

*Luciana N. C. Martin
Marcia J. Kayath*

Departamento de Medicina da Faculdade Estadual de Medicina de São José do Rio Preto, SP; Disciplina de Endocrinologia da Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP/EPM)

RESUMO

A hipercalcemia é anormalidade metabólica comum, porém pouco diagnosticada por ser frequentemente assintomática. Aproximadamente 90% dos casos são decorrentes de hiperparatireoidismo primário (HPT) ou doença maligna complicada por hipercalcemia, estando prevalentes em pacientes ambulatoriais e hospitalizados, respectivamente. Laboratorialmente, o HPT e hipercalcemia humoral maligna apresentam algumas semelhanças, tais como: aumento do AMPc nefrogênico, hipofosfatemia e hipercalcúria. Porém, o quadro clínico da hipercalcemia associada à malignidade é mais severo e, geralmente, o paciente apresenta-se clinicamente debilitado pela doença, com múltiplas metástases. A dosagem sérica de PTH intacto (PTHi) é fundamental para o diagnóstico definitivo, estando o PTHi elevado ou normal no HPT primário, e suprimido na malignidade. Os mecanismos de hipercalcemia da doença maligna são: secreção de fatores humorais que alteram a homeostase do cálcio e fatores locais produzidos pelos tumores metastáticos ou hematológicos no osso, causando aumento da reabsorção osteoclástica. A proteína relacionada ao hormônio da paratireóide (PTHrP) tem sido implicada na maioria dos casos de hipercalcemia devido a tumores sólidos. Outros fatores como interleucina-6, fator de crescimento tumoral, fator de necrose tumoral e interleucina-1 podem modular os efeitos do PTHrP nos órgãos-alvo, e em alguns tumores, ativam diretamente o osteoclastos como por exemplo no mieloma múltiplo. A hipercalcemia pode estar menos freqüentemente associada a algumas doenças endócrinas como tireotoxicose, feocromocitoma, doença de Addison e neoplasia endócrina múltipla tipos I e IIA. Algumas drogas podem causar esse distúrbio metabólico, merecendo destaque a vitamina D, os diuréticos tiazídicos e o lítio. A sarcoidose é exemplo de doença granulomatosa que pode associar-se à hipercalcemia em 10% dos casos e hipercalcúria em 50%. O diagnóstico diferencial das hipercalcemias é essencial para que haja uma abordagem terapêutica eficaz dessa anormalidade metabólica. (**Arq Bras Endocrinol Metab** 1999;43/6: 472-479)

Unitermos: Hipercalcemia; Hiperparatireoidismo; Síndrome paraneoplásica; PTHrP

ABSTRACT

Hypercalcemia is a common underdiagnosed metabolic abnormality, since it is frequently asymptomatic. Approximately 90% of the cases are due to primary hyperparathyroidism (HPT) or malignancies, and it is more prevalent in outpatients or inpatients, respectively. HPT and malignant humoral hypercalcemia share some similarities such as: increase of nephrogenic cAMP, hypophosphatemia and hypercalciuria. However, patients with hypercalcemia associated with malignancy are usually clinically very ill with metastasis in multiple organs. The intact PTH (iPTH) serum measurement is very important for definitive diagnosis, since iPTH is elevated or normal in primary hyperparathyroidism and suppressed in malignancies. Hypercalcemia in malignancies may be due to humoral factors

secreted by tumors that act on target organs and change normal calcium homeostasis. Also, local factors secreted by tumors in bone, either metastatic or hematological, may stimulate osteoclastic bone resorption. The parathyroid hormone-related protein (PTHrP) is responsible for the majority cases of hypercalcemia associated to solid tumors. Other factors like interleukin-6, tumoral growth factor, tumoral necrosis factor and interleukin-1 can modulate the end-organ effects of PTHrP and in some tumors they can directly stimulate the osteoclasts such as in the case of multiple myeloma. Hypercalcemia can less frequently be associated with some endocrine diseases like thyrotoxicosis, pheochromocytoma, Addison's disease and multiple endocrine neoplasia types I and IIA. Some drugs may cause this metabolic abnormality, mainly vitamin D, thiazide diuretics, and lithium. Sarcoidosis is a granulomatous-forming disease that may present with hypercalcemia in 10% of the patients and with hypercalciuria in 50% of the cases. The differential diagnosis of hypercalcemias is essential for the appropriate treatment of this metabolic abnormality. (Arq Bras Endocrinol Metab 1999;43/6: 472-479)

Keywords: Hipercalcemia; Hiperparathyroidism; Paraneoplastic syndrome; PTHrP

HIPERCALCEMIA É ANORMALIDADE METABÓLICA comum, com prevalência estimada em 1:1000 a 1:10000, dependendo da população avaliada (1). A maioria dos casos de hipercalcemia (90%) é decorrente de hiperparatireoidismo primário (HPT) ou malignidade (2-4), sendo necessária a diferenciação de ambos. O hiperparatireoidismo primário é mais provável em pacientes ambulatoriais, enquanto que a malignidade é mais comum em pacientes internados (1,5). A hipercalcemia associada à malignidade é uma das causas mais comuns de síndrome paraneoplásica (5,6).

Existem três mecanismos básicos que podem levar à hipercalcemia, sendo o aumento da reabsorção óssea o mais comum (1,4,7,8) (tabela 1). Nas doenças malignas, os mecanismos responsáveis pela hipercalcemia são: secreção de fatores humorais que alteram a homeostase do cálcio pela ação em órgãos-alvo (osso, rins e intestinos), fatores locais produzidos pelos tumores metastáticos ou hematológicos no osso, esti-

mulando diretamente o osteoclasto e um possível hiperparatireoidismo primário associado (1,5,8). A proteína relacionada ao hormônio da paratireóide (PTHrP) é o fator humoral mais importante na fisiopatologia da hipercalcemia da malignidade (1,5,8,9).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE HPT PRIMÁRIO E HIPERCALCEMIA DA MALIGNIDADE

Várias características laboratoriais da hipercalcemia associada à malignidade assemelham-se ao HPT primário, estando presentes a hipercalcemia, hipofosfatemia, hipercalciúria, hiperfosfatúria e aumento do AMP cíclico nefrogênico (5). Contudo, a distinção entre HPT primário e doença maligna com hipercalcemia pode ser feita sem dificuldades, com base na história clínica do paciente. Os sintomas de hipercalcemia do HPT primário estão presentes por meses a anos, enquanto que na malignidade existem apenas por semanas e são secundários à doença maligna subjacente (1). Assim, a hipercalcemia da malignidade é raramente oculta e sua presença freqüentemente associa-se a uma sobrevida não maior do que 6 meses (8). Outros sintomas associados são anemia e perda de peso. Em geral, quando surge a hipercalcemia, a malignidade é óbvia e o paciente apresenta metastase em múltiplos órgãos (10). Além desses parâmetros, hipercalcemia de início recente sugere malignidade, ao passo que uma hipercalcemia leve por mais de seis meses é mais provável ser decorrente de HPT primário.

O diagnóstico diferencial definitivo é realizado através da dosagem do paratormônio (PTH) sérico. No HPT primário, o PTH está elevado ou dentro da normalidade, sendo considerada como hipercalcemia PTH dependente, mas é freqüentemente suprimido na doença maligna, que é PTH independente (5,8,10). Em raros casos, o PTH pode estar elevado na malignidade, quando um hiperparatireoidismo primário estiver associado ou um carcinoma de paratireóide for o responsável pela hipercalcemia (5). Em contraste com o HPT primário, a hipercalcemia da malignidade apresenta baixas concentrações séricas de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (5,8), apesar de ambos PTHrP e PTH estimularem a 1 alfa hidroxilase renal in vitro. As principais características diferenciais entre HPT primário e hipercalcemia humoral maligna estão representadas na tabela 2.

A hipercalcemia é mais freqüente em algumas doenças malignas como no câncer de mama com metastase óssea (em torno de 20% dos casos), carcinoma escamoso de pulmão (25% dos casos) e no mieloma múltiplo (10% dos casos). No entanto, é rara no câncer de mama sem metastase óssea, no carcinoma

Tabela 1. Mecanismos principais de hipercalcemia.

Aumento da reabsorção óssea
Aumento da absorção intestinal de cálcio
Diminuição da excreção renal de cálcio

Tabela 2. Características clínico-laboratoriais do HPT primário e hipercalemia humoral maligna (HHM).

Característica	HPT	HHM
Grau de hipercalemia	< 12 mg/dl	>12mg/dl
Duração de sintomas	Meses - anos	dias-mês
Sintomas agudo	+	++
Dosagem sérica de iPTH	+	—
Hipofosfatemia	+	+
AMPc nefrogênico	+	+
Atividade osteoclástica	+	+
Atividade osteoblástica	+	—
Absorção intestinal de cálcio	+	—
Reabsorção renal de cálcio	+	—
1,25 (OH) ₂ D ₃	+	—
PTHrp	—	+

+ = presente ou elevado
++ = quadro exuberante
— = ausente ou suprimido

pulmonar de pequena células, no linfoma de células T, células B ou de Hodgkin (8). Outros tumores associados a hipercalemia são carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço, esôfago e tumores do trato genito-urinário.

O mieloma múltiplo pode causar hipercalemia em 20% a 40% dos pacientes em alguma fase da doença (11,12). A destruição óssea é mediada por produtos secretados pelas células do mieloma na medula óssea, tais como interleucina-6 (IL-6), interleucina-1 (IL-1) e fator de necrose tumoral beta (TNF-β) (8). Esses mediadores estimulam a reabsorção óssea pelos osteoclastos adjacentes, levando à destruição óssea e conseqüente hipercalemia.

FISIOPATOLOGIA DA HIPERCALCEMIA NAS DOENÇAS MALIGNAS

A fisiopatologia da hipercalemia é muito diferente em pacientes com tumores sólidos na ausência de metástases ósseas em relação ao mieloma múltiplo associado à destruição óssea local. Entre esses dois extremos, existem pacientes hipercalemicos com carcinoma de células escamosas com pequena metástase óssea osteolítica e pacientes com carcinoma de mama metastático para o osso.

O PTHrP é o fator humoral mais importante na fisiopatologia de hipercalemia em tumores sólidos. Esse hormônio, purificado primeiramente no carcinoma humano de pulmão (13), posteriormente em câncer de mama (14) e câncer renal (15), apresenta 70% de homologia nos treze primeiros aminoácidos da porção N terminal do PTH (16). Assim, o PTHrP liga-se ao receptor do PTH, promovendo atividade biológica similar ao PTH (17), com conseqüente hipercalemia quando em excesso. Vários trabalhos

descreveram o PTHrP em outros tipos tumorais e também em tecidos normais, onde apresenta funções importantes (18-20). A secreção de PTHrP também foi descrita na hipercalemia relacionada a tumores benignos de mama (21), feocromocitoma (22) e, mais recentemente, em lesão benigna de ovário (23).

Outros fatores tumorais podem modular os efeitos do PTHrP nos órgãos alvo, bem como sua secreção pelos tumores. A interleucina-6 (IL-6), o fator de necrose tumoral alfa (TNF α) e o fator de crescimento tumoral alfa (TGF α) potencializam a ação do PTHrP à nível ósseo (24-26). TGF α e IL-1 estimulam a ação do PTHrP a nível renal (27-28), aumentando a severidade da hipercalemia da doença maligna.

Alguns fatores tumorais regulam a expressão e secreção do PTHrP. O fator de crescimento epidérmico (EGF) estimula a expressão do PTHrP nos queratinócitos (29), nas células mamárias (30). O TGF beta, proteína óssea abundante que está aumentada em alguns carcinomas de mama (31,32) e carcinomas associados a células estromais (33), estimula a secreção e estabiliza a mensagem do PTHrP em carcinomas de células renais (34) e de células escamosas (35,36).

A forma ativa da vitamina D, 1,25 (OH)₂D₃, está geralmente suprimida, exceto na ocorrência de produção autônoma de PTH como no adenoma de paratireóide (5). Na hipercalemia da Doença de Hodgkin, no linfoma não Hodgkin e em outras malignidades hematológicas, existe aumento da concentração de 1,25 (OH)₂D₃ proveniente de hidroxilação extra-renal da mesma (37). As células do linfoma transformariam a 25-OH vitamina D na forma ativa 1,25 (OH)₂D₃, semelhante ao que ocorre na hipercalemia das doenças granulomatosas (38-40).

Durante muitos anos a hipercalemia da malignidade foi atribuída à secreção ectópica de PTH (5). Com a descoberta do PTHrP, este tem sido implicado na maioria destes casos. Raros carcinomas demonstraram hipercalemia por produção de PTH como pulmão (41), ovário (42), tumor neuroectodérmico primitivo altamente metastático (43) e timoma (44). Assim, na hipercalemia associada à malignidade, caso o PTH sérico esteja elevado, devemos pensar como primeiro diagnóstico em HPT primário concomitante.

CAUSAS MENOS FREQUENTES DE HIPERCALCEMIA

Considerando as causas incomuns de hipercalemia, devemos citar: as formas hereditárias de hiperparatireoidismo primário, tireotoxicose, sarcoidose, induzidas por drogas, intoxicação por vitamina D entre outros.

SÍNDROMES DE HIPERPARATIREOIDISMO FAMILIAR

A maioria dos casos de HPT primário é esporádica e devido a presença de adenoma de paratireóide. Porém, em torno de 10% dos casos podem ser decorrentes de formas hereditárias de HPT primário isolado ou associados a outras anormalidades genéticas (45).

A neoplasia endócrina múltipla tipo I (NEM I) constitui a forma mais comum de HPT hereditário, também conhecida como síndrome de Wermer (46). Esta síndrome caracteriza-se por tumores da paratireóide, da hipófise anterior e do pâncreas, sendo o HPT mais freqüente. A forma de herança é autossômica dominante. O HPT assemelha-se clínica e laboratorialmente a forma esporádica, porém não apresenta preferência por sexo, diferindo do HPT esporádico. A NEM I que é mais freqüente em mulheres, acomete pessoas mais jovens do que na forma esporádica.

A neoplasia endócrina múltipla tipo IIA, Síndrome de Sipple, é caracterizada por carcinoma medular de tireóide, feocromocitoma bilateral e hiperplasia de paratireóide (47). Em contraste com a NEM I, o HPT é a característica menos comum desta síndrome, sendo o carcinoma medular de tireóide o diagnóstico mais encontrado. A forma de herança é também autossômica dominante.

A síndrome de hiperparatireoidismo relacionada ao tumor de mandíbula foi relatada por Jackson e cols. em 1958 (48,49) e foi recentemente localizada no cromossomo 1q21-q31. Esta síndrome caracteriza-se por início precoce de tumores de paratireóide e tumores de mandíbula fibro-ósseos. Sua herança é autossômica dominante. Carcinomas de paratireóide e neoplasias malignas do rim (Tumor de Wilms) podem ocorrer menos frequentemente (49). A apresentação clínica é de hipercalemia na infância ou na adolescência, sendo o adenoma de paratireóide o achado histopatológico mais comum, em contraste com as outras síndromes herdadas nas quais a hiperplasia é mais freqüente. O HPT primário familiar isolado caracteriza-se por apresentar hipercalemia sem outras anormalidades endócrinas (50). Parece ser uma variante alélica da NEM I, pois seu gene foi mapeado no locus da NEM I (51).

TIREOTOXICOSE

A hipercalemia associada à tireotoxicose pode ocorrer em 2-5% destes pacientes e seria decorrente principalmente de um aumento da reabsorção óssea (52). Na

maioria dos casos, a hipercalemia é assintomática e normaliza com o eutiroidismo (52,53). No entanto, associação de HPT primário com tireotoxicose pode ocorrer, embora pouco freqüente (<1% casos) (54). Nesses casos, o diagnóstico pode ser estabelecido apenas quando o eutiroidismo é restabelecido. A persistência de hipercalemia após normalização da função tireoidiana sugere HPT primário.

SARCOIDOSE

Hipercalemia leve a severa é detectada em aproximadamente 10% dos pacientes com sarcoidose e mais de 50% deles apresentarão hipercalcúria no curso da doença (55). A sarcoidose é exemplo de doença granulomatosa que pode causar hipercalemia devido à produção extra-renal aumentada de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Nessa doença, o macrófago, importante constituinte do granuloma, é o responsável pela produção de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (56). A hidroxilação da vitamina D difere da hidroxilação renal por apresentar sensibilidade aos glicocorticóides (57), cloroquina e seus derivados (58) e cetoconazol (59), mas ser refratária à inibição pela $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$.

HIPERCALCEMIA HIPOCALCIÚRICA FAMILIAR (HHF)

A hipercalemia hipocalciúrica familiar pode ser causa de hipercalemia assintomática, principalmente de início precoce. É caracterizada por hipercalemia moderada e hipocalciúria relativa quando comparada ao cálcio sérico. Geralmente é assintomática, porém sintomas como fadiga, astenia ou polidipsia podem ocorrer (60). Estima-se que sua prevalência é semelhante à da neoplasia endócrina múltipla tipo I (NEM I), isto é, em torno de 2% dos casos assintomáticos de hipercalemia (60).

A forma de herança da HHF é autossômica dominante. Nesta doença existe um defeito no receptor sensor de cálcio (61-63), com conseqüente aumento no limiar de supressão glandular do PTH pelo cálcio. A maioria dos casos são mutações inativadoras do gene do receptor sensor de cálcio. Indivíduos homocigotos para o gene apresentam o hiperparatireoidismo neonatal severo, caracterizado por hipercalemia severa, desmineralização óssea e hiperplasia de paratireóide (64). Além de defeito intrínseco nas paratireóides, os rins também estão afetados. A reabsorção de cálcio, normalmente regulada pelo PTH, permanece elevada mesmo após paratireoidectomia total (65).

FEOCROMOCITOMA

A hipercalemia associada ao feocromocitoma pode ser severa e geralmente deve-se à produção de PTHrP pelo tumor (66). Porém, em alguns casos, a hipercalemia resulta de hiperparatireoidismo primário como manifestação da síndrome de NEM tipo IIA (47).

DOENÇA DE ADDISON

Pacientes com insuficiência adrenal primária podem apresentar hipercalemia durante uma crise adisoniana (67), embora essa anormalidade já tenha sido descrita também na insuficiência adrenal secundária (68). A fisiopatologia não é totalmente conhecida. A concentração sérica de cálcio ionizado está elevada e os níveis séricos de PTH, PTHrP e $1,25(OH)_2D_3$ estão suprimidos. O tratamento com glicocorticóides e a expansão de volume melhoram o quadro clínico.

TUMORES DE ILHOTAS PANCREÁTICAS

As células desses tumores podem secretar PTHrP (69), além de possível associação com hiperplasia de paratireóide característica da NEM I (46). Os tumores de células pancreáticas produtores de polipeptídeo intestinal vasoativo (VIP) também causam hipercalemia em 90% dos casos, sendo desconhecido o mecanismo responsável pela hipercalemia (70).

IMOBILIZAÇÃO

A hipercalemia pode manifestar-se dentro de dias a semanas de repouso no leito. A imobilização prolongada no leito pode levar à hipercalemia principalmente em indivíduos com taxa de remodelação óssea aumentada, incluindo crianças, adolescentes e adultos jovens e na presença de algumas doenças como doença de Paget, HPT e doença maligna subclínica (71). Os mecanismos dessa anormalidade não estão bem estabelecidos, mas geralmente existe aumento da taxa de reabsorção óssea (72).

SÍNDROME MILK-ALKALI

Esta síndrome foi inicialmente descrita em 1923, e está associada a consumo excessivo de cálcio e antiácidos absorvíveis, resultando em hipercalemia, alcalose metabólica e insuficiência renal. O excesso de ingestão de carbonato de cálcio pode levar a esse quadro. Para o desenvolvimento da síndrome, é necessário a ingestão diária de 2 a 8 g de cálcio elementar. Porém, pacientes com insuficiência renal prévia, em uso de tiazídico ou com HPT necessitam de menor ingestão de cálcio para desenvolver a síndrome (73).

INTOXICAÇÃO POR VITAMINA D

Esta causa de hipercalemia é mais frequentemente encontrada em pacientes em uso de vitamina D e seus análogos. A dose diária recomendada de ingestão de vitamina D é de 400 U, sendo que a hipercalemia pode resultar de uma ingestão de cerca de 50.000 U/semana. Assim, pacientes em tratamento com vitamina D e seus análogos para osteoporose, hipoparatiroidismo, osteodistrofia renal ou síndromes de má-absorção são suscetíveis à intoxicação por vitamina D. Devido a sua meia-vida longa (semanas a meses), a 25-OH vitamina D leva a um quadro de hipercalemia mais prolongado em relação a sua forma ativa $1,25(OH)_2D_3$, que possui meia-vida apenas de horas a dias (74).

VITAMINA A

Doses elevadas (150.000 UI/dia) de vitamina A podem causar hipercalemia decorrente de reabsorção óssea mediada pelo osteoclasto (75).

LÍTIO

O carbonato de lítio em doses de 900 a 1500 mg/dia pode causar hipercalemia em 5% dos usuários dessa medicação. O lítio induziria um aumento do limiar de supressão do PTH pelo cálcio na paratireóide (76).

DIURÉTICOS TIAZÍDICOS

Os diuréticos tiazídicos diminuem a excreção renal de cálcio e aumentam a reabsorção renal do mesmo no túbulo distal, podendo algumas vezes causar hipercalemia (77). A persistência dessa anormalidade aliada a um nível de PTH sérico normal ou elevado após a suspensão do tiazídico sugere a presença de HPT primário.

INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA (IRC)

A hipercalemia da IRC ocorre geralmente em pacientes em hemodiálise e deve-se à intoxicação por vitamina D, uso excessivo de antiácidos contendo cálcio, imobilização e intoxicação por alumínio (78-80).

CONCLUSÃO

Hipercalemia é um distúrbio metabólico frequentemente não diagnosticado devido à evolução benigna, geralmente assintomática, exceto na hipercalemia associada à malignidade. As causas mais frequentes de hipercalemia são o hiperparatiroidismo primário devido a adenoma de paratireóide e a doença maligna. A diferenciação entre ambos não é difícil, em vista da

gravidade do quadro clínico característico da malignidade. Outras causas menos comuns de hipercalemia devem ser lembradas, principalmente quando os níveis séricos de PTHi estiverem suprimidos em pacientes assintomáticos, em uso de algumas drogas hipercalemiantes ou na presença de outras doenças associadas.

REFERÊNCIAS

1. Deftos LJ. Hypercalcemia: mechanisms, differential diagnosis, and remedies. **Postgraduate Medicine** 1996;100(5):119-26.
2. Bilezikian JP, Finger FR. Acute management of hypercalcemia due to parathyroid hormone and parathyroid hormone-related protein. In: Bilezikian JP, Marcus R, Levine MA, editors. **The Parathyroids**. Raven Press: New York, 1994.
3. Selby PL, Adams PH. The investigation of hypercalcemia. **J Clin Pathol** 1994;47:579-84.
4. Jan de Beur SM, Levine MA. Hypercalcemia. **Curr Ther Endocrinol Metab** 1997;6:551-6.
5. Guise TA, Mundy GR. Cancer and bone. **Endocr Rev** 1998;19(1):18-54.
6. Heys SD, Smith IC, Eremin O. Hypercalcemia in patients with cancer: aetiology and treatment. **Eur J Surg Oncol** 1998;24(2):139-42.
7. Martin TJ, Grill V. Hypercalcemia. **Clin Endocrinol** 1995;42:535-8.
8. Mundy GR, Guise TA. Hypercalcemia of malignancy. **Am J Med** 1997;103:134-8.
9. Grill V, Rankin W, Martin TJ. **Eur J Cancer** 1998;34:222-9.
10. Shane E. Hypercalcemia: pathogenesis, clinical manifestations, differential diagnosis, and management. In: Favus MJ, editor. **Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism**. Chicago: Illinois, 1996: 177-81.
11. Mundy GR. Hypercalcemia in hematological malignancies and in solid tumors associated with extensive localized bone destruction. In: Favus MJ, editor. **Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism**. Chicago: Illinois, 1996:203-6.
12. Garret IR, Durte BGM, Nedwin GE et al. Production of lymphotoxin, a bone-resorbing cytokine by cultured human myeloma cells. **N Engl J Med** 1987;317:526-32.
13. Moseley JM, Kubota M, Dieffenbach-Jagger H, Wettenhall REH, Kemp BE, Suva LJ, et al. Parathyroid hormone-related protein purified from a human lung cancer cell line. **Proc Natl Acad Sci USA** 1987;84:5048-52.
14. Burtis WJ, Wu T, Bunch C, Wysolmerski JJ, Insogna KL, Weir EC, et al. Identification of a novel 17,000-dalton parathyroid hormone-like adenylate cyclase-stimulating protein from a tumor associated with humoral hypercalcemia of malignancy. **J Biol Chem** 1987;262:7151-6.
15. Strewler GJ, Stern PH, Jacobs JW, Eveloff J, Klein RF, Leung SC, et al. Parathyroid hormone-like protein from human renal carcinoma cells. Structural and functional homology with parathyroid hormone. **J Clin Invest** 1987;80:1803-7.
16. Suva LJ, Winslow GA, Wettenhall REH, Hammonds RG, Moseley JM, Dieffenbach-Jagger H, et al. A parathyroid hormone-related protein implicated in malignant hypercalcemia: cloning and expression. **Science** 1987;237:893-6.
17. Abou-Samra AB, Jüpnier H, Force T, Freeman MW, Kong XF, Schipani E, et al. Expression cloning of a common receptor for parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide from rat osteoblast-like cells: a single receptor stimulates intracellular accumulation of both cAMP and inositol triphosphates and increases intracellular free calcium. **Proc Natl Acad Sci USA** 1992;89:2732-6.
18. Horiuchi N, Caulfield MP, Fisher JE, Goldman ME, McKee RL, Reagan JE, et al. Similarity of synthetic peptide from human tumor to parathyroid *in vivo* and *in vitro*. **Science** 1987;238:1566-8.
19. Asa SL, Henderson J, Goltzman D, Druker DJ. Parathyroid hormone-like peptide in normal and neoplastic human endocrine tissues. **J Clin Endocrinol Metab** 1990;71:1112-8.
20. Danks JA, Ebeling PR, Hayman J, Chou ST, Moseley JM, Dunlop J, et al. Parathyroid hormone-related protein: immunohistochemical localization in cancers and in normal skin. **J Bone Miner Res** 1989;4:273-8.
21. Khosla S, Van Heerden JA, Gharib H, et al. Parathyroid hormone-related protein and hypercalcemia secondary to massive mammary hyperplasia. **N Engl J Med** 1990;322:1157.
22. Kimura S, Nishimura Y, Yamaguchi K, Nagasaki K, Shimada K, Uchida H. A case of pheochromocytoma producing parathyroid hormone-related protein and presenting with hypercalcemia. **J Clin Endocrinol Metab** 1990;70:1559-63.
23. Knecht TP, Behling CA, Burton DW, Glass CK, Deftos LJ. The humoral hypercalcemia of benignancy. A newly appreciated syndrome. **Am J Clin Pathol** 1996;105(4):487-92.
24. De la Mata J, Uy HL, Guise TA, Story B, Boyce BF, Mundy GR, et al. IL-6 enhances hypercalcemia and bone resorption mediated by PTHrP *in vivo*. **J Clin Invest** 1995;95:2846-52.
25. Uy HL, Mundy GR, Boyce BF, Story BM, Dunstan CR, Yin JJ, et al. Tumor necrosis factor enhances parathyroid hormone-related protein (PTHrP)-induced hypercalcemia and bone resorption without inhibiting bone formation *in vivo*. **Cancer Res** 1997;57:3194-9.
26. Pizarri L, Rizzoli R, Caverzasio J, Bonjour JP. Stimulation by parathyroid hormone-related protein and transforming growth factor α of phosphate transport in osteoblast-like cells. **J Bone Miner Res** 1991;6:1235-41.
27. Pizarri L, Rizzoli R, Caverzasio J, Bonjour JP. Effect of transforming growth factor α and parathyroid hormone-related protein on phosphate transport in renal cells. **Am J Physiol** 1990;259:F929-35.
28. Topping O, Turner RT, Carter WB, Firek AF, Jacobs CA, Heath H. Inhibition by human interleukin-1 of parathyroid hormone-related peptide effects on renal calcium and phosphorus metabolism in the rat. **Endocrinology** 1992;131:5-13.
29. Allinson ET, Druker DJ. Parathyroid hormone-related peptide shares features with members of early response gene family: rapid induction by serum growth factors

- and cyclohexamide. **Cancer Res** 1992;52:3103-9.
30. Sebag M, Henderson J, Gotzman D, Kremer R. Regulation of parathyroid hormone-related peptide production in normal human mammary epithelial cells *in vitro*. **Am J Physiol** 1994;267:C723-30.
 31. Dublin EA, Barnes DM, Wang DY, King RJ, Levison DA. TGF alpha and TGF beta expression in mammary carcinoma. **J Pathol** 1993;170:15-22.
 32. Herman ME, Ktzenellenbogen BS. Alterations in transforming growth factor-alpha and -beta production and cell responsiveness during the progression of MCF-7 human breast cancer cells to estrogen-autonomous growth. **Cancer Res** 1994;54:5867-4.
 33. Van Roozendaal CEP, Klijn JGM, van Ooijen B, Claasen C, Eggermont AMM, Henzen-Logmans SC, et al. Transforming growth factor beta secretion from primary breast cancer fibroblasts. **Mol Cell Endocrinol** 1995;111:1-6.
 34. Zakalik D, Diep D, Hooks MA, Nissenson RA, Strewler GJ. Transforming growth factor b increases stability of parathyroid hormone-related protein messenger RNA. **J Bone Miner Res** 1992;7(S1):S118.
 35. Merryman JI, DeWille JW, Werkmeister JR, Capen CC, Rosol TJ. Effects on transforming growth factor-b on parathyroid hormone-related protein production and ribonucleic acid expression by a squamous carcinoma cell line *in vitro*. **Endocrinology** 1994;134:2424-30.
 36. Kiriya T, Gillespie MT, Glatz JA, Fukumoto S, Moseley JM, Martin TJ. Transforming factor b stimulation of parathyroid hormone-related protein (PTHrP): a paracrine regulator? **Mol Cell Endocrinol** 1993;94:145.
 37. Seymour JF, Gagel RF, Hagemester FB, Dimopoulos MA, Cabanillas F. Calcitriol production in hypercalcemic and normocalcemic patients with non-Hodgkin lymphoma. **Ann Intern Med** 1994;121:633-40.
 38. Gkonos PJ, London R, Hender ED. Hypercalcemia and elevated 1,25-dihydroxyvitamin D levels in a patient with end-stage renal disease and active tuberculosis. **N Engl J Med** 1984;311:1683-5.
 39. Mason RS, Frankel T, Chan YL, Lissner D, Posen S. Vitamin D conversion by sarcoid lymph node homogenate. **Ann Intern Med** 1984;100:59-61.
 40. Adams JS, Sharma OP, Gacad MA, Singer FR. Metabolism of 25 hydroxyvitamin D3 by cultured pulmonary alveolar macrophages in sarcoidosis. **J Clin Invest** 1983;72:1856-60.
 41. Yoshimoto K, Yamasaki R, Sakai H, Tezuka U, Takahashi M, Iizuka M, et al. Ectopic production of parathyroid hormone by small cell lung cancer in a patient with hypercalcemia. **J Clin Endocrinol Metab** 1989;68:976-81.
 42. Nussbaum SR, Gaz RD, Arnold A. Hypercalcemia and ectopic secretion of parathyroid hormone by ovarian carcinoma with rearrangement of the gene for parathyroid hormone. **N Engl J Med** 1990;323:1324-8.
 43. Strewler GJ, Budayr AA, Clark OH, Nissenson RA. Production of parathyroid hormone by a malignant non-parathyroid tumor in a hypercalcemic patient. **J Clin Endocrinol Metab** 1993;76:1373-5.
 44. Rizzoli R, Pache JC, Didierjean L, Burger A, Bonjour JP. A thymoma as a cause of true ectopic hyperparathyroidism. **J Clin Endocrinol Metab** 1994;79:912-5.
 45. Heath H III, Hobbs M. Familial Hyperparathyroid Syndromes. In: Favus MJ, editor. **Primer on the Metabolic Bone Disease and Disorders of Mineral Metabolism**. Chicago: Illinois, 1996:187-9.
 46. Metz DC, Jensen RT, Bale AE, Skarulis MC, Eastman RC, Nieman L, et al. Multiple endocrine neoplasia type I. In: Bilezikian JP, Marcus R, Levine MA, editors. **The Parathyroids: Basic and Clinical Concepts**. Raven Press, New York 1994:591-646.
 47. Gagel RF. Multiple endocrine neoplasia type II. In: Bilezikian JP, Marcus R, Levine MA, editors. **The Parathyroids: Basic and Clinical Concepts**. Raven Press, New York 1994:681-98.
 48. Jackson CE, Norum RA, Boyd SB, Talpos GB, Wilson SD, Tagart RT, et al. Hereditary hyperparathyroidism and multiple ossifying jaw fibromas: A clinically and genetically distinct syndrome. **Surgery** 1990;108:1006-13.
 49. Szabo J, Heath B, Hill VM, Jackson CE, Zarbo RJ, Mallette LE, et al. Hereditary hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome: The endocrine tumor gene HRPT2 maps to chromosome 1q21-q31. **Am J Hum Genet** 1995;56:944-50.
 50. Kassem M, Xu C, Brask S, Eriksen EF, Mosekilde L, Kruse T. Familial isolated primary hyperparathyroidism. **J Bone Miner Res** 1992;7(suppl 1):S249.
 51. Law WM Jr, Hodgson SF, Heath H III. Autosomal recessive inheritance of familial hyperparathyroidism. **N Engl J Med** 1983;309:650-3.
 52. McGowan DM, Vaswani A, Shperling I. Coexisting hyperparathyroidism with thyrotoxicosis. **J Endocrinol Invest** 1991;14:305-10.
 53. Ackerman NB, Arribas RF. Hyperthyroidism with coexisting hyperparathyroidism. **Am J Surg** 1976;132:660-1.
 54. Arem R, Lim-Abraham M, Mallette L. Concomitant Graves disease and primary hyperparathyroidism: influence of hyperthyroidism on serum calcium and parathyroid hormone. **Am J Med** 1987;80:683-8.
 55. Studdy PR, Bird R, Neville E, James DJ. Biochemical findings in sarcoidosis. **J Clin Pathol** 1980;33:528-33.
 56. Adams JS, Singer FR, Gacad MA, et al. Isolation and structural identification of 1,25-dihydroxyvitamin D3 produced by cultured alveolar macrophages in sarcoidosis. **J Clin Endocrinol Metab** 1985;60:960-6.
 57. Adams JS, Gacad MA. Characterization of 1a hydroxylation of vitamin D3 sterols by cultured alveolar macrophages from patients with sarcoidosis. **J Exp Med** 1985;161:755-65.
 58. Adams JS, Diz MM, Sharma OP. Effective reduction in the serum 1,25-dihydroxyvitamin D and calcium concentration in sarcoidosis-associated hypercalcemia with short-course chloroquine therapy. **Ann Intern Med** 1989;111:437-8.
 59. Adams JS, Sharma OP, Diz MM, Endres DB. Ketoconazole decreases the serum 1,25-dihydroxyvitamin D and calcium concentration in sarcoidosis-associated hypercalcemia. **J Clin Endocrinol Metab** 1990;70:1090-5.
 60. Marx SJ. Familial hypocalciuric hypercalcemia. In: Favus MJ, editor. **Primer on the Metabolic Bone Diseases and**

- Disorders of Mineral Metabolism.** Chicago: Illinois, 1996:190-2.
61. Pollak MR, Brown EM, Chou YW, Hebert SC, Marx SJ, Steinman B. Mutations in the human Ca^{2+} -sensing receptor gene cause familial hypocalciuric hypercalcemia and neonatal severe hyperparathyroidism. **Cell** 1993;75:1297-303.
 62. Aida K, Koishi S, Inoue M, Nakazato M, Tawata M, Onaya T. Familial hypocalciuric hypercalcemia associated with mutation in the human Ca^{2+} -sensing receptor gene. **J Clin Endocrinol Metab** 1995;80:2594.
 63. Chou YHW, Pollak MR, Brandi ML, Toss G, Arqvist H, Atkinson AB, et al. Mutations in the human Ca^{2+} -sensing receptor gene that cause familial hypocalciuric hypercalcemia. **Am J Hum Genet** 1995;56:1075-9.
 64. Pollak MR, Chou YH, Marx SJ, et al. Familial hypocalciuric hypercalcemia and neonatal severe hyperparathyroidism: Effects of mutant gene dosage and phenotype. **J Clin Invest** 1994;93:1108-12.
 65. Attie MF, Gill JR, Stock JL, Spiegel AM, Dows RW Jr, Levine MA, et al. Urinary calcium excretion in familial hypocalciuric hypercalcemia. Persistence of relative hypocalciuric after induction of hypoparathyroidism. **J Clin Invest** 1983;72:667-76.
 66. Mune T, Katakami H, Kato Y, Yasuda K, Matsukura S, Miura K. Production and secretion of parathyroid hormone-related protein in pheochromocytoma: participation of an α -adrenergic mechanism. **J Clin Endocrinol Metab** 1993;76:757-62.
 67. Muls E, Bouillon R, Boelaert J, Lamberigts G, Van Imschoot S, Daneels R, et al. Etiology of hypercalcemia in a patient with Addison's disease. **Calcif Tissue Int** 1982;34:523-6.
 68. Vasikaran SD, Tallis GA, Braund WJ. Secondary hypoadrenalism presenting with hypercalcaemia. **Clin Endocrinol** 1994;41:261-5.
 69. Ratcliffe WA, Bowden SJ, Dunne FP, Hughes S, Emly JF, Baker JT, et al. Expression and processing of parathyroid hormone-related protein in a pancreatic endocrine cell tumour associated with hypercalcemia. **Clin Endocrinol** 1994;40:679-86.
 70. Verner JV, Morrison AB. Endocrine pancreatic islet disease with diarrhea. **Arch Intern Med** 1974;133:492-50.
 71. Stewart AF, Adler M, Byers CM, Segre GV, Broadus AE. Calcium homeostasis in immobilization: An example of resorptive hypercalciuria. **N Engl J Med** 1982;306:1136-40.
 72. Lueken SA, Arnaud SB, Taylor AK, Baylink DJ. Changes in markers of bone formation and resorption in a bed rest model of weightlessness. **J Bone Miner Res** 1993;8:1433-8.
 73. Beall DP, Scofield RH. Milk-alkali syndrome associated with calcium carbonate consumption. **Medicine** 1995;74(2):89-96.
 74. Pettifor JM, Bikle DD, Cavalero M, Zachen D, Kamdar MC, Ross FP. Serum levels of free 1,25-dihydroxyvitamin D in vitamin D toxicity. **Ann Intern Med** 1995;122:511-3.
 75. Suzumiya J, Asahara F, Katakami H, Kimura N, Hisano S, Okumura M, et al. Hypercalcaemia caused by all-trans retinoic acid treatment of acute promyelocytic leukaemia: Case report. **Eur J Haematol** 1994;53:126-7.
 76. Speigal AM, Rudorfer MV, Marx SJ, Linnoila M. The effect of short-term lithium administration of suppressibility of parathyroid hormone secretion by calcium in vivo. **J Clin Endocrinol Metab** 1984;59:354.
 77. Porter RH, Cox BG, Heaney D, Hoefetter TH, Stinebaugh BJ, Suki WN. Treatment of hypoparathyroid patients with chlorthalidone. **N Engl J Med** 1978;298:577.
 78. Pei Y, Herez Greenwood C, et al. Non-invasive prediction of aluminium bone disease in hemo- and peritoneal dialysis patients. **Kidney Int** 1992;41:1374-82.
 79. Slatopolsky E, Weerts C, Lopez Hilker S, et al. Calcium carbonate is an effective phosphate binder in patients with chronic renal failure undergoing dialysis. **N Engl J Med** 1986;315:157-61.
 80. Pierides AM, Simpson W, Ward MK, Ellis HA, Dewar JH, Kerr DNS. Variable response to long-term 1 α -hydroxycalciferol in hemodialysis osteodystrophy. **Lancet** 1976;1:1092-5.

Endereço para correspondência:

Marcia Jeha Kayath
Eli Lilly do Brasil
Avenida Morumbi 8264
04703-002 - São Paulo, SP
e-mail: kayath_marcia_jeha@lilly.com