



Revisão

## Elevação isolada da paratormona após paratiroidectomia por hiperparatiroidismo primário

Ana Maia Silva\*, Marta Almeida Ferreira, Cláudia Freitas e Fátima Borges

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Hospital Santo António, Centro Hospitalar do Porto, Porto, Portugal

### INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

*Historial do artigo:*

Recebido a 15 de setembro de 2012

Aceite a 28 de novembro de 2012

On-line a 26 de julho de 2013

*Palavras-chave:*

Paratormona

Hiperparatiroidismo primário

Insuficiência renal crónica

Vitamina D

### R E S U M O

A elevação isolada da paratormona (PTH) associada a normocalcemia tem surgido em alguns doentes com hiperparatiroidismo primário (HPTP) submetidos a paratiroidectomia com intenção curativa. Vários fatores têm sido associados a essa elevação, nomeadamente o défice de vitamina D, a hipomagnesemia e a insuficiência renal crónica, situações em que a elevação da PTH é encarada num quadro de hiperparatiroidismo secundário. No entanto, a possibilidade da elevação isolada da PTH ser um primeiro sinal de persistência ou recorrência do hiperparatiroidismo primário, inserida em situações de HPTP normocalcémico, também deve ser ponderada. Os autores discutem os fatores etiológicos passíveis de estarem implicados nesta entidade clínica e o seu tratamento, bem como as situações de persistência de elevação de PTH apesar de revertidos os fatores de risco tratáveis e ainda as situações de hiperparatiroidismo primário normocalcémico.

© 2012 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

### Postoperative parathyroid hormone elevation after parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism

#### A B S T R A C T

Postoperative elevation of parathyroid hormone (PTH) after parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism has been reported in some patients. It may occur just after surgery, being detected in the first postoperative test analysis, or it can appear later on, after a period of time with normal PTH. Several factors have been implicated in the isolated PTH elevation, such as vitamin D or magnesium deficiencies or even chronic renal failure, which represent cases of secondary hyperparathyroidism. However, the possibility of persistent or recurrent primary hyperparathyroidism (including normocalcemic primary hyperparathyroidism) must also be considered. The authors discuss etiological factors which may be associated with elevated PTH and their treatment, as well as cases of persistently elevated PTH despite correction of treatable risk factors. Normocalcemic primary hyperparathyroidism is also discussed.

© 2012 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

### Introdução

A paratiroidectomia com intenção curativa é o tratamento de eleição para os casos de hiperparatiroidismo primário (HPTP) com indicação cirúrgica. Em centros experientes podem ser alcançadas taxas de cura do HPTP superiores a 95% com esta cirurgia<sup>1,2</sup>. A cura é, de uma forma geral, definida como a normalização da calcemia aos 6 meses após a cirurgia e os casos de doentes que mantêm

níveis de cálcio elevados depois desse período são tidos como de persistência da doença inicial<sup>3,4</sup>.

No entanto, mesmo em situações de aparente cura cirúrgica do HPTP, alguns doentes desenvolvem elevação isolada da PTH ao longo do tempo de seguimento pós-operatório, não acompanhada de aumento da calcemia. São situações de elevação isolada da PTH ou de persistência de PTH elevada.

### Elevação isolada da paratormona

O HPTP é uma doença caracterizada por hiperprodução da PTH e consequente hipercalcemia. Pode ser causado por hiperplasia, lesão

\* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: anamaiasilva@gmail.com (A. Maia Silva).

adenomatosa ou carcinoma de uma ou mais glândulas paratiroides, as glândulas endócrinas secretoras de paratormona.

O tratamento cirúrgico desta patologia é a paratiroidectomia, que convencionalmente consiste na exploração cervical bilateral com identificação das 4 paratiroides e exérese daquelas com aspeto anormal à macroscopia e/ou resultado anátomo-patológico intraoperatório sugestivo de lesão<sup>5</sup>. A abordagem cirúrgica minimamente invasiva tem ganho preferência entre os cirurgiões dedicados a esta área, graças ao aperfeiçoamento dos exames de imagem com localização pré-operatória das glândulas paratiroides anormais e à técnica de doseamento perioperatório da PTH<sup>5</sup>.

No seguimento de uma cirurgia de HPTP aparentemente curativa, pode ser detetada elevação isolada da PTH, uma entidade que tem merecido crescente atenção dos clínicos que se dedicam a esta área.

É uma situação clínica frequentemente transitória com uma prevalência variável entre 12-43% de acordo com os estudos<sup>6,7</sup>.

A elevação da PTH pode ocorrer em diferentes períodos no pós-operatório dos doentes, quer na primeira determinação pós-operatória da PTH quer ao longo do tempo de seguimento (elevação após um período de normalização inicial). Uma avaliação retrospectiva da prevalência de elevação isolada da PTH, em 82 doentes submetidos a paratiroidectomia com intenção curativa por HPTP, num centro hospitalar em Portugal, revelou que 31,7% (n = 26) dos doentes teve pelo menos uma situação de elevação isolada da PTH, a maioria deles (58%) após um período de normalização inicial com a cirurgia<sup>8</sup>.

Esta elevação parece ser mais frequente em doentes que apresentam níveis mais elevados de PTH na fase pré-operatória, menor taxa de declínio de PTH perioperatória e, portanto, um nível mais elevado de PTH no último doseamento perioperatório. Relativamente aos doentes com PTH normalizada após a paratiroidectomia não parece, no entanto, haver diferenças significativas nos sintomas e sinais pré-operatórios ou nos níveis de cálcio<sup>5,7,9</sup>.

Embora os mecanismos patogénicos ainda não estejam totalmente esclarecidos, a elevação da PTH após paratiroidectomia por HPTP pode ser um processo de resposta fisiológica adaptativa a distúrbios patológicos ou uma situação de persistência/recorrência da doença inicial. Para muitos doentes o aumento da PTH pode mesmo ser de origem multifatorial.

Alguns fatores podem contribuir para o aumento da secreção da PTH, designadamente a deficiência de vitamina D, diminuição da sensibilidade dos tecidos periféricos à ação da PTH, perda renal de cálcio e a remineralização óssea<sup>6</sup>. As situações de elevação da PTH relacionada com qualquer um destes fatores etiológicos enquadram-se no hiperparatiroidismo secundário. São situações que podem estar camufladas pelo próprio HPTP e muitas vezes só depois da paratiroidectomia é que são detetadas. A identificação de fatores passíveis de causarem hiperparatiroidismo secundário deve ser feita preferencialmente no pré-operatório, para que a correção dos fatores tratáveis seja iniciada atempadamente e sejam minorados os riscos de elevação persistente da PTH após a cirurgia.

## Fatores associados a elevação isolada da paratormona

### Deficiência de vitamina D

Níveis elevados de vitamina D inibem a secreção de PTH nas paratiroides, por intermédio da ligação do complexo formado pelo recetor de vitamina D (VDR) e a vitamina D ativada (1,25[OH<sub>2</sub>] D3) ao elemento de resposta da vitamina D com ação negativa na região promotora do gene da PTH, no núcleo das células das paratiroides<sup>10</sup>. Níveis elevados de cálcio também promovem inibição da taxa de transcrição do gene da PTH, através da ação dos recetores sensíveis ao cálcio nas paratiroides, contribuindo para a inibição da

secreção daquela hormona. Pelo contrário, com o défice de vitamina D ou a hipocalcemia há desinibição da secreção de PTH e os seus níveis séricos aumentam. Níveis de vitamina D inferiores a 30 ng/ml (75 nmol/l) já se associam a níveis séricos de PTH elevados<sup>11</sup>. Vários fatores podem contribuir para que os doentes tenham défice de vitamina D, nomeadamente défices dietéticos, redução da exposição solar (quer pela utilização de protetores solares de fator elevado ou pela tendência atual para passar menos tempo ao ar livre) e mesmo a obesidade. Esta pode associar-se a menor biodisponibilidade da vitamina D por aumento da retenção desta hormona lipossolúvel no tecido adiposo<sup>10,11</sup>.

Vários estudos têm demonstrado a presença de níveis inferiores de vitamina D em doentes com persistência de PTH elevada, quando comparados com aqueles com PTH normalizada após paratiroidectomia, bem como entre doentes suplementados apenas com cálcio relativamente aos que recebem cálcio e vitamina D<sup>4-6</sup>.

### Insuficiência renal crónica

Também a insuficiência renal crónica (IRC) se pode associar a elevação da PTH. É uma das causas mais comuns de hiperparatiroidismo secundário e deve-se essencialmente à redução da produção da enzima responsável pela hidroxilação da vitamina D, a  $\alpha$ -1-hidroxilase renal. A redução da hidroxilação renal da vitamina D inativa (25[OH<sub>2</sub>] D3) na forma ativada tem o mesmo efeito nos paratiroides que o défice de vitamina D, ou seja, redução da inibição da secreção da PTH e aumento dos níveis séricos desta hormona. Ao mesmo tempo, esta deficiência «relativa» de vitamina D por redução da forma ativada promove aumento da resistência à ação da PTH no osso, nomeadamente nos osteoblastos<sup>10</sup>.

Por outro lado, a hiperfosfatemia que advém da reduzida depuração do fosfato na IRC parece também ativar diretamente a secreção da PTH nas paratiroides e do FGF-23 (*fibroblast growth factor*) no osso, fator fosfatúrico que, em estudos elaborados em ratos, se associou também a inibição da 1 $\alpha$ -hidroxilase e, portanto, da vitamina D ativada<sup>12</sup>.

### Hipomagnesemia

A hipomagnesemia também parece ser uma causa de resistência à ação periférica da PTH, mas os mecanismos etiopatogénicos envolvidos, no entanto, ainda não são totalmente conhecidos<sup>13</sup>.

O magnésio é absorvido no intestino de uma forma não dependente da vitamina D e é um catião fundamental no metabolismo da glicose e na função do ATP<sup>14</sup>. Tem sido sugerido que a depleção de magnésio a nível intracelular impede a normal secreção de PTH nas paratiroides e a libertação de cálcio pelo osso mediada por esta hormona, com conseqüente hipocalcemia.

### Hipercalemiúria

A redução dos níveis séricos de cálcio que resulta da hipercalemiúria induz um aumento da secreção da PTH e aumento da reabsorção óssea de cálcio na tentativa de suplantar esse défice. É uma situação passível de ser corrigida com diuréticos tiazídicos mas que, não sendo tratada, pode evoluir para uma secreção autónoma de PTH sob a forma de um hiperparatiroidismo terciário<sup>6</sup>.

### Remineralização óssea

Atualmente, as formas de doença óssea resultantes do HPTP não atingem a gravidade necessária para haver perda óssea generalizada com formação de lesões fibrosas císticas. Os doentes são diagnosticados mais precocemente numa fase em que o principal achado é um aumento da taxa de remodelação óssea. Esta é

essencialmente ao nível do osso cortical do rádio, conferindo aos doentes um risco aumentado de fraturas<sup>15</sup>.

Após a cirurgia corretiva do HPTP, a queda abrupta dos níveis circulantes da paratormona pode promover a ocorrência de uma situação clínica geralmente transitória denominada «*hungry bone*». Caracteriza-se pela rápida entrada de cálcio no tecido ósseo e aumento marcado da remineralização óssea. Pode provocar hipocalcemia, embora geralmente tratável com suplementação de cálcio e vitamina D<sup>16,17</sup>.

Este aumento da remodelação óssea e da remineralização do osso cortical no pós-operatório parece ser mais frequente em doentes de raça negra e nos que apresentam sintomas do foro músculo-esquelético no pré-operatório<sup>6,7</sup>. A elevação da fosfatase alcalina óssea e a menor densidade mineral óssea na avaliação pré-operatória também poderão ser marcadores de risco aumentado para esta síndrome<sup>6,18</sup>.

Geralmente, esta remineralização óssea é autolimitada, ocorrendo habitualmente nos 2 primeiros anos após a cirurgia para o HPTP. A partir desse ponto, a estimulação das paratiroides diminui e a paratormona normaliza<sup>7</sup>.

### Efeitos adversos da elevação isolada da paratormona

A elevação persistente da PTH, independentemente da causa, parece ter efeitos adversos sobre vários sistemas de órgãos. Assim, vários estudos têm demonstrado aumento da taxa de hipertensão arterial, enfarte do miocárdio, angor e insuficiência cardíaca bem como aumento da morbi-mortalidade por causa cardiovascular em doentes com PTH elevada<sup>6,19</sup>. O maior risco de osteoporose e fraturas ósseas também tem sido sugerido em doentes com elevação persistente da paratormona<sup>9</sup>.

### Hiperparatiroidismo persistente/recorrente e hiperparatiroidismo normocalcémico

O hiperparatiroidismo persistente refere-se às situações de hiperparatiroidismo que não resolveram com o tratamento cirúrgico, ou seja, em que há persistência da hipercalcemia e elevação da paratormona logo no pós-operatório. O hiperparatiroidismo recorrente, por outro lado, diz respeito aos casos em que há recorrência da hipercalcemia após um período de normalização inicial.

A elevação persistente da PTH em doentes que não apresentam nenhum fator causal identificável deve fazer suspeitar de uma secreção autónoma de paratormona. Assim, é possível que essa elevação represente o primeiro sinal de que o HPTP não foi curado com a cirurgia e se esteja perante uma situação de persistência/recorrência do HPTP inicial. É mais frequente ocorrer em casos de hiperplasia poliglandular relativamente aos adenomas<sup>3,9</sup>. A hiperplasia pode só estar evidente de forma microscópica nas glândulas paratiroides aparentemente normais, suprimidas por um adenoma produtor de PTH e não excisadas cirurgicamente<sup>7</sup>.

O estudo imagiológico destes casos, com ecografia cervical e cintigrafia das paratiroides com tecnécio<sup>99m</sup> seriadas, deve ser por isso ponderado, principalmente em situações de elevação de PTH por períodos superiores a um ano, ainda que nem sempre seja imediatamente detetável tecido paratiroideu hiperfuncionante residual<sup>9</sup>.

O teste da sobrecarga oral com cálcio, que pode contribuir para o diagnóstico de HPTP (porque a supressibilidade da PTH nesses casos é menor relativamente aos controlos), parece ser de menor valor na distinção da etiologia da elevação de PTH no pós-operatório, além de que não pode ser aplicado em situações de insuficiência renal ou défice de vitamina D<sup>4,19,20</sup>.

O HPTP normocalcémico é uma forma de hiperparatiroidismo primário, assim designado pelo facto de a calcemia ser normal,

apesar de haver evidência de secreção autónoma de PTH pelas paratiroides. Algumas explicações têm surgido para explicar a ausência de hipercalcemia nesta patologia, nomeadamente a resistência tubular renal à ação da PTH (e ausência de elevação da reabsorção renal de cálcio observada nos HPTP hipercalcémicos), a inadequação da avaliação do cálcio total em detrimento do ionizado nestes doentes (até 50% dos doentes classificados como normocalcémicos poderão ter cálcio livre elevado) e ainda o facto de o HPTP normocalcémico poder ser uma fase inicial ou forma leve de HPTP clássico<sup>21,22</sup>. Lowe et al.<sup>21</sup> demonstraram, num estudo longitudinal em doentes com elevação isolada de PTH (com exclusão dos casos de hiperparatiroidismo secundário), que 19% passaram de normo para hipercalcémicos ao fim de 3 anos de avaliação e vários doentes foram desenvolvendo outras manifestações de HPTP ao longo do tempo, como nefrolitíase, osteoporose de novo ou fraturas.

Um fator que parece predizer o desenvolvimento de hipercalcemia durante o seguimento dos casos de HPTP normocalcémico é o cálcio sérico basal, geralmente mais elevado nos doentes que ficam hipercalcémicos relativamente aos outros. No entanto, também tem sido sugerido haver uma relação entre a idade mais elevada dos doentes, a maior taxa basal de excreção urinária de cálcio e um valor médio de PTH mais elevado e o desenvolvimento de hipercalcemia<sup>21-23</sup>.

O facto de estes doentes com HPTP normocalcémico poderem desenvolver características clínicas relevantes ao longo do tempo que lhes podem conferir indicação cirúrgica, como osteoporose e fraturas, mesmo que nunca haja aparecimento de hipercalcemia, faz com que esta patologia se assuma como sintomática e não um tipo de HPTP assintomático como poderia inicialmente ser julgado<sup>21-23</sup>.

### Conclusão

A elevação isolada da paratormona é uma situação que tem sido registada numa frequência variável que chega a atingir os 43% de doentes com hiperparatiroidismo primário submetidos a paratiroidectomia com intenção curativa.

Vários fatores têm sido relacionados com este fenómeno, nomeadamente o défice de vitamina D, a insuficiência renal crónica, a hipomagnesemia e a remineralização óssea, situações em que a elevação de PTH se enquadra num hiperparatiroidismo secundário.

Os doentes com fatores passíveis de condicionarem elevação da PTH devem, idealmente, ser identificados no período pré-operatório e a correção dos fatores tratáveis deve ser iniciada logo que possível.

Os doentes com persistência da elevação de paratormona apesar de corrigidos os défices subjacentes, devem ser submetidos a um estudo mais aprofundado, nomeadamente com ecografia cervical e cintigrafia das paratiroides, principalmente naquelas situações em que a elevação da hormona persiste por mais de um ano.

A identificação de secreção autónoma de PTH, sob a forma de HPTP persistente/recorrente normocalcémico (com ou sem desenvolvimento posterior de hipercalcemia) pode não ser evidente numa primeira investigação, mas uma vigilância clínica mais apertada dos doentes deve ser mantida, dado o aumento de risco cardiovascular e a possibilidade de os doentes poderem, nalgum momento, desenvolver características clínicas que representem novamente indicação cirúrgica.

### Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

## Bibliografia

1. Udelsman R, Donovan PI, Sokoll LJ. One hundred consecutive minimally invasive parathyroid explorations. *Ann Surg.* 2000;232:331–9.
2. Udelsman R. Six hundred fifty-six consecutive explorations for primary hyperparathyroidism. *Ann Surg.* 2002;235:665–72.
3. Caron NR, Sturgeon C, Clarck OH. Persistent and recurrent hyperparathyroidism. *Curr Treat Options Oncol.* 2004;5:335–45.
4. Denizot A, Pucini M, Chagnaud C, Botti G, Henry JF. Normocalcemia with elevated parathyroid hormone levels after surgical treatment of primary hyperparathyroidism. *Am J Surg.* 2001;182:15–9.
5. Wang TS, Ostrower ST, Heller KS. Persistently elevated parathyroid hormone levels after parathyroid surgery. *Surgery.* 2005;138:1130–6.
6. Oltmann SC, Maalouf NM, Holt S. Significance of elevated parathyroid hormone after parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Endocr Pract.* 2011;17 Suppl 1:57–62.
7. Mittendorf EA, McHenry CR. Persistent parathyroid hormone elevation following curative parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;128:275–9.
8. Maia Silva A, Almeida Ferreira M, Dores J, Carvalho R, Palma I, Amaral C, et al. Elevação isolada da paratormona após paratiroidectomia por hiperparatiroidismo primário (abstract). *Rev Port Endocrinol Diabetes Metab.* 2011;6:144.
9. Mizrachi A, Gilat H, Bachar G, Feinmesser R, Shpitzer T. Elevated parathyroid hormone levels after parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Head & Neck.* 2009;31:1456–60.
10. Landry CS, Ruppe MD, Grubbs EG. Vitamin D receptors and parathyroid glands. *Endocr Pract.* 2011;17 Suppl 1:63–8.
11. Adams JS, Hewison M. Update in vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:471–8.
12. Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y, Muto T, Hino R, Takeuchi Y, et al. FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *J Bone Miner Res.* 2004 Mar;19:429–35.
13. Agus ZS. Hypomagnesemia. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10:1616–22.
14. Moe SM. Disorders involving calcium, phosphorus, and magnesium. *Prim Care.* 2008;35:215–37.
15. Kronenberg M, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR. Metabolic bone disease. In: Saunders, editor. *Williams Textbook of Endocrinology.* 11<sup>th</sup> ed. 2007. p. 1293.
16. Goldfarb M, Gondek SS, Lim SM, Farra JC, Nose V, Lew JI. Postoperative Hungry-Bone syndrome in patients with secondary hyperparathyroidism of renal origin. *World J Surg.* 2012;36:1314–9.
17. Tisell LE, Jansson S, Nilsson B, Lundberg PA, Lindstedt G. Transient rise in intact parathyroid hormone concentration after surgery for primary hyperparathyroidism. *Br J Surg.* 1996;83:665–9.
18. Nordenstrom E, Westerdahl J, Isaksson A, Lindblom P, Bergenfelz A. Patients with elevated serum parathyroid hormone levels after parathyroidectomy: Showing signs of decreased peripheral parathyroid hormone sensitivity. *World J Surg.* 2003;27:212–5.
19. Monchik JM, Lamberton RP, Roth U. Role of the oral calcium-loading test with measurement of intact parathyroid hormone in the diagnosis of symptomatic subtle primary hyperparathyroidism. *Surgery.* 1992;112:1103–9.
20. McHenry CR, Rosen IB, Walfish PG, Pollard A. Oral Calcium load test: Diagnostic and physiologic implications in hyperparathyroidism. *Surgery.* 1990;108:1026–31.
21. Lowe H, McMahon DJ, Rubin MR, Bilezikian JP, Silverberg SJ. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: Further characterization of a new clinical phenotype. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:3001–5.
22. Maruani G, Hertig A, Paillard M, Houillier P. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: Evidence for a generalized target-tissue resistance to parathyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:4641–8.
23. Bilezikian JP, Silverberg SJ. Normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2010;54:106–9.