonius N, Prockop LD. Pseudohypoparathyroidism and cerebrovascular disease with dural calcification. *J Florida M A* 1991;78:26-28.
20. Waddington M, Novis S. Epilepsia generalizada secundária em caso de hipoparatiroidismo pós-cirúrgico. *Rev Bras Neurol* 1990; 26:117-119.