
**MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS DO
HIPERPARATIREOIDISMO**

ESTUDO DE 120 CASOS

*GERALDO NUNES VIEIRA RIZZO **
*C. WARREN OLANOW ***

Não é de admirar que uma doença como o hiperparatireoidismo que pode causar uma alteração estrutural no esqueleto, rins ou tubo digestivo, tivesse algum efeito no sistema nervoso. Mas é surpreendente que a maioria dos pacientes com hipercalcemia internados para investigação de hiperparatireoidismo, que é a causa mais frequente de elevação do cálcio sérico, mostrassem uma ou mais manifestações neurológicas.

MATERIAL E METODOS

O estudo foi realizado em colaboração com a Divisão de Neurologia do Departamento de Medicina Interna, Divisão de Cirurgia e Arquivo Médico e de Estatística do Centro Médico da Duke University em Durham durante o ano de 1978. Trata-se de um estudo retrospectivo que engloba 120 pacientes internados para investigação de hiperparatireoidismo durante o período compreendido entre 1962 e 1977. Destes 120 pacientes, 6 foram admitidos duas vezes pelo mesmo problema. Quanto ao sexo, 84 pacientes eram do sexo feminino e 36 do sexo masculino. A idade variou entre 3 e 81 anos. Em todos os 120 pacientes estudados o exame neurológico foi realizado pré-operatoriamente. Infelizmente essa avaliação no período pós-operatório não existe para termos de comparação.

Levamos em consideração, em todos os pacientes, condições associadas, medicamentos em uso, dosagem de sódio, potássio, nitrogênio ureico, creatinina, fosfatase alcalina, SGOT, LDH, cálcio e fósforo. Dos 120 pacientes, 92 foram submetidos à paratireoidectomia e biópsia. Em 24 foi realizada dosagem de paratormônio pré-operatória.

Trabalho realizado na Duke University Medical Center, Duke University, Durham, North Carolina, U.S.A.: *Neurologista e Eletrencefalografista, ex-Rotary fellow na Divisão de Neurologia Duke University: ** Professor of Neurology na Duke University.

RESULTADOS

Diagnóstico de hiperparatireoidismo primário (HPT 1) foi confirmado em 72 pacientes, sendo 3 com hiperparatireoidismo recorrente e um com hiperparatireoidismo familiar. Em 12 pacientes o diagnóstico de hiperparatireoidismo primário foi tido como provável. O diagnóstico de hiperparatireoidismo secundário (HPT 2) foi confirmado em 8 pacientes e, em 6, foi tido como provável. Destacamos ainda um paciente com hiperparatireoidismo terciário e um com hipercalcemia devido a hiperparatireoidismo ectópico, 8 pacientes com hipercalcemia sem hiperparatireoidismo (hipercalcemia idiopática em 5, hipercalcemia por neoplasia em 2, milk-alkaly síndrome em um caso), e 10 pacientes com adenomatose endócrina múltipla (MEA).

Dos 72 casos de hiperparatireoidismo primário, 2 não tiveram comprovação anatomopatológica, porém nos demais, em 47 tratava-se de adenoma, 13 de hiperplasia, 3 de hiperplasia e adenoma e, em 7, o exame de glândulas paratireóideas foi normal. Dos 18 pacientes com hiperparatireoidismo secundário, 11 tinham hiperplasia, 6 não foram biopsiados e um foi normal. Dos 10 casos de adenomatose endócrina múltipla (MEA), 4 foram diagnosticados como hiperplasia, 2 foram normais e, em 4, o laudo anatomopatológico não constava no prontuário.

Englobando os pacientes como um todo, os níveis de cálcio variaram entre 7.0 e 16.9mg% no período pré-operatório e entre 5.8 e 13.2mg% no pós-operatório, sendo a média 14.9 e 8.6mg%, respectivamente, e a moda 11.4mg% e 9.0mg% respectivamente. Os níveis de fósforo variaram entre 1.2 e 10.5mg% no período pré-operatório e 1.9 e 8.6mg% no pós-operatório, sendo a média 2.9 e 3.3 respectivamente, e a moda 2.3 e 3.1 respectivamente. Em 68 pacientes com hiperparatireoidismo primário, de acordo com a indicação, foram realizados outros exames subsidiários: radiografias de crânio foram normais em 34 pacientes e anormais em 7; a cintilografia cerebral foi normal em 5; o EEG foi normal em 6 e anormal em 2; o eletromiograma foi normal em 40 e anormal em 4; radiografias de ossos longos foram normais em 37 e anormais em 28, sendo a principal alteração osteoporose; o líquido céfalorraqueano foi normal em 2 pacientes. A determinação de paratormônio por radioimunoensaio foi feita em 24 pacientes estando este valor aumentado em 20 casos.

As manifestações neurológicas encontradas foram divididas nos três grupos, levando em consideração o número absoluto e relativo de pacientes:

Centrais: cefaléia em 34 (28.3%); depressão em 16 (13.3%); rouquidão em 4 (3.3%); discinesia em 1 (0.8%); tremor de extremidades em 9 (7.5%); ataxia em 3 (2.5%); nistagmo em 1 (0.8%); sinal de Romberg em 1 (0.8%); vertigem em 1 (0.8%); hipoacusia neurosensorial em 7 (5.8%); letargia em 15 (12.5%); hemiparesia espástica em 1 (0.8%); confusão mental em 9 (7.5%); diminuição da memória em 5 (4.1%); ansiedade em 7 (5.8%); desvio da língua em 4 (3.3%); síndrome de Horner em 1 (0.8%); diplopia em 1 (0.8%); mioclonias em 1 (0.8%); asterixis em 1 (0.8%); alucinações em 2 (1.6%); desvio da úvula em 1 (0.8%); aumento do polígono de sustentação em 1 (0.8%); alteração do campo visual em 3 (2.5%); diminuição dos movimentos extra oculares em 1 (0.8%); síncope em 1 (0.8%); ptose palpebral em 1 (0.8%); alteração da personalidade e psicose em 3 (2.5%); paralisia da corda vocal em 1 (0.8%); diminuição da inteligência e raciocínio em 3 (2.5%); estupor em 3 (2.5%);

disfagia em 3 (2.5%); disartria em 1 (0.8%); quadro demencial em 2 (1.6%) e paralisia facial central em 2 (1.6%).

Periféricas: cãimbras em 19 (15.8%); fadiga ou fraqueza generalizada em 35 (29.1%); parestesias de extremidades em 9 (7.5%); dor muscular nos membros inferiores em 2 (1.6%); diminuição da sensibilidade vibratória nos calcânhares em 2 (1.6%); arreflexia miotática em 13 (10.8%); hiporreflexia miotática em 12 (10%); hiperreflexia miotática em 7 (5.8%); hipoestesia dolorosa nos pés em 4 (3.3%) e nevralgia em 2 (1.6%).

Diversas: aumento da mancha cega em 1 (0.8%); queratopatia em 5 (4.1%); tonturas em 2 (1.6%).

COMENTARIOS

Não há dúvida que os efeitos da disfunção de paratireóides no sistema nervoso sejam secundários a alterações nos teores de cálcio e fósforo, e não pela presença das quantidades aumentadas ou diminuídas do próprio hormônio paratireóideo. As anormalidades do cálcio e fósforo podem afetar o sistema nervoso direta ou indiretamente. Os efeitos diretos, isto é, aqueles que resultam de alterações quantitativas no cálcio foram sujeitos a muitas investigações neurofisiológicas. Se alguns efeitos resultam de alterações no fósforo sozinho eles não foram ainda elucidados. Alterações no cálcio e fósforo podem influenciar o sistema nervoso indiretamente por causar a precipitação do íon de fosfato de cálcio ou outros sais de cálcio, quando aumenta sua solubilidade. As alterações cerebrais no hipoparatiroidismo podem ser resultado de uma supersaturação. A elevação prolongada do cálcio sérico provavelmente produz dano renal, e a uremia resultante pode afetar o sistema nervoso⁸.

Os mecanismos exatos dos distúrbios do sistema nervoso que acompanham os estudos hipercalcêmicos no homem não são bem esclarecidos. Entretanto, sabemos que os íons de cálcio tem funções importantes em adição àquela de manter a permeabilidade seletiva da membrana. Sabemos que o cálcio é necessário para liberação de neurotransmissores, ação essa que é antagonizada pelo íon magnésio. A primeira evidência que o íon cálcio era requerido para liberação dos neurotransmissores veio de estudos feitos por Harvey e MacIntosh, em 1940, que demonstraram não haver liberação de acetilcolina do gânglio cervical simpático perfundido na ausência de cálcio⁵. Além do seu envolvimento na transmissão sináptica, o cálcio tem sido implicado na secreção de catecolâminas da medula adrenal, vasopressina da neurohipófise, corticosteróides, vários hormônios da adenohipófise e insulina. A função do cálcio na contração muscular é bem conhecida.

O efeito dos íons metálicos no funcionamento do sistema nervoso recebeu novo interesse devido ao uso da terapêutica com lítio para estados maníacos. Como o lítio tem um efeito depressor similar aos íons de cálcio é lícito considerarmos que possível valor os sais de cálcio poderiam ter se usados para amplificar ou substituir a ação do lítio. Um efeito do íon metálico que pode estar

presente significativamente no hiperparatireoidismo é a influência do magnésio. Por causa da interrelação metabólica do magnésio com o cálcio, as sequelas neurológicas da depleção do magnésio corporal merecem mais consideração. A deficiência de magnésio tem sido demonstrada ocorrer em hiperparatireoidismo. Este poderia ser um fator casual tão importante como a hipercalcemia²⁶. Cálcio e magnésio em concentrações elevadas tendem a deprimir a excitabilidade da junção mioneural, enquanto que altas concentrações de magnésio têm um efeito depressivo central bem definido, que pode ser revertido pela administração do cálcio⁸.

Durante o estado hiperparatireóideo há um balanço de magnésio negativo, com excreção urinária aumentada de magnésio e nível de magnésio sérico variável. Isso é devido em parte à mobilização de magnésio junto com o cálcio dos ossos. Se o magnésio é filtrado através dos rins mais rapidamente que o cálcio, níveis urinários elevados de magnésio sem níveis elevados de magnésio sérico podem ocorrer²⁶.

Embora o nível de cálcio extracelular do cérebro humano não tenha sido determinado há informação relativa à barreira entre o sangue e o líquido céfaloraqueano (LCR). Normalmente o cálcio do LCR em humanos é de 2 a 3 mEq/l. Baseado principalmente em evidências experimentais de que o cálcio do LCR se altera muito pouco ou quase nada com alterações no cálcio sérico, vários pesquisadores concluíram que o cálcio do LCR, é primordialmente resultado de um processo secretório mais do que um movimento passivo de cálcio ionizado difundido do soro para o LCR (Morgutis & Mac G. Perley, 1930; Meritt & Bauer, 1931; Herbert, 1934; Soffer & Toribara, 1961).

As manifestações neurológicas do hiperparatireoidismo podem ser divididas, para fins práticos, em três grupos: centrais, que inclui manifestações cerebrais, neuropsiquiátricas, de gânglios de base, de nervos cranianos, do cerebelo e de medula espinhal; periférica, que inclui anormalidades neuromusculares; sintomas neurológicos diversos.

Pode tornar-se difícil determinar a influência da hipercalcemia na produção de sinais e sintomas no hiperparatireoidismo, já que insuficiência renal, hipertensão e doença cerebro-vascular, incluindo encefalopatia hipertensiva podem estar presentes, dificultando o diagnóstico. Doença maligna com hipercalcemia apresenta problemas óbvios de diagnóstico. Sarcoidose e tireotoxicose produzem sintomas cerebrais independentes da hipercalcemia, os quais podem ocorrer em ambas as condições, com ou sem adenoma paratireóideo associado. A principal evidência que hipercalcemia por si só causa sintomas mentais é a melhora que se segue à restauração do cálcio ao normal em casos não complicados (Batter, 1953)⁸. As primeiras descrições de alterações mentais incluem aquelas de Nielsen & Steffensen⁴⁹ e Fitz & Hallmann²⁴. Leher & Levitt em 1960 afirmaram que não infreqüentemente um paciente pode apresentar confusão, letargia e síndrome mental orgânico bizarro como a expressão primeira de hipercalcemia não interessando sua causa⁴⁴. Eles relataram três casos: em dois, flutuações nos níveis de cálcio sérico foram observadas estar bem rela-

cionadas com as alterações do estado mental, tendo a confusão, por exemplo, aumentado com o aumento da calcemia. Com alterações abruptas no cálcio sérico o quadro mental pode ser caracterizado por uma sonolência progressiva e deteriorização das funções mentais. Em alguns pacientes, delírios e alucinações são proeminentes e, em situações mais graves, pode inclusive ocorrer coma. Psicose com hiperparatireoidismo é raro. Fitz & Hallmann descreveram um caso no qual as manifestações de paranóia e esquizofrenia ocorreram na ausência de doença renal e prontamente desapareceram com a remoção do adenoma de paratireóide. Em um outro paciente com insuficiência renal eles observaram um delírio maniaco-depressivo e desorientação que desapareceu 24 horas após a remoção do adenoma. Oliver, em 1939, descreveu retardo mental como presumivelmente um efeito agudo de hipercalcemia e uremia ⁵⁴.

Dos 16 pacientes examinados por Bernard Patten ⁵, cinco tinham estado mental anormal, o que incluía diminuição da memória recente, lentidão para raciocínio, labilidade emocional, desorientação, confusão e alucinações paranóicas visuais e auditivas; dois pacientes mostraram alterações possivelmente a nível de gânglios basais como diminuição do movimento dos braços, movimento em bloco com marcha rígida e postura anormal dos braços e mãos; quatro pacientes mostravam marcha atáxica mas sem outras anormalidades cerebelares; doze pacientes mostravam movimentos involuntários anormais da língua. Estes movimentos frequentemente se assemelhavam a fasciculações, quando em repouso, e aumentavam quando o paciente exercia alguma atividade. Dois dos pacientes mostraram atrofia de língua; quatro pacientes estavam roucos; um destes recuperou-se após a cirurgia. Dois pacientes tinham disfagia. Seis pacientes mostraram hiperreflexia com respostas adutoras cruzadas e uma difusão anormal do reflexo. Três pacientes tinham sinal de Babinski positivo, um bilateralmente. Ansiedade também é frequente em pacientes com hiperparatireoidismo porém é difícil associar exclusivamente à doença primária. Entretanto Snaper, em 1929, descreveu um paciente "que se tornou nervoso", com níveis de cálcio tão altos como 23.6mg% ⁶⁵.

Não há muitos estudos dos achados eletrencefalográficos na hipercalcemia. Beare & Miller, em 1951, notaram excessiva atividade theta e delta de moderada amplitude em um paciente com hipervitaminose D iatrogênica e um cálcio sérico de 14.5mg%; o traçado voltou ao normal quando o cálcio sérico caiu mas o paralelo não foi exato. Num segundo paciente com cálcio sérico de 14mg% eles acharam atividade lenta difusa ⁹. Lehrer e Levitt, em 1960, descreveram lentificação dos ritmos corticais com surtos difusos de 1.5 a 2.5 ciclos por segundo de média voltagem em pacientes com hipercalcemia de diferentes causas ⁴⁵. Swash e Rowan em 1972, além de afirmarem que mesmo pequenos aumentos de cálcio sérico podem produzir um aumento marcado na atividade lenta paroxística, descreveram ondas trifásicas em hipercalcemia, mas não em hipocalcemia; eles concordam com outros autores de que os achados eletrencefalográficos na hipercalcemia não podem ser facilmente distintos daqueles de outros distúrbios metabólicos ⁶⁹. Moure, em 1957, foi outro que tentou relacionar o aumento de cálcio com alterações eletrencefalográficas ⁵¹. Além de

confirmar lentificação de traçado, notou que com a redução do nível de cálcio, a normalização do eletrencefalograma é mais gradual. A razão para essa demora das alterações eletrencefalográficas seguindo normalização do cálcio sérico é desconhecida. Porém é concebível que esse fenômeno poderia estar relacionado com os efeitos do cálcio na função sináptica e no estado dos depósitos de transmissores e mecanismos de liberação dos mesmos mais do que devido a algum efeito primário na membrana excitável do neurônio ou axônio. Entretanto isso é puramente especulativo.

Harmon, em 1956, encontrou convulsões, hipertensão, anormalidades líquóricas e cegueira cortical permanente, espasticidade dos membros num menino de seis anos com adenoma de paratireóide, que foi removido³⁶. Dodd & col. em 1950 descreveram cefaléia, papiledema, convulsões e hipertensão numa criança com hipercalcemia devido à imobilização prolongada; os sintomas responderam a uma dieta pobre em cálcio¹⁷. Sete dos 14 pacientes de Karpati e Frame, queixaram-se de cefaléia. Na maioria deles a dor de cabeça era caracterizada por uma dor contínua, de moderada severidade e não bem localizada³⁷. Vários outros autores^{4,9,17,24,30}, descreveram cefaléia como manifestação do hiperparatireoidismo primário e secundário.

Fraqueza muscular é uma complicação do HPT, frequentemente mencionada mas infrequentemente estudada. Ela se apresenta com síndrome clínica de fadigabilidade fácil e fraqueza muscular, particularmente dos músculos proximais nas extremidades inferiores, com reflexos tendinosos profundos preservados ou hiperativos⁵⁵. Muitas vezes, as anormalidades já descritas como tremores de língua, anormalidades de fonação, marcha e equilíbrio são explicadas como devida à doença neuromuscular.

A diminuição da função muscular limita as atividades diárias de muitos pacientes com hiperparatireoidismo primário e alguns desses pacientes são tão seriamente afetados que podem ser diagnosticados como portadores de esclerose lateral amiotrófica, distrofia muscular ou outra doença neuromuscular primária incurável.

Em 1974, Bernard Patten e col. estudaram prospectivamente 16 pacientes com hiperparatireoidismo primário⁵⁶. Eles apresentavam fraqueza, fadigabilidade fácil, atrofia dos músculos, particularmente das extremidades inferiores. O eletromiograma mostrou, em alguns, potenciais motores de curta duração e baixa amplitude e, em outros, potenciais polifásicos de alta amplitude e longa duração. As velocidades de condução nervosa motora e as latências sensitivas distais foram normais. O principal achado na biópsia muscular foi atrofia de ambos os tipos I e II das fibras musculares, com tipo de fibras II mais envolvidas. Achados miopáticos típicos foram ausentes. A baixa concentração de fosfatos em cerca de metade dos pacientes foi a única anormalidade encontrada no estudo do líquido céfalo-raqueano, embora Edwards & Daum em 1959¹⁸, tenham descrito proteinorraquia. Nenhum paciente apresentava elevação das enzimas musculares. Como todos os pacientes que tiveram remoção de adenoma paratireóideo estavam bem melhor algumas semanas após a cirurgia,

os autores concluíram que pacientes com hiperparatireoidismo apresentam uma doença neuromuscular tratável que é de origem neuropática. Dos 16 pacientes estudados por Patten, 8 apresentavam anormalidades sensitivas, 7 mostravam diminuição da sensibilidade dolorosa com distribuição em "luva e bota". Um paciente apresentou disestesia hiperpática.

Outros autores ^{8,11,30,32,35}, descreveram ainda como manifestações periféricas, hiporreflexia miotática, embora reflexos aumentados sejam mais comuns, hipotonia, atrofia, desconforto ao movimento, dores musculares, cainbras e parestesias afetando as extremidades.

Por serem mais raras, apenas citaremos as manifestações neurológicas diversas do hiperparatireoidismo, não nos detendo em comentários. Não é nosso propósito discutir se tais manifestações devam ser incluídas no primeiro ou no segundo grupos. Nós a incluímos no terceiro grupo por serem menos comuns. Tais manifestações incluem convulsões ^{30,40}, o achado de calcificação cerebral ⁴¹, e pseudo-erosão de sela túrsica ²⁰; disfagia e constipação ⁸, que têm sido atribuídas à disfunção do gânglio simpático causada por hipercalcemia; rouquidão e/ou afonia e/ou surdez ^{8,11,27,51,55,58,63}, sinal de Babinski ⁵⁵, alucinações visuais ^{24,52,60,69}, ataxia e hemianopsia ^{5,66}, papiledema ¹⁷ e hiperproteínorraquia ^{18,30,60}.

Esperamos ter salientado a importância da avaliação neurológica de pacientes com hiperparatireoidismo, bem como da avaliação dos níveis séricos de cálcio e fósforo em pacientes com os mais diversos sinais e sintomas neurológicos.

RESUMO

É feito um estudo retrospectivo de 120 pacientes internados para investigação de hiperparatireoidismo. Tendo em vista as manifestações neurológicas do hiperparatireoidismo primário realizamos também um confronto com os achados de outros autores.

SUMMARY

Neurologic Manifestations of Hyperparathyroidism.

The neurologic findings in 120 patients with possible diagnosis of hyperparathyroidism are reported and the world literature on this matter is reviewed. The neurologic signs and symptoms were divided in 3 categories: central, peripheral and miscellaneous. Headache, cramps weakness and depression were the most frequent complaints but with a so wide list of symptoms we expect mainly to salient the importance of calcium and phosphorus blood levels on neurologic patients as well as the value of neurologic evaluation on hyperparathyroid patients.

REFERENCIAS

1. AITA, J. A. — Neurologic manifestations of endocrine disorders. *Nebraska Med. J.* 46:443, 1961.
2. ALBRIGHT, F. — Acute atrophy of bone (osteoporosis) simulating hyperparathyroidism. *J. Clin. Endocr.* 1:711, 1941.
3. ALLEN, E. M.; SINGER, F. R. & MALAMED, D. — Eletroencephalografic abnormalities in hypercalcemia. *Neurology (Minneapolis)* 20:15, 1970.
4. ANSPACH, W. E. & CLIFTON, W. M. — Hyperparathyroidism in children: reported of two cases. *Am. J. Dis. Child.* 58:540, 1939.
5. AURBACH, G. D.; MALLETE, L. E.; PATTEN, B. M.; HEATH, D. A.; DOPPMAN, J. L. & BILEZIKIAN, J. P. — Hyperparathyroidism: recent studies. *Ann. Intern. Med.* 79 (4):556, 1973.
6. BARNES, B. A. & COPE, O. — Carcinoma of the parathyroid glands: report of 10 cases with endocrine function. *J. Amer. Med. Ass.* 178:556, 1961.
7. BARR, D. P. & BULGER, H. A. — The clinical syndrome of hiperparathyroidism. *Am. J. M. Sc.*, 179:449, 1930.
8. BARTTER, F. C. — The parathyroid gland and its relationship to diseases of the nervous system. *Res. Pub. Ass. Res. Nerv. Ment. Dis.* 32, 1, 1952.
9. BEARE, J. M. & MILLER, J. H. D. — Epileptiform fits during calciferol therapy. *Lancet* 1:884, 1951.
10. BISCHOFF, A. & ESSLEN, E. — Myopathy with primary hiperparathyroidism. *Neurology*, 15:64, 1965.
11. BOGDONOFF, M. D.; WOODS, A. H.; WHITE, J. E. & ENGEL, F. L. — Hyperparathyroidism. *Amer. J. Med.* 21:583, 1956.
12. BOYD, J. D.; MILGRAM, J. E. & STEARNS, G. — Clinical hiperparathyroidism. *J. A. M. A.* 93:684, 1929.
13. CHOLOD, E. J.; HAUST, M. D.; HUDSON, A. J. — Myopathy in primary familial hyperparathyroidism. *Amer. J. Med.* 48:700, 1970.
14. COLLIP, J. B. — The parathyroid glands. *Medicine* 5:1, 1926.
15. COPE, O.; NARDI, G. L. & CASTKEMAN, B. — Carcinoma of parathyroid glands. *Ann. Surg.* 138:661, 1953.
16. DERBYSHIRE, R. C. & ANGLE, R. M. — Acute hyperparathyroidism: case report. *Amer. Surg.* 26:166, 1960.
17. DODD, K.; GRAUBARTH, H. & RAPOPORT, S. — Hypercalcemia, nephropathy and encephalopathy following immobilization. *Pediatrics* 6:124, 1950.
18. EDWARDS, G. A. & DAUM, S. M. — Increased spinal fluid protein in hyperparathyroidism and other hypercalcemic states. *Arch. Intern. Med.* 104:29, 1959.
19. EHRLICH, G. A.; McDONALD, J. & ZITAN, A. — Carcinoma of the parathyroid with hyperparathyroidism and metastases. *J. Amer. Med. Ass.* 176:453, 1961.
20. EIDEKEN, J. & NAGEL, W. — Hyperparathyroidism with pseudo-erosion of sella turcica. *AMA Arch. Intern. Med.* 104:430, 1959.
21. EITINGER, L. — Hyperparatyreoidisme og Psychiske Forandringer. *Nord. Med.*, 14:1581, 1942.
22. ETHERIDGE, J. E. & GRADOW, J. D. — Hypercalcemia without EEG abnormalities. *Dis. Nerv. Syst.* 32. 479, 1971.
23. FABRYKANT, M. — Neuropsychiatric manifestations of somatic disease: review of nutritional, metabolic and endocrine aspects. *Metabolism* 9:412, 1960.
24. FITZ, T. E. & HALLMAN, B. L. — Mental changes associated with hyperparathyroidism: report of two cases. *Arch. Intern. Med.* 89:547, 1952.
25. FRAME, B.; HEINZE, E. G. Jr.; BLOCK, M. A. — Myopathy in primary hyperparathyroidism: observations in 3 patientes. *Ann. Intern. Med.* 68:1022, 1968.
26. GATEWOOD, J. W.; ORGAN, C. H. & MEAD, B. T. — Mental changes associated with hyperparathyroidism. *Am. J. Psychiatry* 132 (2):129, 1975.
27. GUTMAN, A. B.; SWENSON, P. C. & PARSONS, W. B. — The differential diagnosis of hyperparathyroidism. *J. Amer. Med. Ass.* 103:87, 1934.

28. HANES, F. M. — Hyperparathyroidism due to parathyroid adenoma with death from parathormone intoxication. *Am. J. M. Sc.* 197:85, 1939.
29. HANNON, R. R.; SHORR, E.; McCLELLAN, W. S. & DU BOIS, E. F. — Case of osteitis fibrosa cystica (osteomalacia?) with evidence of hyperactivity of the parathyroid bodies: metabolic study. *J. Clin. Invest.* 8:215, 1930.
30. HARMON, M. — Parathyroid adenoma in a child: report of a case presenting as central nervous system disease and complicated by magnesium deficiency. *AMA. J. Dis. Child.* 91:313, 1956.
31. HARVEY, A. M. & MACINTOSH, F. C. — Calcium and synaptic transmission in a sympathetic ganglion. *J. Physiol.* 97:408, 1940.
32. HENSON, R. A. — The neurologic aspects of hypercalcemia: with special reference to primary hyperparathyroidism. *J. Roy. Coll. Physns (London)* 1:41, 1966.
33. HEWSON, J. S. — Parathyroid crisis: cause of sudden death. *AMA. Arch. Intern. Med.* 102:199, 1958.
34. HILLIARD, J. M. — Primary hyperparathyroidism. *Cand. Med. Ass. J.* 87:1107, 1962.
35. HIRSCHBERG, K. — Zur Kenntnise der Osteomalacie und ostitis malacissans. *Beitr. Pathol.* 6:513, 1889.
36. HOCKADAY, T. D. R.; KEYNES, W. M. & McKenzie, J. K. — Catatonic stupor in elderly woman with hyperparathyroidism. *British Med. J.* 1:85, 1966.
37. KARPATY, G. & FRAME, B. — Neuropsychiatric disorders in primary hyperparathyroidism. *Arch. Neurol. (Chicago)* 10:387, 1964.
38. KELLY, J. S.; KRNEVIC, K. & SOMJEN, G. — Divalent cations and electrical properties of cortical cells. *J. Neurobiol.* 2:197, 1969.
39. KIND, H. — Psychise störungen beim hyperparathyroidismus. *Arch.-Psychiat. Nervenk.* 200:1, 1959.
40. KNUTH, W. P. & KISNER, P. — Symmetrical cerebral calcification associated with parathyroid adenoma. *J. A. M. A.* 162:462, 1956.
41. KOUPERNICK, C. — Les parathyroides en psychiatrie. *In Encyclopedie medico-chirurgicale psychiatrie* 37640 E10, 4 (12-1958).
42. KUGELBERG, E. — Neurologic mechanisms for certain phenomena in tetany. *Arch. Neurol. & Psychiat. (Chicago)* 56:507, 1946.
43. LEE, C. M. Jr.; McELHINNEY, W. T. & GALL, E. A. — Unusual manifestation of parathyroid adenoma. *AMA Arch. Surg.* 71:475, 1955.
44. LEHRER, G. M. & LEVITT, M. F. — Neuropsychiatric presentation of hypercalcemia. *Journal of the Mount Sinai Hospital* 27:10, 1960.
45. LEMANN, J. Jr. & DONATELLI, A. — Calcium intoxication due to primary hyperparathyroidism: medical and surgical emergency. *Ann. Intern. Med.* 60:447, 1964.
46. LOWENBURG, H. & GINSBURG, T. M. — Acute hypercalcemia: report of a case. *J. A. M. A.* 99:1166, 1932.
47. MANDL, F. — Klinisches und Experimentelles zur Frage der lokalisierte und generalisierte osteitis fibrosa. *Arch. klin. chir.* 143:1, 1926.
48. MICHER, W. C. Jr.; THIBAudeau, Y. & FRAME, B. — Primary hyperparathyroidism: diagnostic challenge. *Arch. Intern. Med.* 107:361, 1961.
49. MORSE, E. K. — Peptic ulcer, manifestations of hyperparathyroidism. *J. Maine Med. Ass.* 51:1, 1960.
50. MOURE, J. M. B. — The electroencephalogram in hypercalcemia. *Arch. Neurol. (Chicago)* 17:34, 1957.
51. MURPHY, T. T.; REMINE, W. H. & BURBANK, M. K. — Hyperparathyroidism: reported of a case in which parathyroid adenoma presented primarily with profound muscular weakness. *Proc. Mayo Clin.* 35:629, 1960.
52. NIELSEN, H. — Familial occurrence of gastro-intestinal symptoms and mental disturbances in hyperparathyroidism. *Acta. Med. Scand.* 151:359, 1955.
53. NORRIS, E. H. — Parathyroid adenoma: study of 322 cases. *Intern. Abstr. Surg.* 84:1, 1947.
54. OLIVER, W. A. — Acute hyperparathyroidism. *Lancet* 2:240, 1939.

55. PATTEN, B. M.; BILEZIKIAN, J. P.; MALLETE, L. E.; PRINCE, A.; ENGEL, W. K. & AURBACH, G. D. — Neuromuscular disease in primary hiperparathyroidism. *Ann. Intern. Med.* 80:182, 1974.
56. PRINEAS, J. W.; MASON, A. S. & HENSON, R. A. — Myopathy in metabolic bone disease. *British Med. J.* 1:1034, 1965.
57. PYRAH, L. N.; HODGKINSON, A. & ANDERSON, C. K. — Primary hyperparathyroidism: critical review. *British J. Surg.* 53:246, 1966.
58. REINFRANK, R. F. — Primary hyperparathyroidism with depression. *Arch. Intern. Med.* 108:606, 1961.
59. RICHET, C.; SOURDEL, M. & PERGOLA, A. — Syndromes parathyroidomusculaires miopathies sereuses lies a des troubles parathyroidens. *J. Med. Franc.* 26:377, 1932.
60. SCHLESINGER, B. E.; BUTLER, N. R. & BLACK, J. A. — Severe type of infantile hypercalcemia. *British Med. J.* 1:127, 1956.
61. SCHNEIDER, R. W. & ROBNETT, A. H. — Diagnosis of obscure hyperparathyroidism. *Cleveland Clin. Quart.* 18:66, 1951.
62. SCHRUMPF, A. & HARBITZ, H. F. — Case of hyperparathyroidism with nephrocalcinosis and azotemia: operative treatment with removal of 2 parathyroid tumors. *Acta. Chir. Scand.* 80:199, 1937.
63. SIMPSON, J. A. — Aphonia and deafness in hyperparathyroidism. *British Med. J.* 1:494, 1954.
64. SNAPER, I. — Gezwel van een bijschildklier en skeletafwijkingen. *Ned. T. Geneesk.* 73:4758, 1929.
65. SOLANDT, D. Y. — Measurement of accommodation in nerve. *Proc. Royal Soc. (London)* 119:355, 1936.
66. STREETO, J. M. — Acute hypercalcemia simulating basilar-artery insufficiency. *N. Engl. J. Med.* 280:427, 1969.
67. SWASH, M. & ROWAN, J. — Electroencephalographic criteria of hypocalcemia and hypercalcemia. *Arch. Neurol. (Chicago)* 26:218, 1972.
68. THOMAS, W. C. Jr. — Hypercalcemic crisis due to hyperparathyroidism. *Amer. J. Med.* 24:229, 1958.
69. VICALÉ, C. T. — Diagnostic features of muscular syndrome resulting from hyperparathyroidism, osteomalacia owing to renal tubular acidosis and perhaps to related disorders of calcium metabolism. *Trans. Amer. Neurol. Ass.* 74:143, 1949.
70. WAIFE, S. O. — Parathyrotoxicosis: syndrome of acute hyperparathyroidism. *Amer. J. Med. Sci.* 218:624, 1949.
71. YARYURA, J. A.; WHITE, L.; DIAMOND, B. & MESLIS, S. — The effect of calcium on behavior and drug-induced extrapyramidalism. *Cur. Ther. Research.* 11:677, 1969.

Dr. Geraldo Nunes Vieira Rizzo — Rua Comendador Caminha 286 — apto. 502 — 90000 Porto Alegre, RS — Brasil.