

# O Caso do Osso Faminto (*Hungry Bone Syndrome*): caso clínico

## *The Hungry Bone Syndrome: a clinical case report*

Francisco Araújo\*, Joaquim Garcia e Costa\*\*, José Luis Ducla Soares\*\*\*

### Resumo

A hipocalcemia transitória pós-tireoidectomia é uma situação relativamente frequente, na maior parte das vezes relacionada com a ablação cirúrgica das paratiroideias. Sabe-se, contudo, que o hipertiroidismo pré tireoidectomia pode contribuir para este processo. Mais raras, são as hipocalcemias persistentes ou definitivas, como a evidenciada no caso que descrevemos, em grande medida provocada por uma entidade clínica conhecida como Hungry Bone Syndrome. Esta depende do hipoparatiroidismo pós-cirurgia ou, mais raramente, da reversão de osteodistrofia relacionada com o hipertiroidismo prévio.

Palavras chave: Hipocalcemia, Hungry Bone Syndrome, Hipertiroidismo.

### Abstract

*Transient post thyroidectomy hypocalcaemia is a relatively frequent feature, most of the times related to a surgical lesion of the parathyroid glands. Prior hyperthyroidism is also a risk factor for transient hypocalcaemia. Long term or definitive hypocalcaemia, as found in the clinical case we present, is a much rarer condition, is dependent on hypoparathyroidism or in a few cases with osteodystrophy reversal induced by prior hyperthyroidism.*

*Key words: Hypocalcaemia, hungry bone syndrome, hyperthyroidism.*

### Caso clínico

Um homem de 30 anos foi submetido a tireoidectomia total após um quadro de cerca de 4 meses de evolução de hipertiroidismo, clínica e analiticamente sugestivos de Doença de Graves e citologia aspirativa compatível com carcinoma papilar.

Em Agosto de 1999, o quadro iniciara-se com hipersudorese, palpitações, ansiedade e insónias, tornando-se evidente, cerca de 2 meses mais tarde, exoftalmia e bócio sem queixas de compressão local. Não existiam outros sinais ou sintomas sugestivos de hipertiroidismo. Os antecedentes pessoais e familiares eram irrelevantes.

Do perfil analítico global cerca de um mês antes da cirurgia salientam-se valores de cálcio, fósforo e hormona paratiroideia normais. O doseamento de fosfatase alcalina total era cerca do dobro dos valores de referência, com os restantes parâmetros de função

hepática sem alterações. Verificava-se hipertiroidismo (*Quadro I*).

A cirurgia terá decorrido sem incidentes, não constando do relatório da alta a ocorrência de hipocalcemia durante o internamento. Foram isoladas e reimplantadas duas glândulas paratiroideias. A medicação após a alta constou de carbonato de cálcio 1,5 g/dia, calcitriol 0,25 µg/dia, levotiroxina 0,1 mg/dia.

Cerca de um mês mais tarde foi reobservado pelo médico assistente; assintomático, sem evidência de tetania latente e portador de análises que revelavam hipocalcemia gravíssima: cálcio total 1,12 mmol/L (normal 2,15-2,55), fósforo 8,13 mg/dL (2,70-4,50), magnésio 1,40 mg/dL (1,50-2,60). Interpretadas como possível erro laboratorial, foi solicitada nova avaliação analítica com urgência, que o doente contudo não realizou.

Decorrido um mês, surgiram parestesias periorbitais e nas extremidades, não valorizadas pelo paciente, que mantinha vida quotidiana habitual. O quadro clínico evoluiu, cumpridos três meses após a cirurgia, com o aparecimento de fasciculações nos músculos da parede abdominal, com extensão a outros territórios nos dias seguintes.

No dia de 6 de Março de 2000, é internado após episódio de síncope. À entrada estava hemodinamicamente estável. Existiam sinais de tetania latente

\*Assistente Hospitalar de Medicina Interna

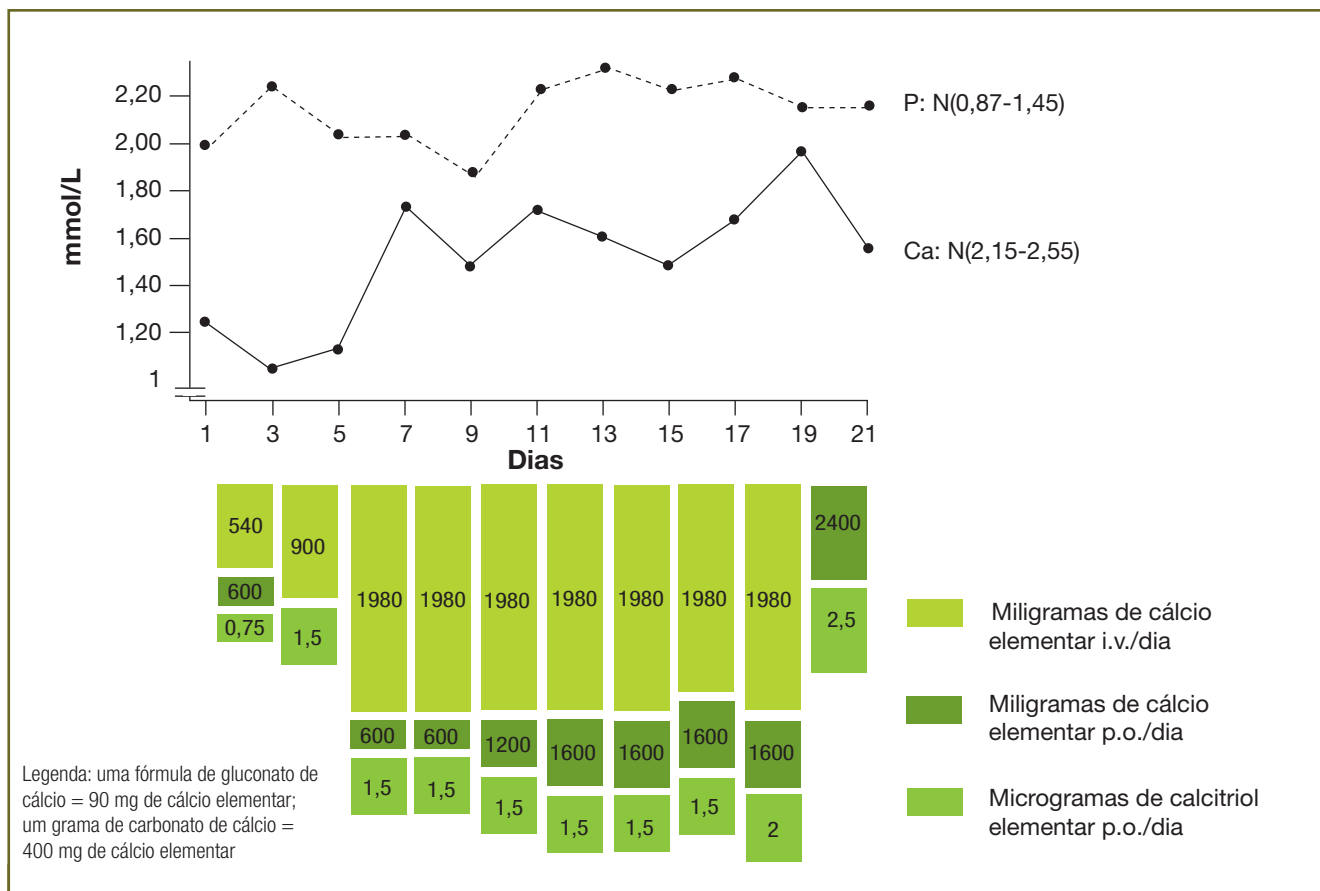
\*\*Assistente Hospitalar de Endocrinologia

\*\*\*Professor Auxiliar de Medicina, Chefe de Serviço de Medicina Interna

Hospital de Santa Maria, Lisboa

Recebido para publicação a 11.12.03

Aceite para publicação a 01.08.06



Evolução da calcémia e fosfatémia durante o internamento.

FIG. 1

(Chvostek e Trosseau). O exame neurológico era normal. Encontrava-se em ritmo sinusal, mas com marcadas alterações da repolarização ventricular e prolongamento do intervalo QT compatíveis com alteração electrolítica. Analiticamente (*Quadro II*), salientava-se hipocalcemia grave, hiperfosfatemia e rabdomiólise.

Face à gravidade da situação, iniciou terapêutica com gluconato de cálcio iv e calcitriol. Nos primeiros cinco dias de internamento, apesar da terapêutica nas doses recomendadas para as situações de hipocalcemia grave, os níveis de cálcio sérico mantiveram-se a níveis extremamente baixos. Contudo, os sinais de tetania latente desapareceram logo às 48 horas de terapêutica.

Optou-se, então, por iniciar terapêutica com doses muito superiores às referenciadas na literatura para este tipo de situações.<sup>1-4</sup> Analisando a *Fig. 1*, podemos verificar que durante parte significativa do

QUADRO I

Análises Pré-cirurgia 4 Dez. 99

|  |                        |                    |
|--|------------------------|--------------------|
| Hemograma e função renal sem alterações    |                        |                    |
| Na, K, Cl, Ca (2,53 mmol/L), P, Mg normais |                        |                    |
| AST normal                                 | ALT normal             | Billirr. T. normal |
| γGT normal                                 | F. Alc. 173 U/L (N<90) |                    |
| Electroforese das proteínas normal         |                        |                    |
| T4 Total                                   | 33,7 µg/dl             | (N 4,50-10,9)      |
| T3 Total                                   | 10,6 µg/ml             | (N 0,60-1,85)      |
| ft3  | 21,7 pg/ml             | (N 2,30-4,20)      |
| ft4  | 8,97 ng/dl             | (N 0,89-1,80)      |
| TSH  | 0,01 µU/ml             | (N 0,35-5,50)      |
| PTH  | 22,2 pg/mL             | (N 12-72)          |
| Ac. Anti-tiroideus (TPO)                   | 2704 UI/mL             | (N < 35)           |
| Ac. Anti-tiroideus (anti-TG)               | 103 UI/mL              | (N < 100)          |
| Ac. Anti-receptores TSH (TRAB)             | 72 U/L                 | (N < 10)           |
| ANAs negativo                              |                        |                    |

## QUADRO II

## Análises na admissão ao serviço de urgência (6 de Março 2000)

|                             |               |                      |            |
|-----------------------------|---------------|----------------------|------------|
| Hemograma sem alterações    |               |                      |            |
| Glic 95 mg/dL               |               |                      |            |
| Creatinina 0,9 mg/dL        | (N< 1,2)      | Ureia 22 ng/dL       | (VR 35-45) |
| K 3,5 mmol/L                | (VR 3,5-5)    | Na 141 mmol/L        | (135-145)  |
| AST 34 U/L                  | (N<37)        | ALT 17 U/L           | (N<41)     |
| Bil.T. 0,96 mg/dL           | (N<1)         |                      |            |
| F.Alc. 139 U/L              | (N<40-129)    | γGT 29 U/L           | (N 8-61)   |
| CK 3334 U/L                 | (N 38-174)    | CK-MB 5,9 U/L        | (N<3)      |
| Mioglobina 192 U/L          | (N<30)        | Troponina i 0,12 U/L | (N< 0,01)  |
| Cálcio Total 1,25 mmol/L    | (N 2,15-2,55) |                      |            |
| Cálcio ionizado 0,59 mmol/L | (N 1,13-1,32) |                      |            |
| P 2,0 mmol/L                | (N 0,87-1,45) |                      |            |
| Mg 0,93 mmol/L              | (N 0,70-1,05) |                      |            |

internamento foram administradas doses de cálcio pouco usuais, fazendo uma média de 22 fórmulas de gluconato de cálcio iv/dia (1 fórmula são 80 mg de cálcio elementar, correspondendo 22 fórmulas a 1980 mg de cálcio elementar/dia!) e suplementos orais (de carbonato de cálcio, calcitriol e levotiroxina). Verificou-se, ainda, tendência para hipomagnesiemia, facilmente corrigida com sulfato de magnésio iv.

Verificava-se hipotireoidismo e hipoparatiroidismo.

O trânsito intestinal era normal, assim como a calciúria. Os marcadores de reabsorção óssea (Desoxipiridinolina e Telopéptido N) e de osteossíntese (Fosfatase Alcalina Total e Óssea e Osteocalcina) estavam aumentados, traduzindo um aumento no metabolismo ósseo. A osteodensitometria (Fig. 2) mostrou osteopenia.

Foram necessárias 3 semanas de terapêutica agressiva para que os níveis de cálcio e fósforo se aproximassem do normal. Os níveis de terapêutica utilizados foram várias vezes superiores aos recomendados

na literatura.<sup>1-4</sup> Teve alta medicado com: carbonato de cálcio 14 gr. dia p.o., calcitriol 2,5 µg/dia, sulfato de magnésio, hidróxido de alumínio 3 c. /dia e levotiroxina 0,2 mg/dia.

Na evolução do caso, há a realçar as melhorias evidenciadas na osteodensitometria realizada em ambulatório, com excelente recuperação da massa óssea em apenas dois meses (o equivalente a 6 % de recuperação a nível de L1-L4 e de 11% a nível do fémur).

## Introdução

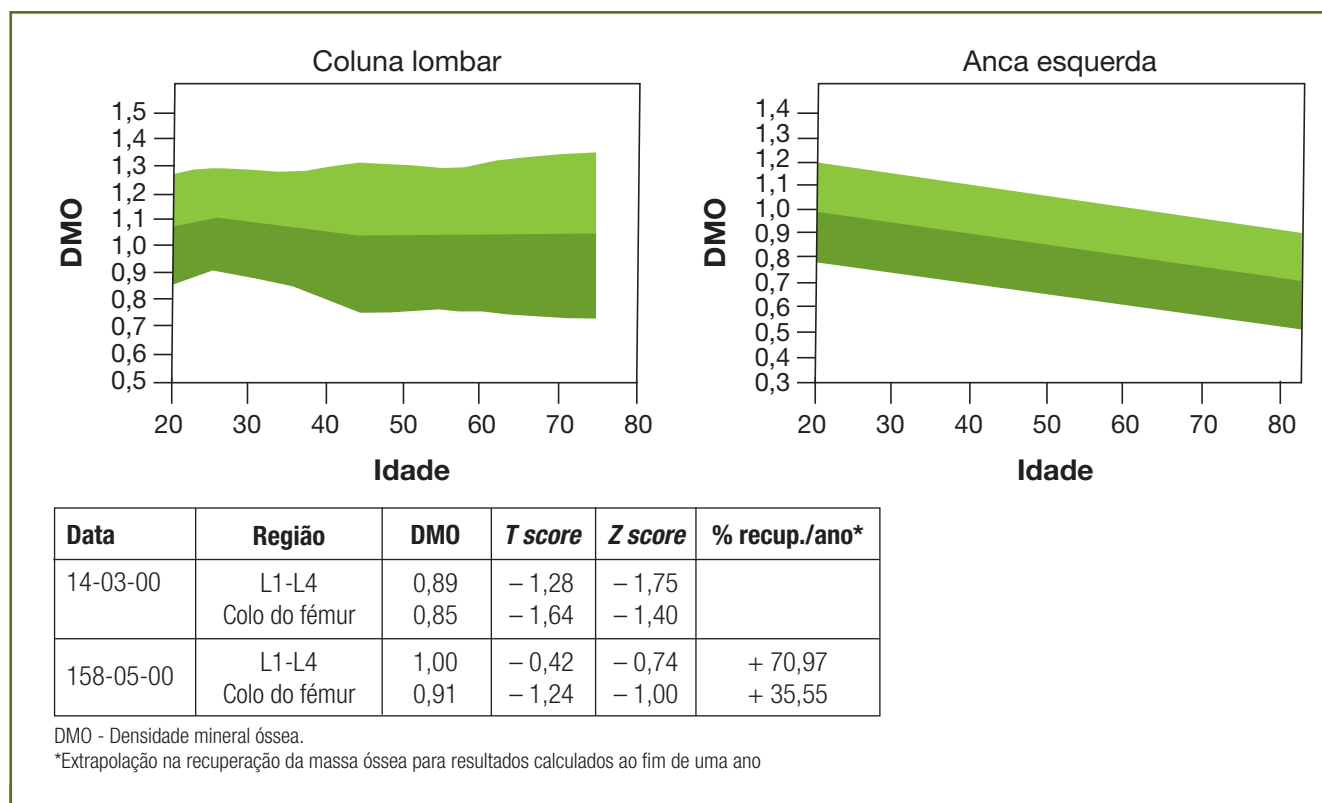
O caso clínico descrito corresponde a um caso de hipocalcemia após tireoidectomia que subsiste após as medidas de correção iniciais, traduzindo um hipoparatiroidismo grave após lesão cirúrgica das paratiroides. A complexidade do caso e algumas particularidades na história

clínica, permitem rever alguma da fisiopatologia do tecido ósseo e evocar algumas entidades clínicas como o *Hungy Bone Syndrome*, que passamos a discutir.

## QUADRO III

## Metabolismo fosfo-cálcico e marcadores metabolismo ósseo

|                          | 3º Dia | 7º Dia | 28º Dia | Valores de referência |
|--------------------------|--------|--------|---------|-----------------------|
| ft4                      | 0,63   | 0,85   | 1,2     | 0,89-1,8 ng/dL        |
| T4                       | 4,8    |        |         | 4,5-10,9 µg/dL        |
| ft3                      | 0,38   |        |         | 2,0-4,20 pg/mL        |
| T3                       | 0,58   |        |         | 0,6-1,95 ng/mL        |
| TSH                      |        | 27,3   | 6       | 0,35-5,5 µU/mL        |
| PTH                      | 1,8    |        | <1      | 12-72 pg/mL           |
| Calcitonina              | 43,6   |        |         | <50 pg/mL             |
| Ca Urina/24H             | 1,2    | 8,1    | 6       | 1,3-7,5 mmol/D        |
| P Urina/24H              | 5,4    | 10,4   | 33,9    | 13,9-42 mmol/D        |
| Fosfatase Alcalina Total |        | 131    |         | 30-90 U/L             |
| Fosfatase Alcalina Óssea |        | 86,7   |         | 15-41,3 U/L           |
| Osteocalcina             |        | 28,4   |         | 2-7 ng/mL             |
| Desoxipiridinolina       |        | 8,4    |         | 2,3-5,4 nmol          |
| Telopéptido N Urina/24H  |        | 286,6  |         | 5-50 nmol BCE         |



Osteodensitometria (coluna lombar e anca esquerda)

FIG. 2

## Discussão

Já no século XIX se sabia que doentes com hipertiroidismo arrastado tinham com mais frequência fracturas ósseas, e a primeira descrição de tetania após tiroidectomia, por Wolfer, data de 1879.<sup>5</sup> Em meados do século XX (1953), Follis caracteriza as lesões histológicas existentes no processo de tireotoxicose. O aspecto histopatológico mais frequente é o de osteíte fibrosa, em que se destaca um aumento no número de osteoclastos. Mais raramente, surgem osteomalácia ou osteoporose.<sup>6</sup>

A ocorrência de hipocalcemia precoce, transitória, após tiroidectomia (*Quadro IV*), é relativamente frequente (0-46% casos), sendo mais rara (0 a 2,94%) a presença de hipocalcemia permanente, definida como aquela que persiste por mais de 6 meses.<sup>7-13</sup>

Têm sido propostos vários mecanismos para a hipocalcemia pós tiroidectomia: lesão cirúrgica das paratiroideias, hipoparati-

roidismo reaccional à hipercalcemia que, por vezes, existe na tireotoxicose, a presença de uma reversão de osteodistrofia (*Hungry Bone Syndrome*). Parece estar afastada a hipótese da calcitonina ter algum papel neste capítulo.<sup>8,13</sup>

Foram identificados os seguintes factores de risco

## QUADRO IV

### Hipocalcemia pós tiroidectomia

| Autor                   | Ano  | Nº doentes | Transitória | Permanente |
|-------------------------|------|------------|-------------|------------|
| Buckwalter <sup>7</sup> | 1955 | 600        | 0 %         | 3 %        |
| Murley <sup>8</sup>     | 1961 | 332        | 0,9 %       | 1,6 %      |
| Michie <sup>9</sup>     | 1971 | 266        | 17,6 %      | 0,75 %     |
| McIntosh <sup>10</sup>  | 1976 | 221        | 1,4 %       | 0 %        |
| Sugrue <sup>11</sup>    | 1981 | 306        | 1,96 %      | 2,94 %     |
| Ramus <sup>12</sup>     | 1984 | 81         | 10 %        | 1,2 %      |
| See <sup>13</sup>       | 1997 | 63         | 46 %        | 0 %        |

**QUADRO V****Factores de risco para hipocalcemia pós tireoidectomia**

Duração do hipertiroidismo  
 Cirurgia em estado de tireotoxicose  
 ↑ Fosfatase Alcalina pré-cirurgia  
 Hiperparatiroidismo pré-cirurgia  
 Deficit relativo de Vitamina D  
 Gravidade do hipertiroidismo  
 Tireoidectomia total > subtotal  
 Hipocalcemia pré-cirurgia  
 Idade jovem  
 Insuficiência renal

**QUADRO VI****Causas contribuintes para a hipocalcemia no caso descrito**

Hipoparatiroidismo pós-cirurgia  
 Osso faminto / Hungry bone syndrome  
     Hipertiroidismo pré-tireoidectomia  
     Terapêutica insuficiente pós-cirurgia  
 Hipotiroidismo pós cirurgia  
 Rabdomiólise  
 Hipomagnesiemia  
 Hiperfosfatemia

de hipocalcemia pós-tireoidectomia.<sup>9-15</sup> (*Quadro V*).

No nosso doente sabemos que o quadro de hipertiroidismo terá durado pelo menos quatro meses, não se sabendo até que ponto é que a tireotoxicose estaria controlada na altura da cirurgia. Os níveis de fosfatase alcalina eram cerca de duas vezes o normal antes da cirurgia, tendo-se mantido elevados ainda durante 4 meses após o internamento, o que reflecte um aumento moderado do metabolismo ósseo.<sup>14</sup>

Já Mitchie, em 1973, encarava a fosfatase alcalina como marcador do grau de osteodistrofia provocada pela tireotoxicose e sugeria que estes doentes poderiam ser candidatos a fazer suplementos de cálcio antes da cirurgia de modo a diminuir o risco de hipocalcemia pós-tireoidectomia.<sup>9</sup>

A génese da hipocalcemia, a sua gravidade e a refractoriedade à sua correcção parecem ser, neste caso em particular, multifactorial (*Quadro VI*).

No caso actual, os doseamentos de hormona paratiroideia (PTH) (recorde-se, normais antes da operação) confirmaram um hipoparatiroidismo grave após a cirurgia. A explicação óbvia, é de que as paratiroideias isoladas e implantadas não terão sido viáveis.

É relativamente conhecida a ocorrência de hipocalcemia grave após cirurgia às glândulas paratiroideias e a sua relação com um processo de reversão de osteodistrofia — *Hungry Bone Syndrome*.<sup>14,18,19</sup> A definição clássica, de Albright,<sup>19</sup> ainda hoje é aceite; "síndrome com hipocalcemia e hipofosfatemia persistentes, cursando frequentemente com tetania, após cirurgia às paratiroideias, devido a extensa remineralização óssea".

Também em doentes tireoidectomizados, com PTH normal no pós operatório, pode ocorrer hipocalcemia relacionável com remineralização óssea.<sup>16-22</sup> See, num elegante estudo,<sup>13</sup> relata que em 63 doentes submetidos a tireoidectomia total (51 por tireotoxicose, 12 por bócio não tireotóxico), a incidência de hipocalcemia foi superior no grupo de doentes com tireotoxicose (27 em 51) do que no grupo não tireotóxico (2 em 12). Em todos os doentes os níveis de PTH pós-operatórios eram normais, o que significa que o hipoparatiroidismo não é o único mecanismo responsável pela hipocalcemia.

No nosso caso, a fosfatase alcalina elevada aponta para a existência de um aumento do metabolismo ósseo antes da cirurgia. A dificuldade na correcção da hipocalcemia e a ausência de perdas de cálcio, urinárias ou gastrintestinais eram, por si só, fortemente indicativas de estarem relacionadas com uma avidéz do tecido ósseo para o cálcio, ideia corroborada pela constatação de marcadores do metabolismo ósseo aumentados e pela osteopenia observada na densitometria óssea. O grau de remineralização óssea conseguido foi traduzido pela recuperação da massa óssea em exame posterior e por descida lenta, mas progressiva, dos níveis de fosfatase alcalina (*Fig. 2*).

A interpretação de osteodensitometrias ao fim de 2 meses é passível de controvérsia. Os dados obtidos não podem contudo ser desprezados e os resultados estão acima do limiar de erro de medição desta tecnologia, não podendo ser atribuídos a erro de técnica. Seria contudo desejável a repetição deste exame ao fim de um ano, permitindo avaliar com maior segurança a real progressão da massa óssea.

A osteodistrofia foi devida ao hipertiroidismo prévio à tireoidectomia e ao balanço negativo de cálcio

existente desde a cirurgia até à data de internamento (pelo hipoparatiroidismo e pela terapêutica insuficiente).

A hiperfosfatemia devida à rabdomiólise e ao hipoparatiroidismo terá contribuído para a menor produção de vit D e menor absorção de cálcio, perpetuando a hipocalcemia. Por outro lado, a hipomagnesiemia e o hipotiroidismo contribuíram para a resistência à correcção do equilíbrio hidro-electrolítico.

### Conclusão

O caso aqui apresentado é paradigmático da génese multifactorial da hipocalcemia e é invulgar pela sua gravidade, pela dificuldade na correcção da hipocalcemia, e pela notável recuperação da massa óssea. ■

### Bibliografia

1. Garbérian M. Hypocalcémies. *La Revue du Praticien* 1998;48 :1185-1190.
2. Shane E. Hypocalcemia: Pathogenesis, Differential Diagnosis, and Management. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. Lippincott-Raven 3ª Ed:217-219.
3. Arioli E, Correa PH. Hypocalcemia. *Arq Bras Endocr Metab* 1999;43 (6):467-471.
4. Zalman A. Treatment of hypocalcemia. *Up to Date*; 1999; 8: 1.
5. Wolfer A. *Wien med Wschr* 1879;29:758.
6. Follis RH. Jr. *Bull. John Hopkins Hosp* 1953;92:405.
7. Buckwalter JA, Soper RT, Davies J et al. Postoperative hypoparathyroidism. *Surg Gynecol Obstet* 1955;101:657-666.
8. Murley RS, Peters PM. Inadvertent parathyroidectomy. *Proc R Soc Med* 1961;54:487-489.
9. W. Michie, T. Duncan. Mechanism of hypocalcemia after thyroidectomy for thyrotoxicosis. *The Lancet* 1971: 508-514.
10. McIntosh D. Surgery in The Treatment of Thyrotoxicosis. *J R Coll Surg Dinb* 1976;21:197-210.
11. Sugrue DD, Drury MI, McEvoy M, Heffernan SJ, O'Malley E. Long Term Follow.up of hyperthyroid patients treated by subtotal thyroidectomy *Br J Surg* 1983;70:408-411.
12. Ramus NI. Hypocalcemia after subtotal thyroidectomy for thyrotoxicosis. *Br J Surg* 1984;71:589-590.
13. See ACH, Soo KC. Hypocalcemia following thyroidectomy for thyrotoxicosis. *Br J Surg* 1997;84:95-97.
14. Brasier AR, Nussbaum SR. Hungry Bone Syndrome: Clinical and Biochemical Predictors of Its Occurrence after Parathyroid Surgery. *Am J Med* 1988;84:654-660.
15. Yamashita H, Muramaki T, Noguchi S, Shiiba M et al. Postoperative Tetany in Graves Disease, Important Role of Vitamin D Metabolites. *Ann Surg* 1999; 229(2):237-245.
16. Painter NS. The results of surgery in the treatment of toxic goitre. A review of 172 cases. *Br J Surg* 1960;48:291-296.
17. Bergamaschi R, Becouarn G, Ronceray J, Arnaud JP. Morbidity of Thyroid Surgery *Am J Surg* 1998;176:71-75.
18. Zalman A, Berboken M. Hungry Bone Syndrome Following parathyroidectomy. *Up to Date* 1995;8:1
19. Albright F, Reifstein EC Jr. The parathyroid glands and metabolic bone disease. Baltimore. William and Wilkins 1948.
20. Wilkin JJ, Patterson CR, Isles T et al. Post thyroidectomy hypocalcemia: a feature of the operation or the thyroid disorder. *Lancet* 1977;i:621-633.
21. Insogna KL, Stewart AF. Miscellaneous Causes of Hypocalcemia. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. Lippincott-Raven 3ª Ed:230-234.
22. Dembinski TC, Yatscoff W, Blandford DE. Thyrotoxicosis and Hungry Bone Syndrome – A Cause of Posttreatment Hypocalcemia. *Clin Bioch* 1994;27(1):69-74.