

Síndrome confusional aguda como manifestação inaugural de hiperparatiroidismo primário

Acute confusional state as the presenting feature of primary hyperparathyroidism

João M. Ribeiro*, Margarida Lucas**, Rui M.M. Victorino***

Resumo

A ocorrência de quadros psiquiátricos graves em associação com o hiperparatiroidismo primário tem sido descrita na literatura, mas a sua raridade tem contribuído para a dificuldade em esclarecer os mecanismos etiopatogénicos subjacentes e para a incapacidade em definir orientações terapêuticas. Descreve-se o caso clínico de uma mulher com 68 anos de idade admitida por síndrome confusional aguda e que, na investigação inicial, apresentava apenas uma hipercalcemia, cuja correção não se associou a regressão do quadro confusional. Os níveis elevados de paratormona levaram ao diagnóstico de hiperparatiroidismo primário, sendo a doente submetida posteriormente a paratiroidectomia, com progressiva regressão das manifestações neuropsicológicas. O caso é ilustrativo de uma síndrome confusional aguda como forma de apresentação rara da doença, assim como da sua regressão após paratiroidectomia, e suscita uma breve revisão sobre os mecanismos etiopatogénicos das manifestações neuropsiquiátricas associadas ao hiperparatiroidismo primário.

Palavras chave: hiperparatiroidismo primário, síndrome confusional, hipercalcemia, manifestações psiquiátricas.

Abstract

Severe neuropsychological syndromes have been previously described in association with primary

hyperparathyroidism. The aetiopathogenic mechanisms underlying these rare neurological manifestations remain to be elucidated, as well as the best therapeutic options, in such cases. We report the clinical case of a 68-year-old woman, who was admitted to the hospital because of an acute confusional state, in whom initial clinical investigation revealed severe hypercalcemia. Confusion persisted after correction of the calcium levels and a diagnosis of primary hyperparathyroidism was subsequently established on detection of elevated levels of serum parathyroid hormone. The patient underwent parathyroidectomy with a progressive remission of the neuropsychiatric manifestations. This case illustrates an extremely rare presenting form of primary hyperparathyroidism, consisting in an acute confusional syndrome that persisted after correction of hypercalcemia and that remitted only after surgical treatment of the disease. A brief review of the mechanisms involved in the aetiopathogenesis of the neuropsychological manifestations of primary hyperparathyroidism is presented.

Keywords: primary hyperparathyroidism, confusional states, hypercalcemia, psychiatric manifestations

Introdução

Síndromas neuropsicológicas com evolução crónica e indolente incluindo perturbações cognitivas e alterações subtis da personalidade podem constituir as manifestações clínicas predominantes do hiperparatiroidismo primário¹⁻⁴. Por outro lado, a possibilidade da doença se associar com formas de envolvimento neuropsiquiátrico de maior gravidade, de que são exemplo síndromas confusionais e quadros depressivos e psicóticos, tem sido referida na literatura^{3,5,6}. Os mecanismos etiopatogénicos subjacentes a este tipo de manifestações permanecem por esclarecer na maioria dos casos, contribuindo para a dificuldade em estabelecer orientações terapêuticas nos casos de hiperparatiroidismo primário com este tipo de expressão clínica⁷. Descreve-se aqui um caso de hiperparatiroidismo primário com uma forma de apresentação extremamente rara consistindo numa síndrome confusional aguda refractária à correção da hipercalcemia. Este facto sugere a possibilidade de envolvimento de mecanismos etiopatogénicos distintos e ilustra a eficácia da terapêutica cirúrgica na indução da regressão deste tipo de manifestações da doença.

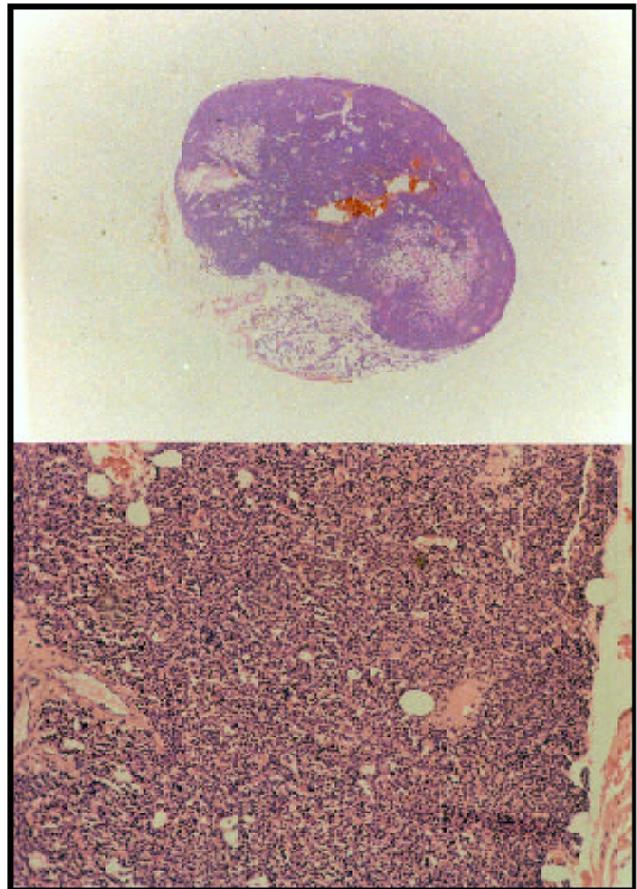
Caso clínico

Doente do sexo feminino, de 68 anos de idade, internada na sequência de um quadro de confusão mental com alterações do comportamento e deterioração da vida de rela-

*Interno do Internato Complementar de Medicina Interna
 **Assistente Graduada de Medicina Interna
 ***Director do Serviço de Medicina
 Serviço de Medicina 2 do Hospital de Santa Maria, Lisboa
 Recebido para publicação a 10.04.2000

ção familiar e social com um mês de evolução. Nos seus antecedentes pessoais havia a referir um diagnóstico de hipertensão arterial há cerca de 20 anos, cardiopatia isquémica e bradi-fibrilhação auricular crónica com necessidade de colocação de *pacemaker* cardíaco definitivo. Na admissão hospitalar, a temperatura axilar era de 37°, a tensão arterial de 140-110 mmHg, frequência cardíaca de 70 batimentos/min. e frequência respiratória de 16 ciclos/min. Foi efectuado um diagnóstico de síndrome confusional aguda, apresentando-se a doente desorientada no espaço e no tempo, auto e alopsiquicamente, com agitação psicomotora e delírios paranóides, não havendo evidência de sinais meníngeos, afasia ou outros sinais neurológicos focais. Foi ainda detectada a presença de um aumento de ambos os lobos da glândula, com palpação de múltiplas formações nodulares bilaterais. Não existia hepato-esplenomegalia nem se identificavam adenopatias em qualquer dos territórios ganglionares periféricos. Na avaliação laboratorial destacava-se a presença de uma calcemia elevada de 3,51 mmol/L (N: 2,10 a 2,59) e uma hipofosfatémia de 0,56 mmol/L (N: 0,80 a 1,45). A hemoglobina era de 14,5 g/dl com um volume globular médio normal, leucócitos totais de 9700 cél/ml com contagem diferencial normal, e plaquetas de 222.000 cél/ml. As provas hepáticas, a desidrogenase láctica, os parâmetros de função renal, o ionograma, a urina tipo II e a excreção urinária diária de cálcio apresentavam valores normais, e o proteinograma e a imunoelectroforese das globulinas não revelavam a presença de paraproteinemia monoclonal. A telerradiografia do tórax mostrou apenas um ligeiro aumento do índice cardiotorácico e a tomografia computadorizada craneoencefálica realizada com injeção de contraste endovenoso não identificou lesões expansivas intra-cranianas nem lesões com captação de contraste. Iniciou terapêutica de correcção da hipercalcemia com hidratação, indução de calciurese com furosemido e administração de pamidronato de sódio 60 mg em infusão única, com progressiva normalização do valor da calcemia. Durante esse período e nos dias subsequentes, e apesar da correcção metabólica, registou-se a manutenção da síndrome confusional, com necessidade de administração de terapêutica neuroléptica. Estudos complementares adicionais revelaram níveis séricos normais de folatos e vitamina B₁₂, serologias para doença de Lyme, VDRL e para o vírus da imunodeficiência humana tipos 1 e 2 negativas, e ainda provas de função tireóideia sem alterações. O diagnóstico de hiperparatiroidismo primário foi confirmado pela determinação de níveis elevados de paratormona (PTH), confirmada em duas determinações: PTH 218 pg/ml e PTH 295 pg/ml (N: 10-65). A ecografia da região cervical confirmou o aumento dos lobos da glândula tireóide e a presença de múltiplos nódulos hiperecogénicos e um nódulo hipocogénico com 1,4 cm de diâmetro, cuja punção biópsia aspirativa revelou esfregaços de células foliculares isoladas e agregados foliculares sugestivos de hi-

Figura 1



Aspecto em pequena ampliação de glândula paratireóide com 739 mg de peso (H&E x100) e pormenor em grande ampliação (H&E x400) revelando aspectos histológicos compatíveis com adenoma da paratireóide.

perplasia folicular da tireóide. A cintigrafia de subtracção das glândulas paratireóides com tecnésio⁹⁹ sestamibi / iodo¹²³ permitiu identificar uma lesão sobreposta ao pólo inferior do lobo esquerdo da tireóide com fixação electiva de tálio sugerindo a localização provável de uma glândula paratireóides. Perante a persistência da síndrome confusional em relação provável com o diagnóstico de hiperparatiroidismo primário, a doente foi submetida a intervenção cirúrgica com abordagem arciforme antero-inferior do pescoço, que permitiu a identificação de uma glândula paratireóideia inferior esquerda com dimensões aumentadas e com peso de 739 mg, cujo exame histológico revelou corresponder a um adenoma (Fig. 1). No acto cirúrgico foi ainda realizada a excisão do lobo esquerdo da glândula tireóide, que revelou aspectos histológicos de adenoma microfollicular. No pós-operatório imediato houve necessidade de manter infusão contínua de cálcio endovenoso durante dois dias, sem registo de outras complicações adicionais. Confirmou-se a diminuição rápida dos valores séricos de

paratormona e a regressão completa da síndrome confusional. Nos dois anos subsequentes a doente permaneceu assintomática, sob terapêutica com cálcio oral e calcitriol, apresentando níveis de calcemia, paratormona e função tireóide normais e tendo retomado as suas actividades familiar e social habituais.

Discussão

O hiperparatiroidismo primário constitui uma doença com uma expressão clínica heterogênea, que tem como base fisiopatológica a síntese e secreção excessivas de paratormona⁸. Em 80% dos casos a doença está associada à presença de um adenoma solitário das glândulas paratireóide, devendo-se suspeitar do diagnóstico em indivíduos com hipercalcemia ou com manifestações clínicas clássicas da doença⁸. A confirmação diagnóstica baseia-se actualmente na determinação de níveis elevados de paratormona por técnicas de radioimunoensaio recentemente desenvolvidas^{9,10} e que permitem a quantificação diferencial da paratormona e do péptido relacionado com a paratormona responsável por casos de hipercalcemia neoplásica¹¹. A elevação crónica da calcemia⁸, a osteopenia com risco elevado de fractura^{8,12}, a osteíte fibrosa quística, a nefrolitíase e a insuficiência renal crónica^{8,13} constituem as complicações mais frequentes resultantes da elevação persistente dos níveis de paratormona. Os mecanismos etiopatogénicos subjacentes a essas manifestações clínicas dependem da acção da hormona no seu receptor celular a nível dos órgãos alvo, nomeadamente no osso e no rim, estando a sua reversibilidade descrita em casos submetidos a paratiroidectomia^{14,15}. De facto, a evidência de estabilização ou indução de regressão das complicações ósseas e renais do hiperparatiroidismo primário após a paratiroidectomia constitui o argumento central das recomendações finais da conferência de consenso do *National Institute of Health*¹⁶, que preconizam a terapêutica cirúrgica em doentes com idade inferior a 50 anos, com evidência de hipercalcemia grave, nefrolitíase, hipercalcúria, insuficiência renal crónica ou com osteopénia. No entanto, o espectro clínico da doença parece ser mais complexo e as decisões terapêuticas envolvem factores que não se resumem facilmente à simples expressão quantitativa da calcemia, da calcúria ou da densidade óssea. Alguns estudos têm demonstrado a possibilidade de ocorrência de formas assintomáticas do hiperparatiroidismo primário¹⁷ ou de formas com expressão clínica predominantemente neuropsiquiátrica¹⁴, havendo ainda a evidência adicional, que a doença não afecta a sobrevida¹⁸. A multiplicidade de perturbações do foro psiquiátrico identificadas nas séries de doentes estudadas envolvem a presença frequente de síndromas depressivas graves e alterações da personalidade com exacerbação de sintomas de ansiedade ou de traços obsessivo-compulsivos ou paranóides. Síndromas confusionais

ou quadros de psicose foram também identificados em associação com o hiperparatiroidismo primário, existindo a sugestão da sua relação etiopatogénica com níveis graves de hipercalcemia e desidratação^{5,6}. No entanto, e tal como o presente caso demonstra, a correcção metabólica nem sempre é acompanhada pela regressão das manifestações clínicas sugerindo a implicação de mecanismos patogénicos distintos. Nesse sentido, tem sido discutida por alguns autores a importância fisiopatológica de alterações do metabolismo intracelular do cálcio que possam condicionar perturbações da neurotransmissão a nível do sistema nervoso central¹.

A ausência de critérios consensuais para o diagnóstico e caracterização das síndromas neuropsicológicas associadas ao hiperparatiroidismo primário^{1,7} e o número reduzido de estudos prospectivos^{1,2} que permitam a compreensão da sua história natural têm contribuído para a ausência de indicações de estratégia terapêutica neste tipo de situações¹⁶. Solomon et al.¹ avaliaram a evolução de sintomas do foro neuropsicológico em 18 doentes submetidos a paratiroidectomia e constataram a sua regressão na maioria dos doentes no primeiro mês após a cirurgia, e Burney et al.² publicaram recentemente os resultados do seu estudo prospectivo em 104 doentes com hiperparatiroidismo primário que revela a evolução favorável de índices de avaliação neuropsicológica nos seis meses subsequentes à paratiroidectomia. Estes estudos surgem em contraposição aos resultados de estudos prévios que sugerem a refractariedade de parâmetros de disfunção cognitiva à terapêutica cirúrgica⁴. No entanto, e apesar dos resultados dos estudos mencionados, subsistem dúvidas quanto à evolução dos quadros psiquiátricos de maior gravidade associados ao hiperparatiroidismo primário. A paratiroidectomia é actualmente considerada uma cirurgia de baixo risco e a possibilidade de localização pré-cirúrgica das glândulas paratireóides com cintigrafia de subtracção com tecnécio⁹⁹ sestamibi / iodo¹²³ permite taxas elevadas de remoção do tecido glandular anormal^{19,20}. Estes argumentos são favoráveis à preconização da terapêutica cirúrgica em todos os doentes com quadros neuropsiquiátricos, incluindo as formas clínicas com maior gravidade, sendo possível a indução de regressão das manifestações e de que o presente caso é claramente demonstrativo.

Em conclusão, o caso descrito ilustra uma forma rara de apresentação do hiperparatiroidismo primário consistindo numa síndrome confusional aguda refractária à correcção metabólica e com regressão após paratiroidectomia, que suscita uma reapreciação breve sobre a associação da doença com quadros neuropsiquiátricos graves, sua etiopatogenia e consequentes implicações terapêuticas.

Bibliografía

1. Solomon BL, Schaaf M, Smallridge RC. Psychologic Symptoms before and after parathyroid surgery. *Am J Med* 1994; 96: 101-106.
2. Burney RE, Jones KR, Christy B, Thompson NW. Health status improvement after surgical correction of primary hyperparathyroidism in patients with high and low preoperative calcium levels. *Surgery* 1999; 125: 608-614.
3. Gatewood JW, Organ CH, Mead BT. Mental changes associated with hyperparathyroidism. *Am J Psychiatry* 1975; 132: 129.
4. Cogan M, Covey C, Arief A, Wisniewski A, Clark O. Central nervous system manifestations of hyperparathyroidism. *Am J Med* 1978; 65: 963-969.
5. Mundy GR, Cove DH, Finken R. Primary hyperparathyroidism: changes in pattern of clinical presentation. *Lancet* 1980; 1: 1317-1320.
6. Fitzpatrick LA, Bilezikian JP. Acute primary hyperparathyroidism: a review of 48 patients. *Am J Med* 1987; 82: 275-282.
7. Kleerekoper M, Bilezikian JP. A cure in a search of a disease: parathyroidectomy for nontraditional features of primary hyperparathyroidism. *Am J Med* 1994; 96: 99-100.
8. Zahrani AA, Levine MA. Primary hyperparathyroidism. *Lancet* 1997; 349: 1233-1238.
9. Kao PC, van Heerden JA, Grant CS, Klee GG, Khosla S. Clinical performance of parathyroid hormone immunometric assays. *Mayo Clin Proc* 1992; 67: 637-645.
10. Brown RC, Aston JP, Weeks I, et al. Circulating intact parathyroid hormone measured by a two-site immunochemiluminometric assay. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65: 407-414.
11. Budayr AR et al. Increased serum levels of PTH-like protein in malignancy-associated hypercalcemia. *Ann Intern Med* 1989; 111: 807.
12. Khosla S, Melton LJ, Wermers RA, Cronson CS, O'Fallon WM, Riggs BI. Primary hyperparathyroidism and the risk of fracture: a population-based study. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 1700-1707.
13. Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP et al. Nephrolithiasis and bone involvement in primary hyperparathyroidism. *Am J Med* 1990; 89: 327-334.
14. Christiansen P, Steiniche T, Brixen K et al. Primary hyperparathyroidism: short term changes in bone remodeling and bone mineral density following parathyroidectomy. *Bone* 1999; 25: 237-244.
15. Tritos NA, Hartzband P. Rapid improvement of osteoporosis following parathyroidectomy in a premenopausal woman with acute primary hyperparathyroidism. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1495-1498.
16. Consensus Development Conference Panel: Diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Consensus development conference statement. *Ann Intern Med* 1991; 114: 593-597.
17. Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, Siris E, Bilezikian JP. A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery. *N Engl J Med* 1999; 341: 1249-1255.
18. Wermers RA, Khosla RS, Atkinson EJ et al. Survival after the diagnosis of hyperparathyroidism. *Am J Med* 1998; 104: 115-122.
19. Purcell GP, Dirbas FM, Jeffrey RB et al. Parathyroid localization with high-resolution ultrasound and technetium-99m sestamibi. *Arch Surg* 1999; 134: 824-828.
20. Hindié E, Ureña P, Jeanguillaume C et al. Preoperative imaging of parathyroid glands with technetium-99m-labelled sestamibi and iodine-123 subtraction scanning in secondary hyperparathyroidism. *Lancet* 1999; 353: 2200-2204.