

CONEXÃO ENDOPED



CASO CLÍNICO

Adenoma de paratireoide como
causa de nefrolitíase

achē
mais vida para você

ADENOMA DE PARATIREOIDE COMO CAUSA DE NEFROLITÍASE: UMA CONDIÇÃO INCOMUM EM PEDIATRIA

Dra. Naiara Viudes Garcia Martins Nóbrega | CRM-DF 20829

Pós-graduanda em Endocrinologia Pediátrica da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília (FM-UnB).

Introdução

A nefrolitíase é um diagnóstico pouco frequente em Pediatria e as alterações no metabolismo do cálcio estão entre as principais causas dessa condição.¹ A investigação etiológica deve ser uma rotina na prática clínica, pois a nefrolitíase pode decorrer de doenças mais complexas e menos frequentes nessa faixa etária, como o hiperparatireoidismo primário (HPP).²

O HPP é uma condição clínica rara entre crianças e adolescentes, com incidência estimada de 2 a 5:100.000 indivíduos por ano e predomínio no sexo feminino (3:2). Em cerca de 80% das crianças, uma causa metabólica pode ser detectada.³ O adenoma isolado de paratireoide é a causa mais prevalente.⁴ O diagnóstico de HPP tende a ser mais tardio nessa faixa etária, o que aumenta o risco de complicações como nefrocalcinose e nefrolitíase.⁴

Relato do caso

Paciente do sexo masculino, 12 anos, em investigação de primeiro episódio de infecção do trato urinário, teve diagnóstico de nefrolitíase bilateral por ultrassonografia de rins e vias urinárias e tomografia computadorizada de abdome. Cintilografia renal (DTPA e DMSA) não mostrava alterações anatômicas ou funcionais.

Ao exame físico, apresentava estatura: 167,3 cm (z escore: +1,64 DP; dentro do canal familiar); IMC: 16 kg/m² (z escore: -1,18 DP); envergadura: 169,9 cm; envergadura – estatura = +2,6 cm (referência +2,0 cm), relação envergadura:estatura: 1,01. Sem outras alterações fenotípicas (Figura 1).



Figura 1. Paciente aos 12 anos de idade, com desproporção envergadura estatura
Arquivo pessoal da autora.

Após confirmação do quadro de nefrolitíase, foi realizada investigação osteometabólica do paciente, identificando-se hipercalcemia (cálcio sérico total: 13,2 mg/dL; referência: 8,8 a 10,5 mg/dL); calciúria de 24 horas em limite superior (4 mg/kg/dia; referência: 1 a 4 mg/kg/dia); hiperparatireoidismo (PTH: 355,2 pg/mL; referência: 12 a 65 pg/mL); normofosfatemia (fósforo sérico: 4,9 mg/dL; referência: 4 a 7 mg/dL) e normofosfatúrico (11 mg/kg/dia; referência 12,4 ± 4,6 mg/kg/dia). Demais avaliações metabólicas sem alterações. Avaliação do metabolismo osteomineral dos pais do paciente inalterada.

Diante dos exames laboratoriais compatíveis com hiperparatireoidismo primário, foi realizada cintilografia de paratireoides, a qual mostrava aumento isolado da glândula paratireoide em polo inferior esquerdo, compatível com hiperplasia/adenoma de paratireoide (Figura 2).

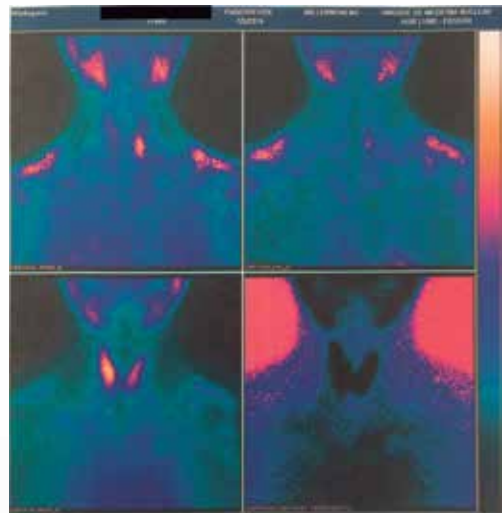


Figura 2. Cintilografia de paratireoides do paciente, mostrando aumento da glândula inferior esquerda
Arquivo pessoal da autora.

Eletrocardiograma revelou sinais de hipercalcemia: encurtamento do segmento ST e diminuição do intervalo QT corrigido.

Dentro deste quadro clínico, bioquímico e eletrocardiográfico, o paciente cumpria critérios para ser submetido à paratireoi-

dectomia da glândula hiperfuncionante. O procedimento foi realizado e o histopatológico mostrava lesão nodular expansiva e encapsulada, confirmando adenoma de paratireoide (Figura 3).



Figura 3. Anatomopatológico e histopatológico do adenoma de paratireoide após ressecção cirúrgica. (A) peça cirúrgica (paratireoide); (B) lesão nodular expansiva, encapsulada, bem delimitada, em contraste com pequena rima da paratireoide preservada; (C) células poligonais com citoplasma bem delimitado, de padrão de crescimento de padrão organoide e núcleos com pequenas variações (seta)

Arquivo pessoal da autora.

Já que o HPP pode fazer parte de algumas síndromes, como as neoplasias endócrinas múltiplas tipo 1 e tipo 2 A, foi realizada avaliação bioquímica específica e ressonância nuclear magnética de sela turca do paciente, que se mostraram dentro dos parâmetros de normalidade.

No pós-operatório os níveis de calcemia e PTH alcançaram valores dentro dos padrões de normalidade e se mantiveram nesta faixa em avaliações posteriores (Tabela 1). A causa da nefrolitíase do paciente era o hiperparatireoidismo primário decorrente de adenoma isolado de paratireoide, comprovado pelas alterações bioquímicas, imagiológicas e histopatológicas.

Comentários

Estima-se que a prevalência de nefrolitíase em Pediatria seja maior que a referida, pois muitas vezes os sinais/sintomas clássicos de nefrolitíase podem passar despercebidos

ou ser inespecíficos, como hematúria (micro e macroscópica), cólica abdominal e infecção do trato urinário.^{2,3} Por isso a suspeição e a investigação etiológica da nefrolitíase deve ser minuciosa de forma a se reconhecer e tratar a doença de base. Entre as possíveis alterações metabólicas, a hipercalcúria secundária ao aumento da reabsorção óssea ou a um defeito na reabsorção de cálcio nos túbulos renais são os mecanismos mais comuns na formação de cálculos em crianças e/ou adolescentes.¹

O metabolismo sistêmico do cálcio é regulado pela interação entre PTH, calcitonina e calcitriol, que agem na absorção intestinal de cálcio, na formação/remodelação óssea e na reabsorção tubular desse íon. A integridade dos mecanismos tubulares-renais de reabsorção de cálcio também é essencial à sua homeostase. Alteração na fisiologia de qualquer um desses componentes pode predispor à nefrolitíase. Por isso, na investigação de uma criança ou adolescente com litíase renal, o HPP deve ser considerado. Este decorre da hiperfunção de uma ou mais glândulas da paratireoide e promove aumento da carga filtrada de cálcio, constituindo-se fator de risco para nefrolitíase, sendo sua causa em cerca de 2 a 8% dos pacientes.^{7,8}

Os pacientes pediátricos com HPP são assintomáticos em cerca de 15% dos casos. Entretanto, quando se confirma o diagnóstico, a maioria já apresenta hipercalcemia, nefrolitíase e até desmineralização óssea. Apesar de serem considerados manifestações clínicas de HPP, esses sinais podem passar despercebidos uma vez que a sintomatologia pode não ser tão evidente, sendo, algumas vezes, um diagnóstico incidental.⁴⁻⁸ No caso descrito, a única queixa do paciente que poderia levar à suspeição de litíase renal foi a infecção urinária, durante investigação da qual foram identificados nefrolitíase, hipercalcemia, HPP e adenoma de paratireoide.

As alterações laboratoriais sugestivas de HPP são semelhantes em todas as faixas etárias: hipercalcemia, hipercalcúria, hipofosfatemia e concentrações séricas elevadas de PTH. Os exames de imagem auxiliam no diagnóstico etiológico,

Tabela 1. Exames laboratoriais do paciente em diferentes momentos do pós-operatório

Exames	Ao diagnóstico	Pós-operatório imediato	Pós-operatório (4 meses)	Pós-operatório (7 meses)
Cálcio total (referência: 8,8 a 10,5 mg/dL)	13,2 mg/dL	9,2 mg/dL	10,2 mg/dL	10,3 mg/dL
Fósforo (referência: 4 a 7 mg/dL)	4,9 mg/dL	6,7 mg/dL	6,9mg/dL	6,3 mg/dL
PTH (referência: 12 a 64 pg/mL)	355,2 pg/mL	25,62 pg/mL	40,9 pg/mL	43,6 pg/mL
Cálcio (em urina de 24 horas) (referência: 1 a 4 mg/kg/dia)	4 mg/kg/dia	--	0,9 mg/kg/dia	0,8 mg/kg/dia
Fósforo (em urina de 24 horas) (referência: 12,4 ± 4,6 mg/kg/dia)	11 mg/kg/dia	--	15,4 mg/kg/dia	14,1 mg/kg/dia

Arquivo pessoal da autora.

sobretudo a cintilografia com ^{99m}Tc -sestamibi, que pode ter sua acurácia otimizada se realizada dosagem de PTH em aspirado nodular.⁷

A etiologia do HPP na criança e no adolescente pode estar associada a adenomas solitários ou adenomas múltiplos (hiperplasia da paratireoide),⁴ a alterações decorrentes de mutações inativadoras do receptor sensor de cálcio (que cursam com HPP, hipercalcemia e hipocalciúria, e tanto mais graves quanto mais precoce é o aparecimento), aos raros casos de carcinoma de paratireoide (valores muito elevados do PTH) ou ser secundário a uso de medicamentos como furosemida (hipercalcúrico) e topiramato (por inibição da anidrase carbônica renal).^{2,10} Em relação aos adenomas, na maioria das vezes são únicos e localizados preferencialmente no polo inferior das paratireoides, como descrito no caso.⁵⁻⁷

Os adenomas de paratireoides podem decorrer de mutações somáticas limitadas à própria glândula ou de mutações germinativas hereditárias ou *de novo*. Os genes que podem estar envolvidos nessas situações são *MENIN*, *RET*, *CDKN1B* ou *PRAD1*.⁴ Além das causas esporádicas, causas hereditárias também são descritas na etiologia da HPP em Pediatria, podendo corresponder a 5 a 15% de todos os casos, sendo a condição mais prevalente os adenomas como parte das neoplasias endócrinas múltiplas, NEM 1 (adenoma hipofisário, hiperparatireoidismo e tumores das células beta-pancreáticas) e NEM 2 A (hiperparatireoidismo, câncer medular de tireoide e feocromocitoma).^{4,7,8}

Apesar das manifestações clínicas do HPP serem semelhantes no adenoma isolado e nas NEMs, o HPP associado

às NEMs geralmente está associado à hiperplasia de duas ou mais glândulas paratireoides. Apesar do paciente apresentar desproporção envergadura:estatura, ele não cumpre critérios para hábito marfanóide e nem apresenta ganglioneuromatose (NEM 2B), além de não apresentar os comemorativos das demais NEMs.

A paratireoidectomia é o procedimento de escolha para os pacientes pediátricos com HPP devido à maior morbidade nesse grupo,⁴ especialmente quando o paciente cumpre critérios bioquímicos e eletrocardiográficos para indicação cirúrgica, como no caso. No pós-operatório imediato espera-se queda abrupta do PTH e normalização da calcemia. Porém cerca de 50% dos pacientes podem apresentar a síndrome da fome óssea e hipocalcemia aguda. Após o procedimento cirúrgico cerca de 2% dos pacientes permanece com hipocalcemia persistente, e cerca de 3% podem manter hipercalcemia.⁴ O tratamento cirúrgico tende a ser curativo, uma vez que é baixa a incidência de recorrências em casos de adenoma solitário de paratireoide.⁶

Desta forma, o paciente apresentava nefrolitíase decorrente de HPP secundário ao adenoma isolado de paratireoide. Entretanto, como as manifestações das NEMs podem aparecer ao longo das décadas, o paciente deverá manter avaliação periódica para rastreamento dessas condições.

Esse caso ilustra que, apesar de raro, o HPP deve ser considerado na investigação de pacientes pediátricos com nefrolitíase. Como a morbidade dessa condição é elevada na faixa etária pediátrica, seu diagnóstico precoce evita, ou ao menos minimiza, o aparecimento de complicações osteometabólicas. ●

Referências bibliográficas

1. Smith J, Stapleton FB. Epidemiology of and risk factors for nephrolithiasis in children. Disponível em: www.uptodate.com, acesso em junho/2018.
2. Marra G, Taroni F, Berrettini A, Montanari E, Manzoni G, Montini G. Pediatric nephrolithiasis: a systematic approach from diagnosis to treatment. *J Nephrol*. 2018 [Epub ahead of print].
3. Barnett SM, Jackson AH, Rosen BA, Garb JL, Braden GL. Nephrolithiasis and nephrocalcinosis from topiramate therapy in children with epilepsy. *kidney int Rep*. 2018;3(3):684-90.
4. Roizen J, Levine MA. Primary hyperparathyroidism in children and adolescents. *Chin Med Assoc*. 2012;75(9):425-34.
5. Menon P, Dayal D, Rao SG, Bhattacharya A, Rao KLN. Childhood parathyroid adenoma: a rare but important cause of nephrolithiasis. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2016;29(7):853-6.
6. Nicholson KJ, et al. Comparative characteristics of primary hyperparathyroidism in pediatric and young adult patients. *Surgery*. 2016;160(4):1008-16.
7. Bandeira F. Hiperparatireoidismo primário. In Maeda, SS; Silva, DMW (eds). *Guia prático em osteometabolismo*. 1ª ed. São Paulo, Editora SBEM, 2014(21):243-53.
8. Rejnmark L, Vestergaard P, Mosekilde L. Nephrolithiasis and renal calcifications in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96(8):2377-85.
9. Paunovic I, Zivaljevic V, Stojanic R, Kalezic N, Kazic M, Diklic A. Primary hyperparathyroidism in children and young adults: a single institution experience. *Acta Chir Belg*. 2013;113:35-9.
10. Weigert A, Hoppe B. Nephrolithiasis and nephrocalcinosis in childhood-Risk Factor-Related Current and Future Treatment Options. *Front Pediatr*. 2018;6:98.