

# Manifestações musculoesqueléticas no hiperparatireoidismo primário

Samuel Katsuyuki Shinjo<sup>1</sup>, Rosa Maria Rodrigues Pereira<sup>2</sup>, Adriane Gisele Fonseca Borssatto<sup>3</sup>, Jussara Almeida Lima Kochen<sup>4</sup>

## RESUMO

**Objetivo:** Avaliar as manifestações musculoesqueléticas do hiperparatireoidismo primário (HPP). **Pacientes e métodos:** Foram avaliados dados clínicos, com ênfase nas manifestações musculoesqueléticas, dados laboratoriais e densitométricos de 21 pacientes com HPP acompanhados no nosso Serviço. **Resultados:** Foram estudadas apenas mulheres no período menopausa, com média de idade de  $67,9 \pm 11,2$  anos, sendo 16 (76,2%) de cor branca. Os níveis séricos do cálcio total, fósforo, 25 hidroxivitamina D e paratormônio (PTH), no diagnóstico, foram respectivamente de  $10,6 \pm 0,9$  mg/dL,  $2,9 \pm 0,7$  mg/dL,  $16,6 \pm 6,6$  ng/mL e  $113,7 \pm 74,8$  pg/mL. Treze (61,9%) pacientes apresentavam osteoartrite, sete (33,3%) artralgiyas difusas, seis (28,6%) mialgiyas difusas, três (14,3%) condrocalcinose e duas (14,3%) tendinopatias. Das 14 (67,8%) com osteoporose, metade apresentava história clínica de fratura óssea (duas de rádio distal, quatro de coluna vertebral, duas de quirodáctilos, duas de tornozelos). Com relação às comorbidades, foi observada hipertensão arterial sistêmica em 11 (52,4%) casos, cinco (23,8%) hipotireoidismo, quatro (18,0%) úlcera péptica, três (14,3%) litíase renal, duas (9,5%) depressão e duas (9,5%) psoríase. Quinze pacientes (71,4%) foram submetidas à paratireoidectomia, sendo sete com diagnóstico de adenoma de paratireoide, e 61,5% destas pacientes evidenciaram melhora dos sintomas após a cirurgia. **Conclusões:** O HPP apresenta uma expressão clínica variável na qual predominam as manifestações musculoesqueléticas. O conhecimento dessa enfermidade e a sua inclusão no diagnóstico diferencial das doenças reumatológicas possibilitam seu diagnóstico precoce, minimizando suas complicações clínicas.

**Palavras-chave:** comorbidades, hiperparatireoidismo primário, manifestação musculoesquelética, osteoporose.

## INTRODUÇÃO

O hiperparatireoidismo primário (HPP) é uma doença metabólica decorrente da hiperfunção autônoma de uma ou mais das glândulas paratireoideas,<sup>1</sup> resultando em um aumento progressivo do nível sérico do hormônio paratireoideo (PTH) e do cálcio.

A prevalência de HPP é de 1-4 em 1.000 indivíduos, ocorrendo mais frequentemente nas mulheres (3 mulheres: 1 homem), com um pico de incidência entre 50 e 60 anos de idade.<sup>2-4</sup>

A etiologia mais comum é o adenoma de uma das quatro glândulas,<sup>2</sup> correspondendo aproximadamente a 85% dos ca-

sos.<sup>5</sup> Menos frequentemente, há aumento de duas glândulas, ou mesmo a hiperplasia difusa,<sup>5</sup> sendo raro o carcinoma de paratireoide.<sup>4</sup>

A maioria dos pacientes apresenta um aumento discreto do nível de PTH e do cálcio sérico, e são assintomáticos,<sup>6</sup> consequentemente a história clínica e o exame físico raramente fornecem indícios de HPP. Em menos da metade dos casos, o HPP pode apresentar-se em diversas manifestações clínicas decorrentes da hipercalcemia sérica. Assim sendo, pode ocorrer litíase renal e nefrocalcinose, além de hipertensão arterial sistêmica, arritmias, diabetes mellitus, úlcera péptica, constipação, alterações psiquiátricas como a depressão e alterações cognitivas. Dentre

Recebido em 13/05/2009. Aprovado, após revisão, em 29/09/2009. Declaramos a inexistência de conflitos de interesse.

1. Doutor, médico assistente do Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC/FMUSP) e Professor Colaborador da Disciplina de Reumatologia da FMUSP

2. Professora associada, livre docente da FMUSP, médica assistente do Serviço de Reumatologia do HC/FMUSP

3. Reumatologista, médica ex-residente do Serviço de Reumatologia do HC/FMUSP

4. Doutora, médica assistente do Serviço de Reumatologia do HC/FMUSP

Endereço para correspondência: Samuel Katsuyuki Shinjo. Disciplina de Reumatologia da FMUSP. Av. Dr. Arnaldo, 455, 3º andar, sala 3190. São Paulo – SP – Brasil. CEP: 01246-903. Tel: (11) 3061-7492. Fax: (11) 3061-7490. E-mail: samuel.shinjo@gmail.com

as neoplasias malignas, que estão presentes em 1-4% dos casos, destaca-se a neoplasia endócrina múltipla tipos 1 e 2.<sup>1,4, 7-16</sup>

Entre as manifestações musculoesqueléticas, encontramos sintomas fibromiálgicos, fraqueza muscular, fadiga, mialgias e artralguas, gota, pseudogota e condrocalcinose.<sup>17-19</sup> Sob o ponto de vista osteometabólico, observa-se dor óssea difusa, osteoporose e em casos avançados a osteíte fibrosa cística. Estudos epidemiológicos sugerem que pacientes com HPP tenham um aumento do índice de fraturas por fragilidade em vários locais do esqueleto.<sup>20,21</sup>

Com o intuito de avaliar a magnitude destas manifestações musculoesqueléticas e comorbidades no HPP, analisamos pacientes com este diagnóstico e em acompanhamento no Ambulatório de Doenças Osteometabólicas do Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC/FMUSP), um serviço terciário.

## PACIENTES E MÉTODOS

Foram avaliadas de modo retrospectivo as manifestações musculoesqueléticas e comorbidades de todos os pacientes com HPP em acompanhamento no Ambulatório de Doenças Osteometabólicas (HC/FMUSP), no período de 2001 a 2009. Os dados demográficos, clínicos, laboratoriais e densitométricos foram obtidos pela análise dos prontuários dos pacientes. Os valores densitométricos e laboratoriais referem-se aos do momento do diagnóstico de HPP.

O diagnóstico de HPP foi baseado na hipercalemia sérica (> 10,4 mg/dL) e elevação do PTH.<sup>4</sup> A dosagem do PTH sérico foi realizada por ensaio imunoquimioluminométrico, com valores de referência (VR) para a normalidade entre 16 e 87 pg/mL. O exame de cálcio sérico (VR: 8,4-10,2 mg/dL) e urinário, bem como de fósforo sérico (VR: 2,5-4,5 mg/mL) foram realizados por técnica enzimática colorimétrica automatizada. A fosfatase alcalina (VR: 35-104 U/L) foi realizada por método de cinético automatizado. A dosagem de 25 hidroxivitamina D (25OHD) foi realizada por radioensaio (DiaSorin, Minesota, USA). Estes exames foram coletados de rotina, na véspera do retorno ambulatorial dos pacientes.

Diagnóstico das comorbidades: (a) osteoartrite: pelos critérios do Colégio Americano de Reumatologia;<sup>22</sup> (b) osteoporose: segundo a Organização Mundial de Saúde;<sup>23</sup> (c) hipertensão arterial sistêmica: III Consenso Brasileiro de Hipertensão Arterial;<sup>24</sup> (d) hipotireoidismo: baseado na elevação do nível sérico de TSH acima do valor de referência (0,38-4,5 mUI/mL) e na diminuição de T4 livre (0,8-2,3 ng/dL); (e) depressão: segundo o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais.<sup>25</sup>

## RESULTADOS

No período de 2001 a 2009, foram avaliados e admitidos 900 pacientes no Ambulatório de Doenças Osteometabólicas do HC-FMUSP. A maioria destes pacientes foi encaminhada com uma suspeita inicial de osteoporose. Dos 900 pacientes, 21 (2,3%) tiveram o diagnóstico de HPP no nosso Serviço. Todas eram do sexo feminino e estavam no período pós-menopausa, sendo 16 (76,2%) da cor branca. A média de idade foi de 67,9 ± 11,2 anos, variando de 44 a 88 anos, enquanto que a média de idade na menopausa foi de 50,3 ± 4,4 anos. O índice de massa corpórea foi de 29,1 ± 4,4 kg/m<sup>2</sup>.

As manifestações musculoesqueléticas e comorbidades que poderiam estar relacionadas ao hiperparatireoidismo primário são mostradas na Tabela 1. Todas as 21 pacientes apresentavam pelo menos uma manifestação musculoesquelética. Oito das 21 (38,1%) pacientes não apresentavam quadro osteoarticular. Nenhuma paciente apresentava insuficiência renal crônica, gota, neoplasia endócrina múltipla (tipo 1 ou 2). Todas eram sedentárias, sem antecedentes de tabagismo, etilismo, uso de glicocorticoide e metade das pacientes tinha feito uso de terapia de reposição hormonal.

**Tabela 1.** Manifestações musculoesqueléticas e outras comorbidades em 21 pacientes com hiperparatireoidismo primário

Manifestação	Casos (%)
Osteoartrite	13 (61,9)
Artralgia difusa	7 (33,3)
Mialgia difusa	6 (28,6)
Condrocalcinose	3 (14,3)
Tendinopatia	2 (9,5)
Osteoporose	14 (66,6)
Osteopenia	5 (23,8)
Fratura	7 (33,3)
Hipertensão arterial sistêmica	11 (52,4)
Hipotireoidismo	5 (23,8)
Úlcera péptica	4 (18,0)
Litíase renal	3 (14,3)
Depressão	2 (9,5)
Psoríase	2 (9,5)

Com relação às alterações osteometabólicas, 14 (67,8%) das pacientes apresentavam osteoporose e cinco (23,8%) osteopenia diagnosticada por densitometria óssea (Tabela I). O valor médio da densidade mineral óssea (DMO) na coluna lombar (L1-L4) foi de  $0,820 \pm 0,194 \text{ g/cm}^2$ , com T-score de  $-2,20 \pm 1,79$  desvio-padrão (DP). No colo do fêmur, as médias da DMO e do T-score foram respectivamente  $0,738 \pm 0,142 \text{ g/cm}^2$  e  $-1,58 \pm 1,42$  DP.

As fraturas ósseas foram vistas em sete pacientes (33,3%), sendo dois casos de fratura em terço distal do rádio, quatro em coluna vertebral, dois em quirodáctilos e dois em tornozelos (Tabela I).

Os valores séricos dos parâmetros bioquímicos na suspeita diagnóstica foram: cálcio total  $10,6 \pm 0,9$  (VR: 8,4-10,2 mg/dL), fósforo  $2,9 \pm 0,7$  (VR: 2,5-4,5 mg/mL), fosfatase alcalina  $113,7 \pm 74,8$  (VR: 35-104 U/L), 25OHD  $16,6 \pm 6,6$  (VR: 16-87 pg/mL) e PTH intacto  $139,5 \pm 59,9$  (VR: 16-87 pg/mL), e do cálcio urinário de  $4,4 \pm 2,6 \text{ mg/kg}$  em 24 horas, sendo que a hipercalcúria foi observada em 12 pacientes (57,1%).

Diante destes achados clínico-laboratoriais foi realizado ultrassom das glândulas paratireoidianas em 20 (95,2%) casos e/ou complementadas com cintilografia destas glândulas com MIBI (metoxi-isobutil-isonitrila) em 19 casos (90,5%), confirmando o diagnóstico de HPP e localizando a(s) glândula(s) acometida(s) para a indicação cirúrgica.

Das 21 pacientes, 15 (71,4%) foram submetidas à paratireoidectomia, das quais sete apresentavam evidência de adenoma de paratireoide e, o restante, hiperplasia de paratireoide. Dezesete das 21 pacientes já apresentavam indicação cirúrgica para HPP assintomático: cinco pacientes com cálcio sérico  $> 1 \text{ mg/dL}$  acima do normal, cinco com cálcio urinário  $> 400 \text{ mg/dia}$ , 14 com DMO T-score  $< -2,5$  em qualquer sítio, duas com idade  $< 50$  anos. Além disso, oito das 15 pacientes tinham evoluído com perda de densidade óssea, e uma apresentou fratura na vigência de tratamento clínico. Antes de serem submetidas à cirurgia, das 15 pacientes, quatro estavam utilizando antirreabsortivos (uma cloridrato de raloxifeno 60 mg/dia ou três alendronato dissódico 10 mg/dia). Nenhuma paciente estava recebendo terapia de reposição hormonal.

A paratireoidectomia não foi realizada em seis pacientes por várias razões: uma perdeu o acompanhamento ambulatorial, uma não apresentava condição clínica para realização de cirurgia, uma se recusou a fazer cirurgia, e três estão em programação futura de paratireoidectomia.

## DISCUSSÃO

No presente trabalho, avaliamos as manifestações musculoesqueléticas e comorbidades que poderiam estar relacionadas com HPP em 21 pacientes com este diagnóstico.

De um modo geral, o HPP apresenta-se primariamente de uma forma assintomática.<sup>1,6,26</sup> No entanto, no presente estudo, houve elevada frequência de manifestações musculoesqueléticas, mais da metade dos pacientes apresentava sintomas/sinais de osteoartrite, um terço dos casos apresentavam quadro de artralguas difusas, seguido de sintomas fibromiálgicos, condrocalcinose e tendinopatias.

Sintomas musculoesqueléticos podem ser encontrados em 53% dos casos.<sup>27</sup> Quadro de mialgias, geralmente difusas, pode ocorrer em 14-41% dos pacientes com HPP.<sup>27-30</sup> Neste caso, o principal diagnóstico diferencial seria fibromialgia que, por sua vez, pode-se sobrepor aos sintomas musculares do próprio HPP. Na nossa casuística, três das quatro pacientes melhoraram dos sintomas de mialgias difusas somente após a paratireoidectomia, enquanto uma paciente, necessitou de uso contínuo de terapia medicamentosa, mesmo após a cirurgia, provavelmente por tratar-se de fibromialgia.

Com relação às artralguas no HPP, observa-se sua presença em 32% dos casos, acometendo principalmente as grandes articulações.<sup>27</sup> O diagnóstico diferencial seria a osteoartrite primária. No presente estudo, três pacientes, com osteoartrite nos joelhos, melhoraram das artralguas generalizadas, após a realização da paratireoidectomia.

A presença de condrocalcinose no HPP pode ocorrer em 18-40% dos casos.<sup>30,31</sup> Trata-se de um achado radiográfico associado ao quadro desta enfermidade.

Houve também alta frequência de manifestações osteometabólicas, como a osteoporose e fraturas ósseas. O HPP está associado com a redução da DMO, principalmente na região do osso cortical, como encontrado no terço distal do rádio.<sup>32,33</sup> Já na região lombar, composta principalmente por osso trabecular e, na região femoral, composta por osso cortical e trabecular, a diminuição da DMO é menos intensa<sup>32-34</sup> ou até mesmo preservada.<sup>35</sup> Em casos de HPP grave, pode ocorrer redução significativa da DMO em todos os tipos de ossos.<sup>1</sup> No presente estudo, os parâmetros analisados foram os valores densitométricos da coluna e quadril obtidos no momento do diagnóstico de HPP. Os dados densitométricos específicos do terço distal do rádio não estavam disponíveis para avaliação. Apesar disto, houve alta frequência de osteoporose diagnosticada em região lombar e femoral, mostrando que pode tratar-se de pacientes com HPP grave. Por outro lado, a osteoporose poderia ser justificada em parte pelo perfil das pacientes avaliadas: mulheres

no período menopausa e, em metade dos casos, sem o uso de terapia hormonal.

O diagnóstico ou a associação de hiperparatireoidismo secundário foi afastado no presente estudo, pois todas as pacientes apresentavam níveis elevados de cálcio sérico e houve normalização do PTH sérico após a cirurgia de retirada da paratireoide(s).

Com relação às comorbidades clínicas em HPP, a hipertensão arterial sistêmica pode ser encontrada em 10 a 40% dos casos.<sup>36-38</sup> Na nossa casuística, a hipertensão arterial sistêmica ocorreu em mais da metade das pacientes. O mecanismo poderia ser decorrente da síntese de fator hipertensivo paratireoideiano,<sup>37</sup> desencadeando a elevação da pressão arterial nestas pacientes. O aumento do PTH também é associado ao distúrbio no sistema renina-angiotensina-aldosterona. Além disso, o fluxo aumentado de cálcio para o interior das células da musculatura lisa dos vasos mediado pela vitamina D provoca o aumento da resistência vascular e da pressão sanguínea.<sup>39</sup>

A coexistência ou não de HPP com hipotireoidismo é controverso na literatura.<sup>40-42</sup> A maioria dos trabalhos é baseada em relato de casos ou de estudo de casos não controlados. Regal *et al.*<sup>41</sup> observaram, em 54 casos consecutivos de HPP, 52% casos de tireoidopatia, sendo que em apenas dois casos eram casos de hipotireoidismo. Na nossa casuística foram observados quatro (19,0%) casos de hipotireoidismo.

Os sintomas dispépticos no HPP são relativamente altos (22,8%).<sup>43</sup> Clinicamente, pode ocorrer quadro de náuseas, vômitos, dores abdominais.<sup>43-45</sup> No HPP, a formação de úlceras dispépticas é aumentada, e o mecanismo pode ser decorrente do aumento da secreção ácida gástrica.<sup>45</sup> Em nosso trabalho, quatro pacientes (19,0%) apresentavam quadro de úlceras pépticas.

Entre as manifestações renais que acontecem em HPP, a litíase renal ocorre em 15-20% dos casos.<sup>1</sup> Além disto, pode ocorrer hipercaleiúria, que ocorre em 40% dos casos, nefrocalcinose e redução do *clearance* de creatinina, cujas frequências são desconhecidas.<sup>1</sup> As nossas pacientes apresentaram baixa taxa de litíase renal e alta frequência de hipercaleiúria e nenhum caso de nefrocalcinose ou redução de *clearance* de creatinina.

Sinais ou sintomas inespecíficos como fadiga, ansiedade, além de depressão ou ainda, alterações neurológicas e cogni-

tivas também podem ocorrer no HPP.<sup>46,47</sup> Particularmente, em relação à depressão, este sintoma pode ocorrer em 10% dos casos, como aconteceu nas pacientes do presente trabalho. Estes sintomas e sinais podem se sobrepor ao quadro de fibromialgia que, por sua vez, conforme já mencionado anteriormente, encontra-se presente em casos de HPP.

A paratireoidectomia pode reduzir os sintomas da depressão, melhorando a qualidade de vida, bem como reduzir ou eliminar o uso de medicamentos antidepressivos em aproximadamente metade dos casos.<sup>46</sup>

Até o presente momento, há um relato de caso da associação entre o hiperparatireoidismo, osteodistrofia renal e artrite psoriática.<sup>48</sup> No entanto, não há relato sobre HPP com psoríase. No presente estudo, encontramos duas pacientes com essa associação. Apresentavam psoríase e artrite psoriática, respectivamente, em que, no exame de rotina para a investigação de osteoporose, observou-se um aumento do nível sérico de cálcio e PTH.

Das pacientes que foram submetidas à paratireoidectomia, aproximadamente metade apresentava adenoma de paratireoide, cujo perfil laboratorial evidenciou melhora após sua exérese. A indicação de tratamento cirúrgico foi baseada nos critérios:<sup>49</sup> (a) pacientes sintomáticas; (b) com osteoporose na DMO, ou seja, *T-score* abaixo de - 2,5 DP em um dos seguintes sítios esqueléticos: coluna lombar, colo do fêmur ou rádio distal; e/ou (d) pacientes com cálcio sanguíneo 1 mg/dL acima do valor referencial. Além disto, foi incluída (e) presença de fraturas na vigência de tratamento clínico.

Um fator limitante do presente estudo, que é retrospectivo, é a avaliação dos sintomas musculoesqueléticos que não foi feita sistematicamente e, portanto, provavelmente subestimando a sua real prevalência de sintomas.

Em síntese, o HPP apresenta uma expressão clínica variável na qual predominam as manifestações musculoesqueléticas, devendo ser lembrado como uma das causas secundárias de manifestações reumatológicas. O conhecimento dessa enfermidade e a sua inclusão no diagnóstico diferencial das doenças reumatológicas possibilitam seu diagnóstico precoce minimizando suas complicações clínicas.

**REFERÊNCIAS**

## REFERENCES

1. Bilezikian JP, Brandi ML, Rubin M, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism: new concepts in clinical, densitometric and biochemical features. *J Int Med* 2005; 257:6-17.
2. Heath DA. Primary hyperparathyroidism. Clinical presentation and factors influencing clinical management. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1989; 18:631-46.
3. Silverberg SJ, Bilezikian JP. Clinical presentation of primary hyperparathyroidism in the United States. In: Marcus R, Levine MA, Eds. *The parathyroid*. New York, USA: Academic Press, 2001, pp. 349-60.
4. Heath H, Hodgson SF, Kennedy MA. Primary hyperparathyroidism: incidence, morbidity, and economic impact in a community. *N Engl J Med* 1980; 302:189-93.
5. Anderson P, Rydberg E, Willenheimer R. Primary hyperparathyroidism and heart disease – a review. *Eur Heart J* 2004; 25:1776-87.
6. Glendenning P. Diagnosis of primary hyperparathyroidism: controversies, practical issues and the need for Australian guidelines. *Internal Med J* 2003; 33:598-603.
7. Schneider R, Reiners C. The effect of levothyroxine therapy on bone mineral density: asystematic review of the literature. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2003; 111:455-70.
8. Silverberg SJ. Non-classical target organs in primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 2003; 17(Suppl. 2):N117-25.
9. Ringe JD. Reversible hypertension in primary hyperparathyroidism: pre- and postoperative blood pressure in 75 cases. *Klin Wochenschr* 1984; 62:465-9.
10. Broulik PD, Horky K, Pacovsky V. Blood pressure in patients with primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy. *Exp Clin Endocrinol* 1985; 86:346-52.
11. Rapado A. Arterial hypertension and primary hyperparathyroidism. *Am J Nephrol* 1986; 6(Suppl 1):49-50.
12. Lafferty FW. Primary hyperparathyroidism: changing clinical spectrum, prevalence of hypertension, and discriminate analysis of laboratory tests. *Arch Intern Med* 1981; 141:1761-6.
13. Stefanelli T, Mayr H, Berger-Klein J, Globits S, Woloszczuk W, Niederle B. Primary hyperparathyroidism: incidence of cardiac abnormalities and partial reversibility after successful parathyroidectomy. *Am J Med* 1983; 95:197-202.
14. Brandl ML, Gagel RF, Angeli A *et al.* Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5658-71.
15. Heppner C, Kester MB, Agarwal SK *et al.* Somatic mutations of the MEN1 gene in parathyroid tumours. *Nat Gen* 1997; 16:375-8.
16. Simonds WF, James-Newton LA, Agarwal SK *et al.* Familial isolated hyperparathyroidism: clinical and genetic characteristics of 36 kindreds. *Medicine (Baltimore)* 2002; 81:1-26.

17. Roman S, Sosa JA. Psychiatric and cognitive aspects of primary hyperparathyroidism. *Curr Opin Oncol* 2007; 19:1-5.
18. White JC, Brandt FB, Geelhoed GW. Acute pseudogout following parathyroidectomy. *Am Surg* 1988; 54:506-9.
19. Geelhoed GW, Kelly TR. Pseudogout as a clue and complication in primary hyperparathyroidism. *Surgery* 1989; 106:1036-41.
20. Klugman VA, Favus M, Pak CYC. Nephrolithiasis in primary hyperparathyroidism. In: Bilezikian JP, ed. *The parathyroids: Basic and Clinical Concepts*. New York, USA; Academic Press, 2001, pp. 437-50.
21. Khan AA. Primary hyperparathyroidism: diagnosis and management - a review. *Endocrin Practice* 1997; 3:22-6.
22. Altman R, Asch E, Bloch D *et al*. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis Rheum* 1986; 29:1039-49.
23. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO Technical Report Series 843, Geneva, 1994.
24. Kohlmann Jr O, Costa Guimarães A *et al*. III Consenso Brasileiro de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 1999; 43:257-86.
25. DSM-IV, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV), 4 ed., American Psychiatric Association, 1994.
26. Rubin MR, Bilezikian JP, McMahon DJ *et al*. The natural history of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery after 15 years. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:3462-70.
27. Helliwell M. Rheumatic symptoms in primary hyperparathyroidism. *Post Med J* 1983; 59:236-40.
28. Watson L. Primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol Metabolism* 1974; 3:215-35.
29. Pyrah LN, Hodgkinson A, Anderson CK. Primary hyperparathyroidism. *J Bone Joint Surg* 1966; 53:275-316.
30. Glass JS, Grahame R. Chondrocalcinosis after parathyroidectomy. *Ann Rheum Dis* 1976; 35:521-5.
31. Dodds WJ, Steinbach HL. Primary hyperparathyroidism and articular cartilage calcification. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1968; 104:884-92.
32. Seeman E, Wahner HW, Offord KP *et al*. Differential effects of endocrine dysfunction on the axial and the appendicular skeleton. *J Clin Invest* 1982; 69:1302-9.
33. Larsson K, Lindh E, Lind L, Person I, Ljunghall S. Increased fracture risk in hypercalcemia. Bone mineral content measured in hyperparathyroidism. *Acta Orthop Scand* 1989; 60:268-70.
34. Silverberg SJ, Shane E, de la Cruz L *et al*. Skeletal disease in primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 1989; 4:283-91.
35. Guo CY, Thomas WEG, Al-Dehaimi AW, Assiri AM, Eastell R. Longitudinal changes in bone mineral density and bone turnover in post-menopausal women with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:3487-91.
36. Rubin MR, Maurer MS, McMahon DJ, Bilezikian JP, Silverberg SJ. Arterial stiffness in mild primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:3326-30.
37. Lawanczuk RZ, Pang PK. Expression of parathyroid hypertensive factor in hypertensive primary hyperparathyroid patients. *Blood Press* 1993; 2:22-7.
38. Dluhy RG. Uncommon forms of secondary hypertension in older patients. *Am J Hypertension* 1998; 11:528-68.
39. Zemel MB. Review: calcium modulation of hypertension and obesity. *J Am Coll Nutr* 2001; 20:S428-35.
40. López García F, Sánchez Sevillano A, Infante Matarredona E, Martín-Hidalgo A. Hypothyroidism in a patient with primary hyperparathyroidism: association or coincidence. *An Med Int* 2002; 19:441.
41. Regal M, Páramo C, Luna Cano R *et al*. Coexistence of primary hyperparathyroidism and thyroid disease. *J Endocrinol Invest* 1999; 22:191-7.
42. Lever EG, Refetoff S, Straus FH 2nd, Nguyen M, Kaplan EL. Coexisting thyroid and parathyroid disease - are they related? *Surgery* 1983; 94:893-900.
43. Gasparoni P, Caroli A, Sardeo G, Maschio S, Lo Giudice C, Fioretti D. Primary hyperparathyroidism and peptic ulcer. *Minerva Med* 1989; 80:1327-30.
44. Gardner EC Jr, Hersh T. Primary hyperparathyroidism and the gastrointestinal tract. *South Med J* 1981; 74:197-9.
45. Wise SR, Quigley M, Saxe AW, Zdon MJ. Hyperparathyroidism and cellular mechanisms of gastric acid secretion. *Surgery* 1990; 108:1058-63.
46. Wilhelm SM, Lee J, Prinz RA. Major depression due to primary hyperparathyroidism: a frequent and correctable disorder. *Am Surg* 2004; 70:175-9.
47. Walker MD, McMahon DJ, Inabnet WB *et al*. Neuropsychological features in primary hyperparathyroidism: A prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009 (in press).
48. Marhoffer W, Kaesser U, Bauer H, Fiegel P, Baldauf G, Bolten W. Coexisting hyperparathyroidism, renal osteodystrophy and psoriatic arthritis. *Rheumatol Int* 1997; 17:79-82.
49. Bilezikian JP, Potts JT Jr, Fuleihan Gel-H *et al*. Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: a perspective for the 21<sup>st</sup> century. *J Bone Miner Res* 2002; 17(Suppl 2):N2-N11.