



HIPOPARATIREOIDISMO

Especializanda: Dra. Eduarda Mendes Saraiva

Orientador: Dr. Angelo Coutinho - Rede Mater Dei



HIPOPARATIREOIDISMO

SPECIAL FEATURE

Position Statement

Management of Hypoparathyroidism: Summary Statement and Guidelines

Maria Luisa Brandi, John P. Bilezikian, Dolores Shoback, Roger Bouillon, Bart L. Clarke, Rajesh V. Thakker, Aliya A. Khan, and John T. Potts, Jr

Department of Surgery and Translational Medicine (M.L.B.), University of Florence, 50121 Florence, Italy; Columbia University College of Physicians & Surgeons (J.P.B.), New York, New York 10032; Endocrine Research Unit (D.S.), San Francisco Department of Veterans Affairs Medical Center, University of California, San Francisco, California 94121; Clinic and Laboratory of Experimental Endocrinology (R.B.), Gasthuisberg, KU Leuven, 3000 Leuven, Belgium; Mayo Clinic (B.C.), Division of Endocrinology, Diabetes, Metabolism, and Nutrition, Rochester, Minnesota 55905; Academic Endocrine Unit (R.V.T.), Radcliffe Department of Medicine, University of Oxford, Oxford Centre for Diabetes, Endocrinology and Metabolism, Churchill Hospital, Oxford OX3 7LJ, United Kingdom; McMaster University Calcium Disorders Clinic (A.A.K.), Hamilton, Canada L8S4L8; and Massachusetts General Hospital (J.T.P.), Boston, Massachusetts 02114



DEFINIÇÃO

Ausência ou deficiência de PTH

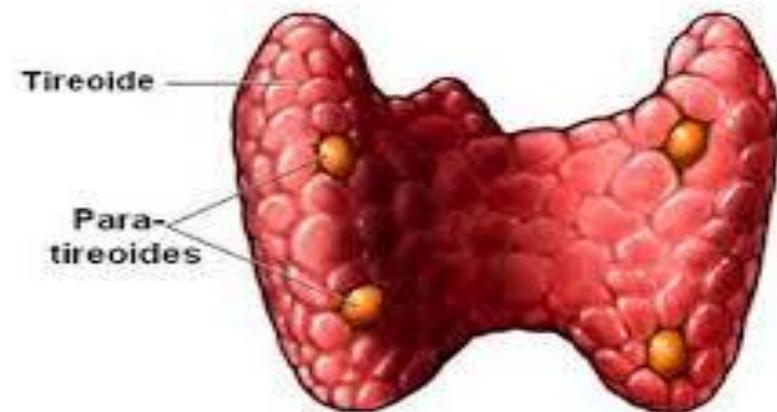


Hipocalcemia

Hiperfosfatemia

ANATOMIA DAS PARATIREÓIDES

- Localizam-se nos polos superiores e inferiores das bordas posteriores da Glândula tireoide;
- Tamanho: 6 mm x 4 mm x 2 mm, Peso: 40mg;
- Cada paratireoide é revestida por uma espécie de cápsula de tecido conjuntivo que vão sustentar os grupos de células secretoras (células principais).

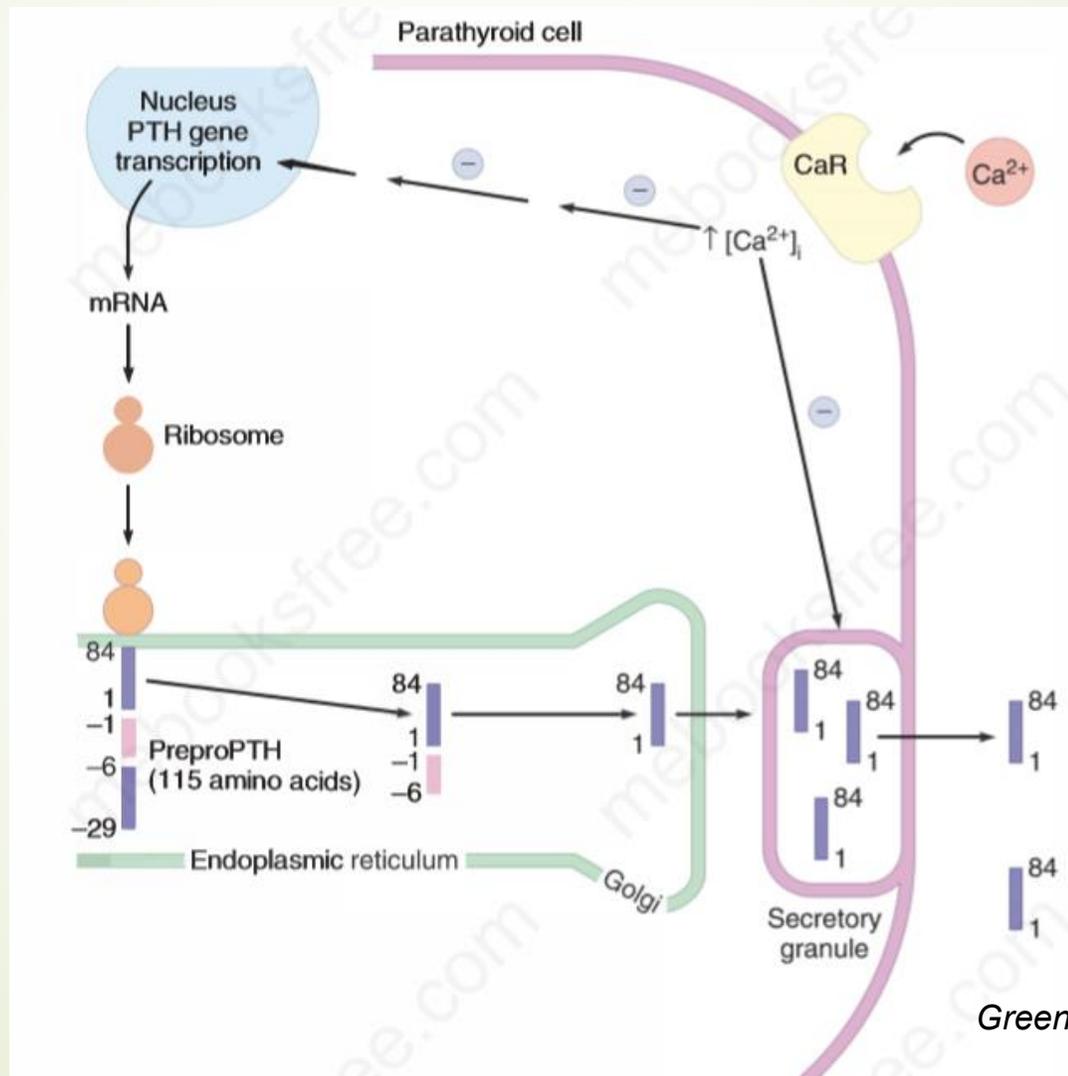




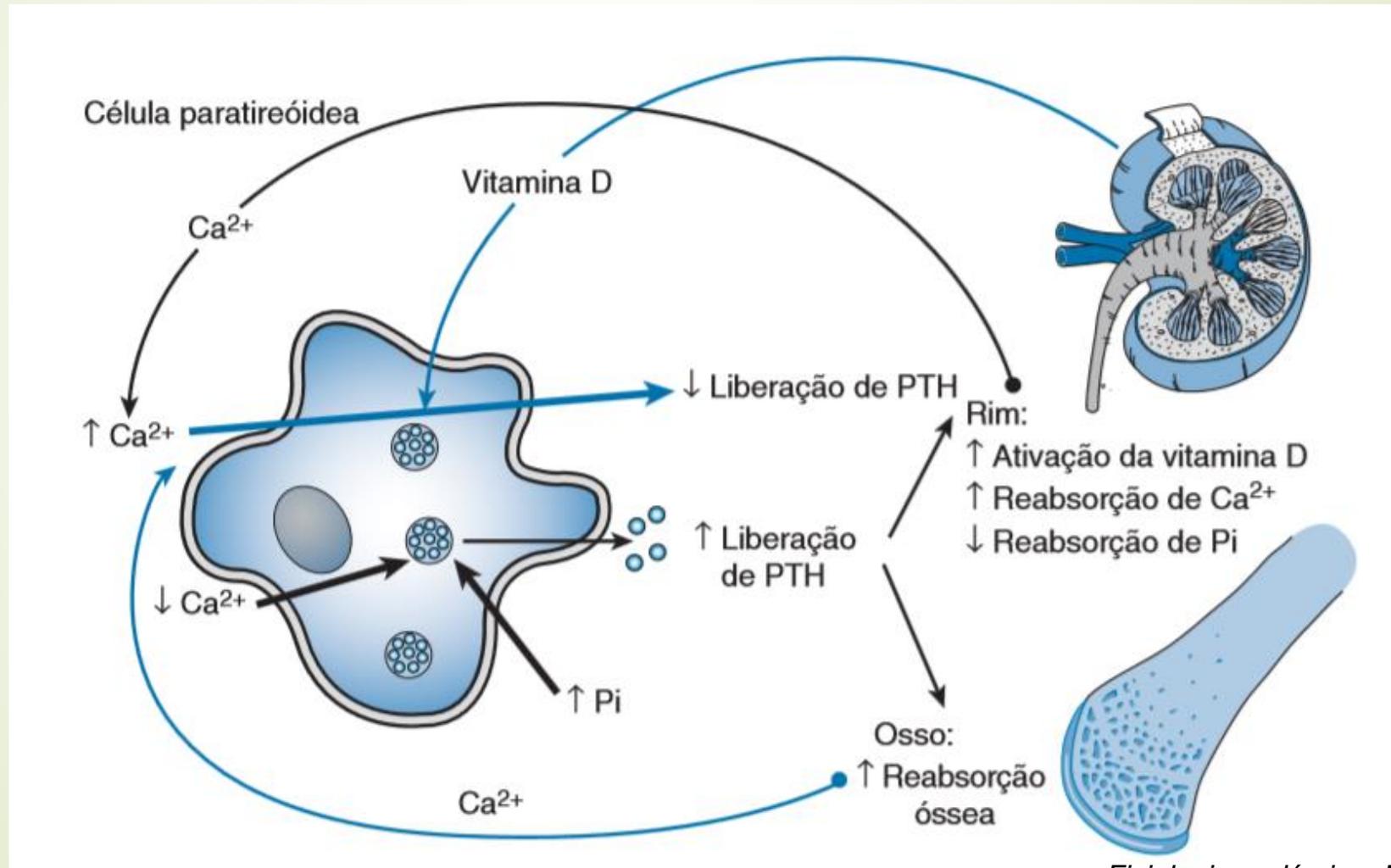
PTH

- Hormônio produzido nas paratireoides;
- Principal regulador circulante da homeostase do cálcio;
- Responsável pelo remodelamento ósseo;
- Essencial na excreção renal de fosfato;
- Responsável pela ativação da vitamina D (1,25-di-hidroxitamina D).

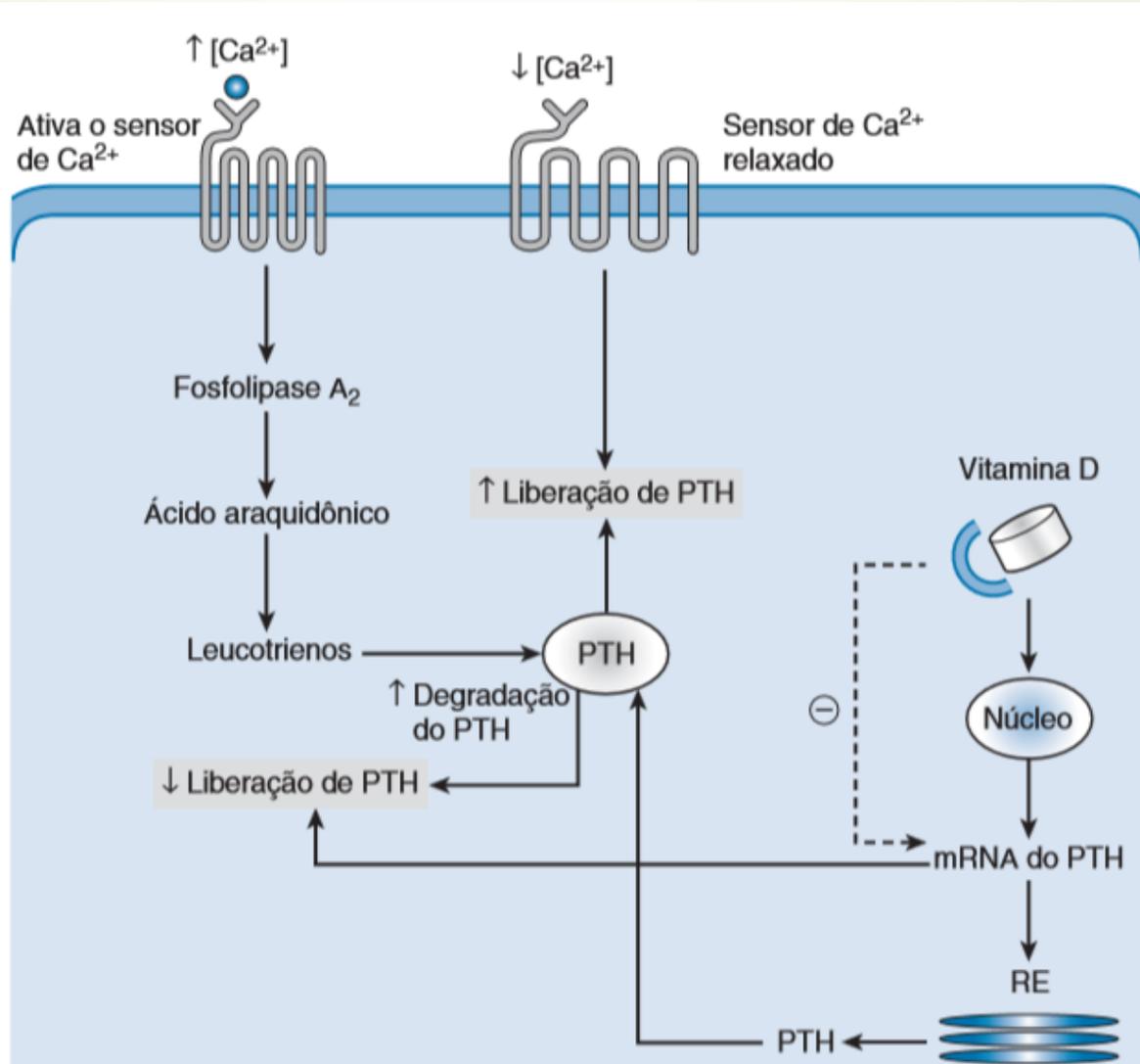
FORMAÇÃO DO PTH



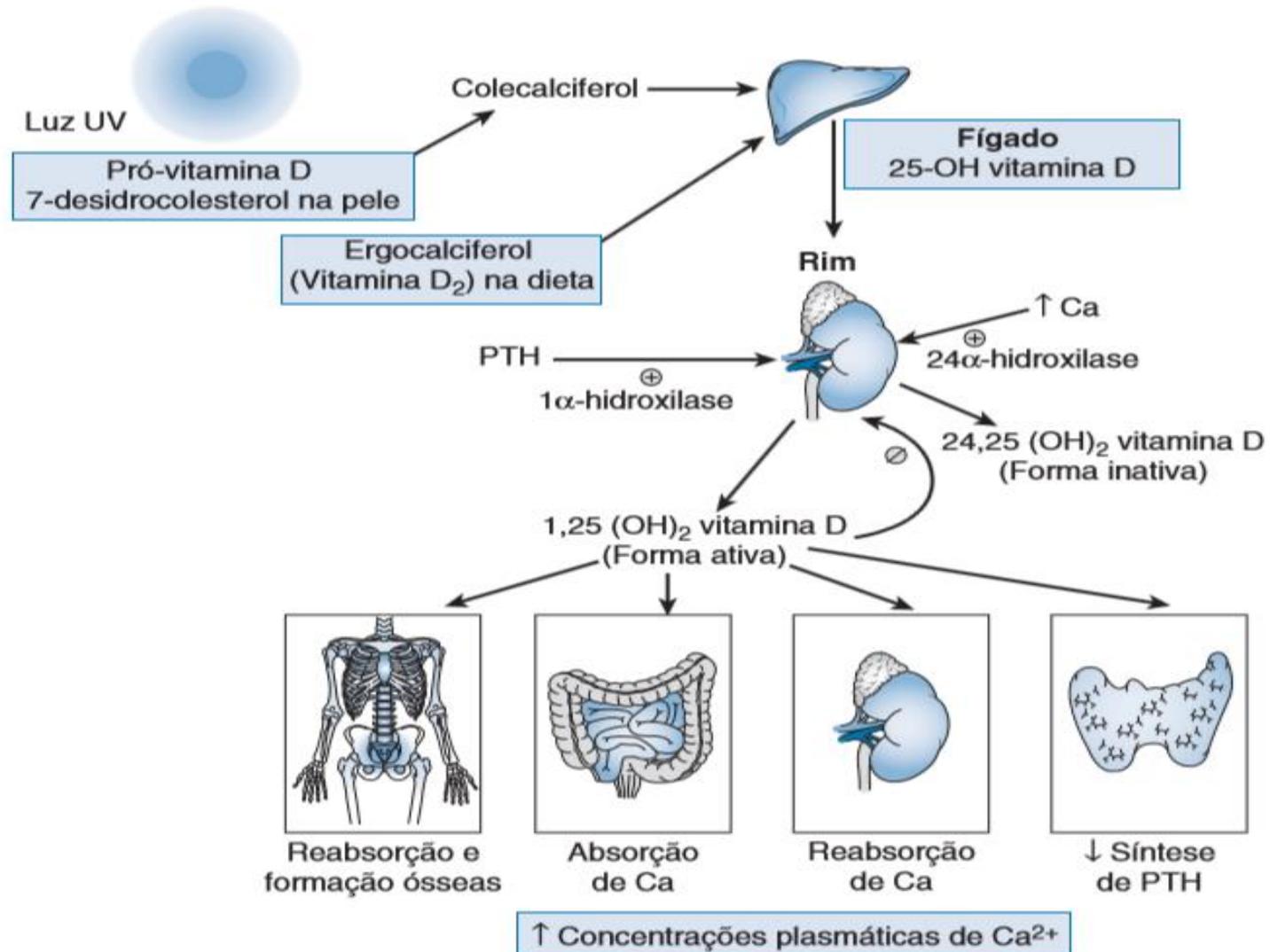
REGULAÇÃO DA LIBERAÇÃO DE PTH



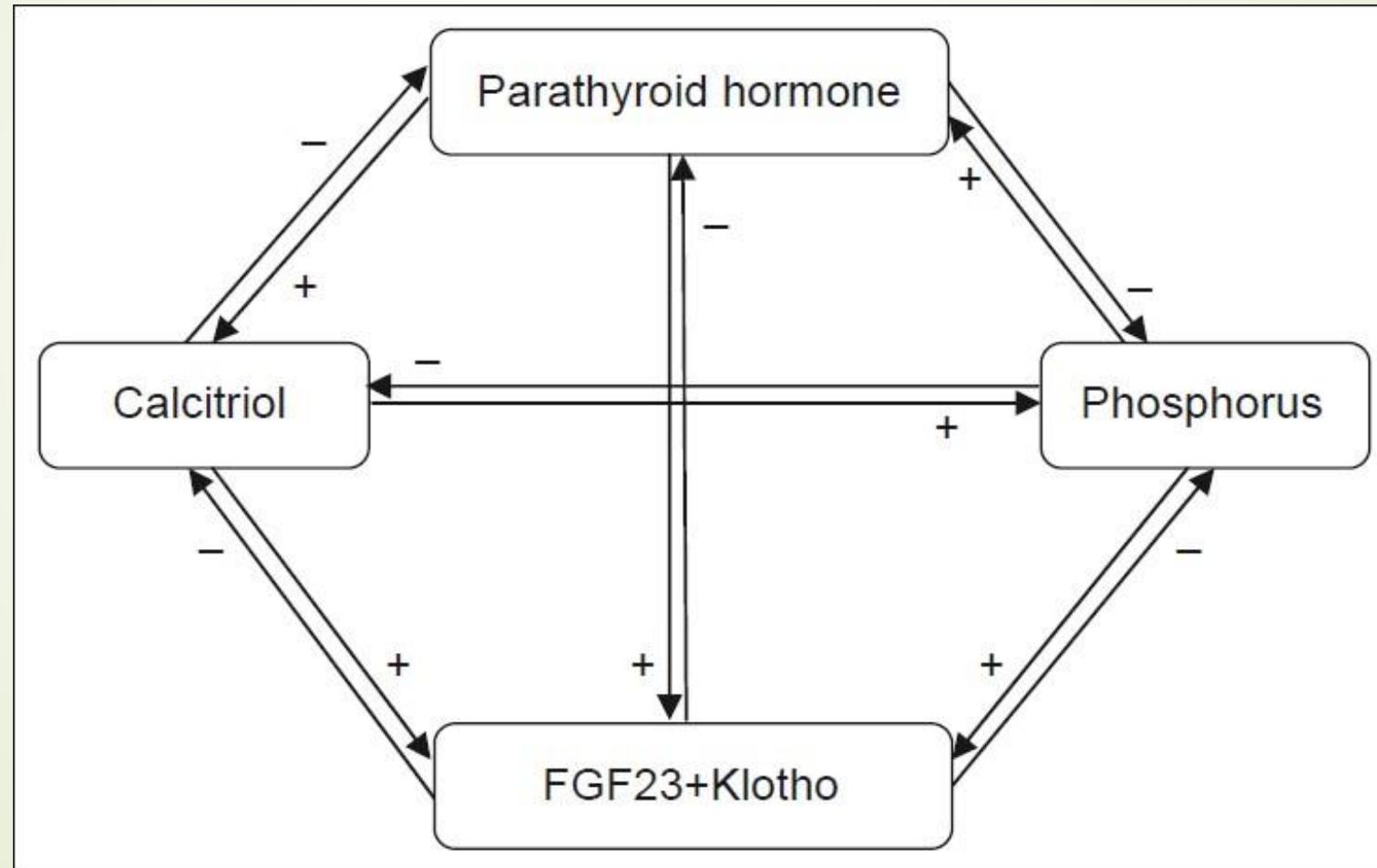
RECEPTOR SENSOR E LIBERAÇÃO DE PTH



PTH E VITAMINA D



REGULAÇÃO DO METABOLISMO DE FÓSFORO



EPIDEMIOLOGIA E CAUSAS

Nos EUA: aproximadamente 80.000 pacientes

75% pós-op (>6 meses)

Fatores de risco:
Experiência cirúrgica
Reoperação
Doença de Graves

25% condições clínicas

Autoimune: Isolada ou múltipla
(APS-1)
Genética: isolada ou parte de
doença complexa
Idiopática
Outras doenças

ETIOLOGIAS

Quadro 80.1 Etiologia do hipoparatiroidismo.

Produção insuficiente de PTH

- Distúrbios genéticos
 - Mutações no gene do pré-pró-PTH
 - Mutações ativadoras do gene do receptor sensor do cálcio
 - Síndrome de DiGeorge
 - Síndrome HDR
 - Síndrome de Kenny-Caffey
 - Síndrome de Sanjad-Sakati
 - Síndrome de Kearns-Sayre
 - Hipoparatiroidismo familiar ligado ao X
 - Hipoparatiroidismo familiar autossômico recessivo ou dominante
 - Hipoparatiroidismo por distúrbios mitocondriais

ETIOLOGIAS

- Iatrogênico
 - Cirurgia (tireoidectomia e paratireoidectomia)
 - Radioterapia
 - Terapia com ^{131}I
- Idiopático
- Autoimune
 - Isolado
 - Síndrome poliglandular autoimune
- Doenças infiltrativas/destrutivas
 - Hemocromatose
 - Talassemia
 - Doenças granulomatosas
 - Doença de Wilson
 - Amiloidose, sarcoidose

- Metástases
- Distúrbio na secreção do PTH
 - Hipomagnesemia e hipermagnesemia
- Neonatal
 - Secundário a hiperparatireoidismo materno
 - Secundário a hipercalcemia hipocalciúrica familiar (HHF) materna

Resistência à ação do PTH

- Pseudo-hipoparatireoidismo
- Hipomagnesemia
- Condrodisplasia letal de Blomstrand



ETIOLOGIA CIRÚRGICA

- Ocorre devido à remoção acidental ou inevitável das paratireoides e/ou em função de dano ao suprimento sanguíneo dessas glândulas;
- Em estudos observacionais, o hipoparatiroidismo transitório ocorreu em até 20% dos pacientes após cirurgia para câncer de tireoide e hipoparatiroidismo permanente em 0,8 a 3,0% dos pacientes após tireoidectomia total.



ETIOLOGIA CIRÚRGICA

No pós-operatório

Hipocalcemia: Primeiras 24 horas

Calcemia normaliza-se após 4 a 6 semanas de evolução (60-70%)

HPT crônico varia de 15 a 25%

ETIOLOGIA AUTOIMUNE

1) Síndrome Poliglandular autoimune (SPA) tipo I:

Ocorre mutação no gene AIRE (gene regulador auto-imune)

- Candidíase mucocutânea crônica;
- Hipoparatireoidismo (HPT)
- Doença de Addison.

ETIOLOGIA AUTOIMUNE

2) HPT adquirido:

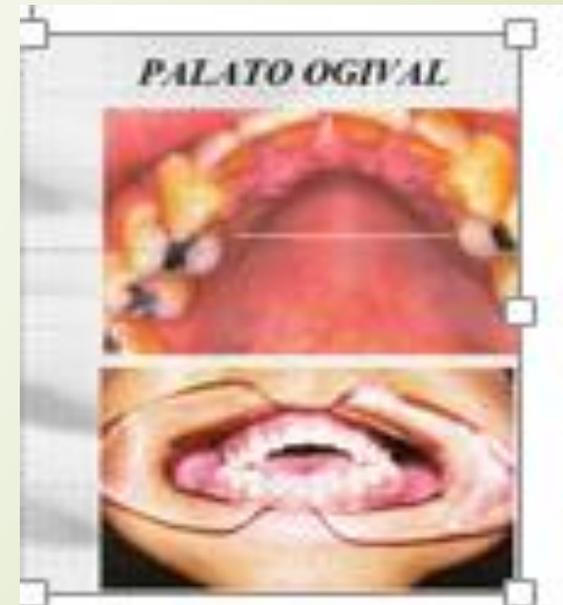
Presença de anticorpos contra o receptor sensor de cálcio (CaSR).

- Os anticorpos atuam estimulando o receptor criando um ambiente hipercalcêmico;
- Pode remitir espontaneamente.

ETIOLOGIA CONGÊNITA

1) Síndrome de DiGeorge (SDG):

- Afeta 1 a cada 4.000 a 5.000 nascimentos vivos;
- Defeito embriológico na formação da terceira, quarta e quinta bolsas branquiais, o que resulta na ausência de paratireoides.
- Cardiac defects
- Abnormal facies
- Thymic hypoplasia
- Cleft palate
- Hypocalcemia
- 22 q11 deletions



ETIOLOGIA CONGÊNITA



ETIOLOGIA CONGÊNITA

2) Síndrome de hipoparatiroidismo-retardo mental-dismorfismo (HRD)

Caracterizada por:

- HPT congênito por agenesia ou aplasia de paratireoide;
- Retardo mental;
- Manifestações dismórficas como microcefalia, microftalmia, anormalidades auriculares.

A síndrome HRD engloba duas síndromes: Kenny-Caffey e Sanjad-Sakati.

ETIOLOGIA CONGÊNITA

3) Hipoparatiroidismo isolado familiar (HIF):

- Maioria dos casos ocorre mutações heterozigotas no gene do receptor sensor de cálcio;
- Herança autossômica dominante;
- Sintomas de hipocalcemia podem surgir nos primeiros dias de vida.

CAUSAS DE RESISTÊNCIA A AÇÃO DO PTH:

PSEUDO-HIPOPARETIREOIDISMO (PHP)

Resistência dos órgãos-alvo à ação do PTH

Hipocalcemia

Hiperfosfatemia

Níveis elevados de PTH

CAUSAS DE RESISTÊNCIA A AÇÃO DO PTH:

PSEUDO-HIPOPARATIREOIDISMO (PHP)

Tipo 1a

Atividade reduzida da Gsa, a subunidade a da proteína G estimuladora, Gs, essencial para a ação celular do PTH;

Ocorre mutação no gene da proteína Gsa;

Gene mutante herdado da mãe;

Pode ocorrer resistência parcial a outros hormônios.

CAUSAS DE RESISTÊNCIA A AÇÃO DO PTH:

PSEUDO-HIPOPARATIREOIDISMO (PHP)

Tipo 1a

Osteodistrofia hereditária de Albright



Endocrinologia Clínica 6ª edição, 2016
VilarLúcio

CAUSAS DE RESISTÊNCIA A AÇÃO DO PTH:

PSEUDO-HIPOPATIREOIDISMO (PHP)

Tipo 1b

- Deficiência de Gsa restrita aos túbulos proximais renais;
- Gene mutante herdado da mãe;
- Pode ocorrer resistência parcial a outros hormônios.

Tipo 2

- Resposta fosfatúrica reduzida á administração de PTH;
- Possibilidade de defeito adquirido;
- Quadro clínico similar a deficiência de Vitamina D.

CAUSAS DE RESISTÊNCIA A AÇÃO DO PTH:

Condrodisplasia letal de Blomstrand

→ Síndrome autossômica recessiva associada a mutações de perda de função no gene que codifica o receptor de PTH/PTHrP;

Distúrbio raro e de letalidade precoce;

→ Ocorre maturação óssea avançada e manifesta-se com síndrome dismórfica grave.



HPT POR ALTERAÇÕES NOS NÍVEIS

DE Mg:



Mg: Alcoolismo, desnutrição, DM, fármacos, acidose metabólica e distúrbios renais



Mg: Uso de suplementos orais, mulheres em terapia com tocolíticos, ou uso de antiácidos e laxantes

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS:



Agudas

Irritabilidade neuromuscular:

Formigamento de dedos das mãos e pés, parestesia perioral, câimbras, laringoespasmos, broncoespasmos, arritmias cardíacas e convulsões;

Manifestações neuropsiquiátricas e neurocognitivas:

Letargia mental ("brain fog"), incapacidade de concentração, psicose e aumento da ansiedade

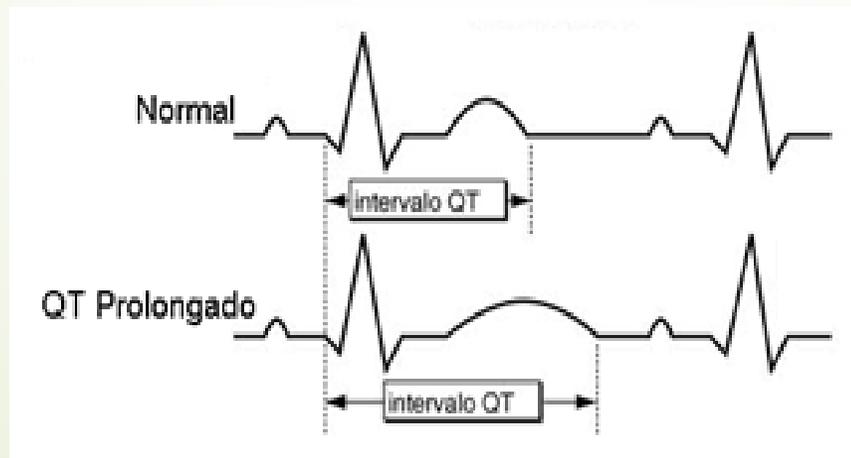
MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS:



Agudas

Manifestações cardiológicas:

Prolongamento do segmento ST e do intervalo QT ao eletrocardiograma, taquicardia, insuficiência cardíaca, e, o que é mais raro, fibrilação atrial ou ventricular.

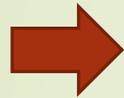


MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS:



Agudas

Sinais e Sintomas:



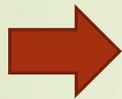
Chvostek



Trousseau

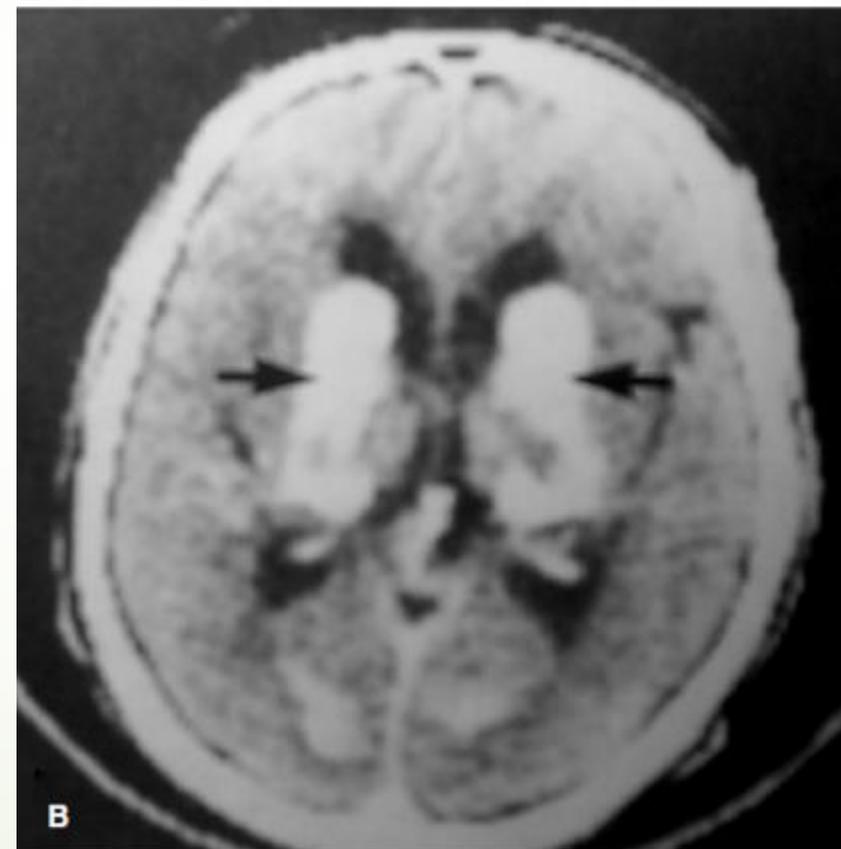


MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS:



- Distúrbios extrapiramidais:
- Ocorrem devido calcificações dos gânglios da base;
 - Pacientes podem desenvolver Parkinsonismo ou demência.

Crônicas



MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS:



Crônicas

Ocular:

Catarata subcapsular posterior

Papiledema

Dentes:

Hipoplasia do esmalte dentário, raízes curtas, falta ou atraso na erupção dentária e predisposição a cáries



MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS:

Crônicas

➔ Esquelética:

Aumento da densidade mineral óssea, devido redução do remodelamento ósseo;

Em relação as fraturas: Um aumento nas fraturas vertebrais morfométricas em mulheres na menopausa com hipoparatiroidismo;

Estudos maiores não mostraram uma diferença na taxa de fratura global entre pacientes com hipoparatiroidismo e controles.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS:

Crônicas

➔ Ectodérmicas:

Pele seca, inchada e grossa;

Cabelos grossos, quebradiços e esparsos com alopecia irregular

Unhas quebradiças



MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS:

Crônicas

Rim:



Ocorre nefrocalcinose e nefrolitíase;
Função renal geralmente preservada.

QUALIDADE DE VIDA

REDUZIDA

DIAGNÓSTICO CLÍNICO:

ANAMNESE + EXAME FÍSICO

Table 2. Evaluation of Hypoparathyroidism

Family history: History of hypoparathyroidism or other endocrine deficiency disease

Personal history: Previous anterior neck surgery, other endocrine disease

Physical examination

Ectopic calcifications (eg, eyes)

Signs of previous neck surgery

Chvostek's or Trousseau's sign

Nail beds for fungal infection

Mucosal candidiasis

Range of joint motion

Skin for vitiligo

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL:

Table 1. Diagnosis and Evaluation of Hypoparathyroidism

Hypocalcemia (albumin-adjusted) confirmed on at least two occasions separated by at least 2 weeks.
PTH concentration, by second- or third-generation immunoassay, that is undetectable or inappropriately low (ie, <20 pg/mL) in the presence of hypocalcemia on at least two occasions.
Phosphate levels in the upper normal or frankly elevated range (helpful but not mandatory).
After neck surgery, chronic hypoparathyroidism is established only after 6 months.

~~Cálcio sérico com frequência entre 6 e 7 mg/dl (valores de referência [VR] de 8,6 a 10,3~~ Concentrações de cálcio ionizado < 1 mmol/l (VR de 1,11 a 1,40)

Concentração de fósforo entre 6 e 9 mg/dl (VR de 2,7 a 4,5).

Cálcio sérico corrigido = cálcio sérico encontrado + $[0,8 \times (4 - \text{albumina sérica encontrada})]$

OUTROS EXAMES:

Dosagem sérica de : Mg, 25(OH)D e 1,25 (OH)2D

Ur e Cr

Urina de 24 horas: RFG e excreção de cálcio e perfil bioquímico de litíase renal

Estudo genético

AValiação POR IMAGEM:

Radiografia de crânio (para calcificação de gânglios basais e outras calcificações)

USG de abdome para rastreamento de cálculo renal ou nefrocalcinose

Densitometria para avaliação da DMO

Biópsia óssea

Manejo na fase aguda:

➔ Precipitado por:

- Cirurgia cervical anterior;
- Alterações não previstas na necessidade de reposição de cálcio e Vit D;
- Falta de adesão ao tratamento.

Tratamento:



Quadros agudos, graves ou até assintomáticos se:
Ca sérico corrigido ≤ 7.5 mg/dL (1.9 mmol/L)

Manejo na fase aguda:

→ Reposição venosa:

Fase aguda:

Gluconato de Ca(10%): 1 a 2 amp (90 a 180mg de ca elementar) IV em 50 ml SG5% em 10 a 20 minutos;

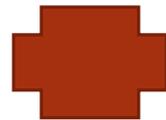
Fase manutenção:

Gluconato de Ca (10%): 5 ampolas em 450ml de SG5% - (0,5 a 1,5mg/kg/h) por um período de 8 a 10 horas.

Manejo na fase aguda:

→ Reposição oral:

Calcitriol: 0,5mcg, 2 x ao dia



Cálcio elementar: 1 a 4 g por dia

FASE CRÔNICA:

Objetivos:

- ➔ Prevenir sinais e sintomas de hipocalcemia;
Manter calcemia no limite inferior da normalidade
- ➔ (até 0,5mg/dl abaixo do VR);
Produto CaxP <55mg²/dL²;
- ➔ Evitar hipercalcemia ou hipercalciúria;
- ➔ Evitar calcificações renais ou quaisquer outras calcificações extra-esqueléticas.
- ➔
- ➔

FASE CRÔNICA:

Manejo Convencional:

Table 3. Conventional Management of Chronic Hypoparathyroidism

Dietary calcium and oral calcium supplements

Active vitamin D or analogs

Magnesium

Thiazide diuretics when necessary to help manage hypercalciuria and low salt diet

Phosphate binders and low phosphate diet, if necessary to control hyperphosphatemia

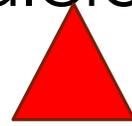
FASE CRÔNICA:

Manejo
Convencional:
Suplementação de
cálcio:

Carbonato de Cálcio

Principal
forma de
tratamento

40% de Ca elementar



Citrato de Cálcio

Forma de escolha nas
seguintes situações:

Acloridria

Uso concomitante de IBPs
Constipação crônica com
uso de carbonato de Ca

20% de Ca elementar

FASE CRÔNICA:

Manejo Convencional: Vitamina D ativa e parenteral

Importância:

Ajuda a reduzir a suplementação de Ca nos pacientes usuários.

Oral:

1,25-dihidroxitamina D (calcitriol) ou análogos (alfacalcidol e dihidrotaquisterol)

Dose diária: 0,25 a 2 mcg

Parenteral:

Vit D2: Ergocalciferol ou VitD3: Colecalciferol

FASE CRÔNICA:

Monitoramento:

➔ Anual/ semestral ou mais frequente se indicado:

Dosagens séricas de cálcio, fósforo e magnésio

Creatinina (RFG)

Urina de 24 horas: cálcio

Se indicado clinicamente:

Imagens dos rins e cérebro

➔
DMO

Exame oftalmológico

FASE CRÔNICA

Considerações

- Manejo com Ca + Vit D pode ser errático e sujeito a grandes variações nos índices séricos e sintomas;
- Para o controle adequado podem ser necessários doses elevadas de Ca e Vit D;
- A tentativa de se diminuir a dose de Ca e Vit D pode levar ao controle inadequado.

PARATORMÔNIO

Hipoparatiroidismo era a única deficiência hormonal onde não se utilizava o hormônio faltante.

Em 2015 o rhPTH (1-84) foi aprovado pelo FDA

PARATORMÔNIO

Indicações do PTHrh(1-84)

- Controle inadequado da calcemia;
- Necessidade de doses:

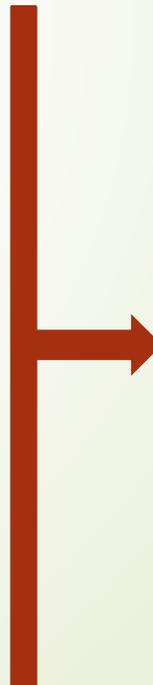
> que 2,5g/dia de Ca elementar

Ou

>1,5mcg de calcitriol

Ou

> 3mcg de alfacalcidol



Para se atingir os níveis mínimos de calcemia.

PARATORMÔNIO

Indicações do rhPTH (1-84)

- Hipercalciúria, litíase renal ou risco, nefrocalcinose, diminuição do RFG (<60ml/min);
- - Hiperfosfatemia e/ou produto $CaxP > 55 \text{mg}^2/\text{dL}^2$;
- Alteração gastrointestinal relacionada a má absorção;
- Diminuição da qualidade de vida;
- Levar em consideração o custo da medicação.

PARATORMÔNIO

Tratamento

Dose inicial: 50mcg, 1x ao dia, SC, aplicado na região de coxa

➤ A dose da Vit D deve ser reduzida em 50% concomitante ao início do PTHrh;

Objetivo do tratamento:

- Minimizar ou eliminar o uso da Vit D;
- Reduzir a suplementação de Ca para 500mg/dia.

PARATORMÔNIO

Preocupação com a segurança

Osteossarcoma (Black box):

- Em ratos;
- Não se observou com a teriparatida (aprovada em 2002);
- Exposição em humanos em todo o mundo: >1,5milhões.

Não há limite de tempo para o uso.



OBRIGADA!

Dra. Eduarda Mendes Saraiva

