

# HIPOPARATIREOIDISMO PRIMÁRIO EM PACIENTE COM SÍNDROME DE RETT

## HYPOPARATHYROIDISM IN PATIENT WITH RETT SYNDROME

JOÃO ROBERTO RESENDE **FERNANDES**<sup>1</sup>, RODRIGO DE OLIVEIRA **MOREIRA**<sup>2</sup>, IVY MENEZES **MONTEIRO**<sup>3</sup>, GIOVANNA LIMA **VAZ**<sup>1</sup>, GABRIEL S. THIAGO **CAVALLEIRO**<sup>1</sup>, ALINE GABRIELA SANTOS **COSTA**<sup>1</sup>, IBRAHIM YAHA EL **SOMAILI**<sup>1</sup>, NÁDIA CHRISTINA MAIA **MOREIRA**<sup>4</sup>, ELAYNE CHRISTINA MEIRELES **MARTINS**<sup>5</sup>, DANIEL ALMEIDA DA **COSTA**<sup>6\*</sup>

1. Alunos do Curso de Graduação em Medicina. Faculdade de Medicina de Valença – FAA/CESVA; 2. Prof. da Faculdade de Medicina de Valença – FAA/CESVA. Graduado em Medicina pela Universidade Federal de Juiz de Fora, mestrado e doutorado em Medicina (Endocrinologia) pela Universidade Federal do Rio de Janeiro; 3. Médica Pneumologista. Docente do Curso de Graduação em Medicina da Faculdade de Medicina de Valença; 4. Aluna do Curso de Graduação em Medicina. Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ; 5. Médica graduada pela Faculdade de Medicina de Valença – FAA/CESVA; 6. Prof. da Faculdade de Medicina de Valença – FAA/CESVA. Graduado em Medicina pela Universidade Gama Filho, médico especialista em pediatria pela Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro – PUC-RJ e Alergia e Imunologia pela Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNI-RIO. Mestre em Ciências da Reabilitação pelo Centro Universitário de Caratinga.

\* Hospital Escola Luiz Gioseffi Januzzi – Rua Dom José Costa Campos, 20, Centro, Valença, Rio de Janeiro, Brasil. CEP: 27600-000. [professordanielfmv@gmail.com](mailto:professordanielfmv@gmail.com)

Recebido em 03/06/2017. Aceito para publicação em 20/06/2017

### RESUMO

A síndrome de Rett (SR) é uma desordem do desenvolvimento do sistema nervoso ligada ao cromossomo X, relacionada à mutações no gene MECP2, classicamente do sexo feminino. Instala-se por volta de um ano de vida e o lobo frontal é particularmente afetado. O Pseudohipoparatiroidismo (PHP) é caracterizado por hipocalcemia e hiperfosfatemia, existindo pouca inibição na reabsorção tubular renal de fosfato e ausência de resposta dos órgãos-alvo ao paratormônio, sendo esta maior que a própria deficiência hormonal. O quadro clínico clássico é de baixa estatura, fácies arredondada, obesidade, metacarpos curtos e calcificação ou ossificação do tecido subcutâneo. As clássicas manifestações neurológicas descritas são deficiência mental, alterações do comportamento e humor, e em casos mais raros, a epilepsia. No hipoparatiroidismo, há uma redução da secreção do paratormônio. O principal sintoma é o aumento da excitabilidade neuromuscular. É possível especular que a presença de hipoparatiroidismo pode agravar ou mascarar a apresentação clínica da SR. Relato de caso de paciente D.C.S.M, sexo feminino, 30 anos, natural de Valença – RJ, portadora da SR, hipoparatiroidismo, epilepsia e lupus eritematoso sistêmico medicamentoso. Importante comprometimento cognitivo, sem desenvolvimento de fala. Atendida em 2010 na Faculdade de Medicina de Valença com possível Osteodistrofia de Albright e suspeita de PHP, sem cariótipo. Encaminhada para ambulatório de paratiroides do Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia e também para avaliação no ambulatório de genética, no qual faz tratamento até hoje. Em agosto de 2012 foi diagnosticada osteonecrose de cabeça de fêmur. A tomografia computadorizada de crânio demonstrou calcificação dos gânglios da base e a de bacia um tumor ósseo em cabeça de fêmur. Foi realizada dosagem de 25(OH) Vitamina D que evidenciou valores abaixo do limite de detecção do método, assim como PTH baixo. Iniciado tratamento com cálcio e 25(OH) Vitamina D3, com melhora parcial do comprometimento cognitivo. Vem realizando acompanhamento periódico a cada 6 meses. Pacientes com SR apresentam um quadro clínico que pode ser confundido com o PHP. Em nossa paciente, a dosagem do PTH e da

**Vitamina D permitiu o reconhecimento de hipoparatiroidismo, o que levou a suplementação de cálcio com vitamina D, contribuindo para uma possível melhora global de uma paciente com uma rara e grave doença genética.**

**PALAVRAS-CHAVE:** Síndrome de Rett, Hipoparatiroidismo, Valença.

### ABSTRACT

Rett syndrome (SR) is a disorder of the development of the nervous system linked to the X chromosome, related to mutations in the MECP2 gene, classically female. It is installed around one year of life and the frontal lobe is particularly affected. Pseudohypoparathyroidism (PHP) is characterized by hypocalcemia and hyperphosphatemia, with little inhibition in renal tubular phosphate reabsorption and absence of response of target organs to parathyroid hormone, which is greater than the hormone deficiency itself. The classic clinical presentation is of short stature, rounded facies, obesity, short metacarpals and calcification or ossification of the subcutaneous tissue. The classic neurological manifestations described are mental deficiency, changes in behavior and mood, and in rarer cases, epilepsy. In hypoparathyroidism, there is a reduction in parathyroid secretion. The main symptom is increased of neuromuscular excitability. It is possible to speculate that the presence of hypoparathyroidism may aggravate or mask the clinical presentation of SR. Case report of patient D.C.S.M, female, 30 years old, from Valença - RJ, with SR, hypoparathyroidism, epilepsy and systemic lupus erythematosus. Significant cognitive impairment without speech development. Attended in 2010 at the Faculty of Medicine of Valença with possible Osteoarthritis of Albright and suspected of PHP, without karyotype. She was referred to a parathyroid outpatient clinic of the State Institute of Diabetes and Endocrinology and also for evaluation in the genetics outpatient clinic, where she is currently treated. In August 2012, femoral head osteonecrosis was diagnosed. Computed tomography of the skull demonstrated calcification of the basal ganglia and of the basal bone tumor in the femoral head. A dose of 25 (OH) Vitamin D was performed, which showed values below the detection limit of the method, as well as low PTH. Initiated treatment with calcium and 25 (OH)

Vitamin D3, with partial improvement of cognitive impairment. It is performing periodic monitoring every 6 months. Patients with SR have a clinical case that can be confused with PHP. In our patient, the dosage of PTH and Vitamin D allowed the recognition of hypoparathyroidism, which led to calcium supplementation with vitamin D, contributing to a possible overall improvement of a patient with a rare and serious genetic disease.

**KEYWORDS:** Rett syndrome, Hypoparathyroidism, Valença.

## 1. INTRODUÇÃO

A síndrome de Rett, descrita inicialmente por Andréas Rett em 1966, é uma desordem do desenvolvimento do sistema nervoso ligada ao cromossomo X que acomete os portadores logo nos primeiros anos de vida e que afeta, em sua forma clássica, o sexo feminino. A desordem se instala por volta de um ano de vida e o lobo frontal é particularmente afetado. Sendo assim, os portadores apresentam desenvolvimento motor e comportamental até essa idade e após ocorre uma regressão, a criança vai se tornando cada vez mais introspectiva e perde a habilidade de executar certos movimentos antes feitos. A doença tem por base genética em 80% dos casos, sendo relacionada às mutações no gene da proteína methyl-CpG binding protein 2 (MeCP2)<sup>1</sup>.

Tipicamente feminina, o primeiro caso descrito do mundo de um menino com 28 meses de idade apresentando o fenótipo da SR clássica, com mutação no gene MECP2 e coexistência do cariótipo XXY, por pesquisadores brasileiros<sup>2</sup>.

A síndrome tem uma tríade característica: demência-ataxia-autismo, associada à movimentos das mãos estereotipados característicos, há crianças que esfregam uma mão contra a outra com movimentos rotatórios como se as tivessem lavando; algumas outras frequentemente batem as palmas diante da face ou as leva à boca; levando a uma apraxia em que a criança é incapaz de executar simples gestos ou de usar adequadamente as mãos. Há desaceleração do crescimento cranial. Por volta do terceiro ano de vida, a maioria dos casos desenvolve crises convulsivas, de difícil controle. Distúrbios ventilatórios também são descritos. A sobrevida pode ser considerada longa, existindo relatos de pacientes adolescentes e adultos jovens, nos quais o comportamento autista e as crises convulsivas são menos frequentes<sup>3</sup>.

Os critérios utilizados para o diagnóstico de síndrome de Rett incluem: (1) períodos pré e perinatais aparentemente normais; (2) desenvolvimento psicomotor aparentemente normal durante os primeiros 6 meses de idade; (3) perímetro cefálico normal ao nascimento; (4) desaceleração do crescimento craniano entre os 5 meses e os 4 anos de idade; (5) perda dos movimentos voluntários manuais já adquiridos; (6) comprometimento severo da linguagem expressiva e receptiva e presença de retardo psicomotor; (7) movimentos estereotipados das mãos; (8) ataxia da marcha e apraxia-ataxia do tronco entre 1 e 4 anos de idade; e (9) o diagnóstico é apenas de presunção até os

2 a 5 anos de idade<sup>4,5</sup>.

Há também sinais e sintomas de exclusão, que levam a pensar em outras desordens: (1) evidência de retardo de crescimento intrauterino; (2) visceromegalia ou outros indícios de doenças de depósito; (3) retinopatia ou atrofia óptica; (4) microcefalia ao nascimento; (5) evidência de insulto cerebral adquirido; (6) doenças metabólicas ou neurológicas progressivas; (7) condições neurológicas adquiridas decorrentes de infecções severas ou traumatismos crânio-encefálicos<sup>5</sup>.

A paratireoide é um órgão apresentado na forma de quatro nódulos, localizados, na maioria dos casos, dois no ápice dos lobos direito e esquerdo da tireoide e os outros dois nos pólos inferiores. É a responsável pela secreção do paratormônio, uma proteína constituída por cadeia simples de polipeptídeo com 84 aminoácidos. Tem ação oposta à calcitonina advinda das células C da tireoide<sup>6</sup>.

O paratormônio tem ação nas células tubulares renais, onde inibem a reabsorção de fosfatos e regulam a fosfatúria. Agem nos osteoclastos ósseos por ação de enzimas, reabsorvendo a matriz e solubilizando o cálcio. É de fundamental importância no equilíbrio entre a aposição e reabsorção óssea desse mineral, na manutenção sérica do mesmo em torno de 8,9 a 10 mg % e na absorção intestinal de cálcio<sup>6</sup>.

No hipoparatiroidismo, há uma redução de secreção do paratormônio, com conseqüente hipocalcemia e hiperfosfatemia. O principal sintoma é o aumento da excitabilidade neuro-muscular, que pode ser observada pelos sinais semiológicos de Chvostek e Trousseau. Também podem existir alterações psíquicas e neurológicas e calcificações anormais intracranianas. Pode ser causado devido à remoção inapropriada das paratireoides durante tireoidectomias ou em casos de linfadenomias cervicais, ambas são as causas mais comuns de hipoparatiroidismo, mas este também pode, mesmo sendo mais raro, ser adquirido pós-irradiação ou pela supressão da produção hormonal depois de uma prolongada hipercalcemia. Também existem casos idiopáticos e formas autoimunes familiares, descritos em crianças<sup>6,7</sup>.

O Pseudohipoparatiroidismo (PHP) foi descrito primeiramente em 1942 por Albright, e é caracterizado por hipocalcemia e hiperfosfatemia, existindo pouca inibição na reabsorção tubular renal de fosfato e ausência de resposta dos órgãos-alvo ao paratormônio, sendo esta maior que a própria deficiência hormonal. O quadro clínico clássico é de baixa estatura, fâcies arredondada, obesidade, metacarpos curtos e calcificação ou ossificação do tecido subcutâneo. As clássicas manifestações neurológicas descritas são deficiência mental, alterações do comportamento e humor, e em casos mais raros, a epilepsia<sup>8</sup>.

É possível especular que a presença de Hipoparatiroidismo pode agravar ou mascarar a apresentação clínica da Síndrome de Rett. Além disso, pacientes com Síndrome de Rett podem apresentar características fenotípicas que se assemelham ao PHP,

dificultando ainda mais o diagnóstico, principalmente em pacientes com cálcio abaixo do limite da normalidade. Este trabalho teve como objetivo relatar o caso de paciente Valenciana portadora da Síndrome de Rett com Hipoparatiroidismo, observando a evolução da doença e da paciente após diagnóstico e acompanhamento médico, com tratamento adequado.

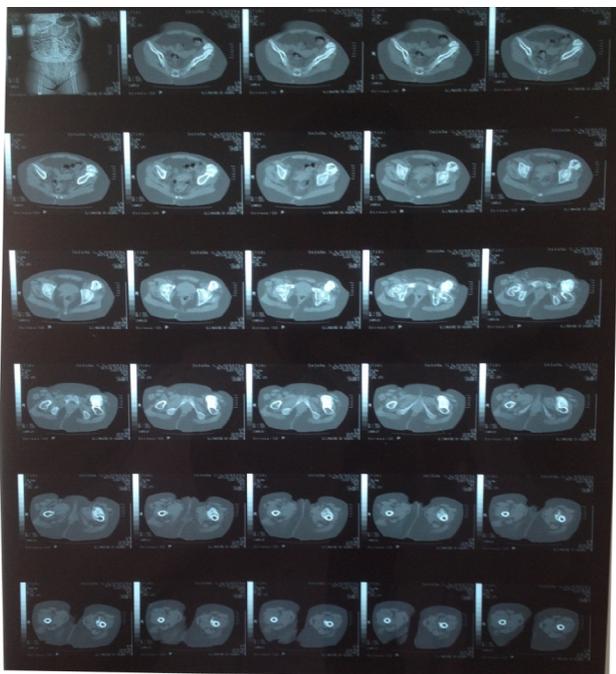
Procurou-se também discutir com a literatura pertinente o caso da paciente, assim como, descrever as alterações ósseas da mesma e seu diagnóstico diferencial clínico com Pseudohipoparatiroidismo.

## 2. CASO CLÍNICO

Este foi um trabalho exploratório. A análise do caso foi feita através de uma interpretação da sintomatologia, evolução, exames realizados e o porquê da exclusão de diagnósticos diferenciais; obtidos por uma revisão do prontuário da paciente, correlacionando-o com os achados da literatura.

Enquanto procedimento, o trabalho foi realizado através de uma observação direta, analisando o perfil da paciente e todas as suas variáveis de influência sobre a patologia. O material coletado juntamente com a sua análise foi organizado neste presente artigo.

D.C.S.M, sexo feminino, 30 anos, natural e residente de Valença – RJ, portadora da Síndrome de Rett, hipoparatiroidismo, epilepsia e lupus eritematoso sistêmico (LES) medicamentoso, por uso de carbamazepina.



**Figura 1.** Tomografia computadorizada de quadril mostrando heterogeneidade com acentuação do trabeculado ósseo medular em ambas as cabeças femorais, destacando-se traço hipodenso subcondral na porção ântero-superior à esquerda, com aparente retificação da cortical. O aspecto descrito pode estar relacionado a um quadro de osteonecrose das cabeças femorais. Exuberante e extensa calcificação grosseira, lobulada, que mede cerca de 20,0 x 4,4 x 4,6 cm, e se estende inferiormente a partir da cortical anterior da asa do íliaco esquerdo até a região da diáfise proximal do fêmur, através das interfaces mioadiposas anteriores do quadril e com envolvimento semicircunferencial da

cortical óssea femoral, destacando-se junto à inserção tendínea do iliopsoas. Há área hipodensa central na porção superior, não calcificada. Junto a asa do íliaco nota-se foco gasoso na interface entre a calcificação e a cortical óssea do íliaco, esta com importante espessamento, esboçando neoarticulação. O aspecto pode estar relacionado à seqüela traumática, como calcificação heterotópica ou miose ossificante, admitindo diferencial com hematoma crônico calcificado. Finais calcificações nos ventres musculares do glúteo mínimo e médio, que apresentam redução da densidade das suas fibras musculares. Demais estruturas ósseas, espaços articulares e partes moles preservados.

Paciente acompanhada no ambulatório de Neurologia com epilepsia desde 1989, com 1ª crise convulsiva com 2 anos e 9 meses, parcial e de ausência. Diagnosticada com LES medicamentoso por uso de carbamazepina desde 2009. Importante comprometimento cognitivo, sem desenvolvimento de fala, cobre o rosto o tempo todo. Histórico de pneumonias de repetição, otite média recorrente, rinite alérgica, alergia medicamentosa a vários medicamentos. Queixas recorrentes de tosse produtiva, ouvido seco e fezes ressecadas com presença de distensão abdominal. Apresenta 3º,4º,5º metacarpos curtos.

Atendida em 2010 no Ambulatório de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Valença (FMV) com possível Osteodistrofia de Albright e suspeita de Pseudohipoparatiroidismo, sem cariótipo.

Apresentava sinais clínicos de Cushing (devido ao corticoide utilizado para o tratamento do LES induzido pela carbamazepina), amenorreia há 6 meses, retardo mental e dificuldade para interação.

Em fevereiro de 2011, foi encaminhada para ambulatório do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF), onde faz acompanhamento até hoje. Em agosto de 2012 foi diagnosticada osteonecrose de cabeça de fêmur (Figuras 1 e 2). Foi realizada dosagem de 25(OH) Vitamina D que evidenciou valores abaixo do limite de detecção do método, assim como PTH baixo. Iniciado tratamento com cálcio e 25(OH) Vitamina D3, com melhora parcial do comprometimento cognitivo.

A última consulta no ambulatório da paciente foi em 09/03/15, data na qual estava em uso de fenobarbital 44 gotas pela manhã, hidroxiquina 400 mg pela manhã, carbonato de Cálcio uma vez ao dia, ômega 3 - 1000mg uma vez ao dia, colecalciferol 4000 UI gota - 4 gotas/semana, topiramato 25 mg à noite e fenobarbital 100 mg à noite. A mesma realiza dosagens seriadas de Cálcio Plasmático e PTH, desde o início do tratamento (Figuras 3, 4).

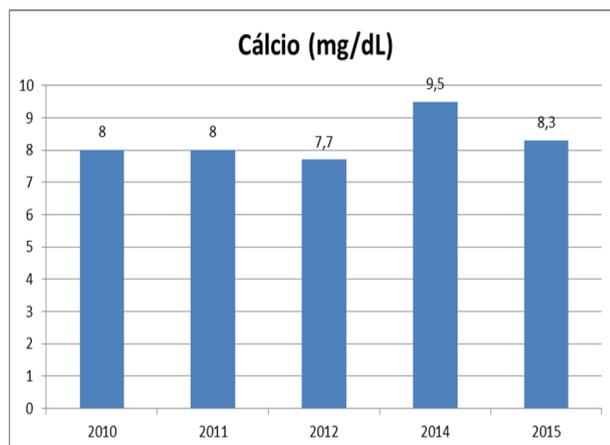
A última consulta no ambulatório da paciente foi em 09/03/15, data na qual estava em uso de fenobarbital 44 gotas pela manhã, hidroxiquina 400 mg pela manhã, carbonato de Cálcio uma vez ao dia, ômega 3 - 1000mg uma vez ao dia, colecalciferol 4000 UI gota - 4 gotas/semana, topiramato 25 mg à noite e fenobarbital 100 mg à noite. A mesma realiza dosagens seriadas de Cálcio Plasmático e PTH, desde o início do tratamento (Figuras 3, 4).

Paciente queixa-se apenas de distensão abdominal e gases. Vem realizando acompanhamento periódico a cada 6 meses no Ambulatório de Endocrinologia da

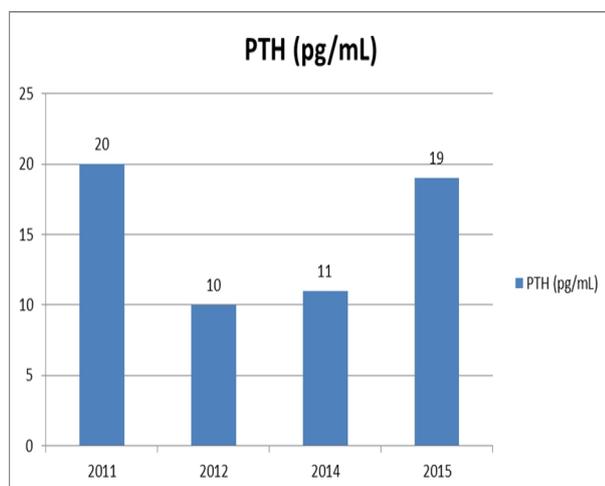
Faculdade de Medicina de Valença.



**Figura 2.** Radiografia de Quadril destacando área de hipotransparência na porção ântero-superior à esquerda, relacionada à calcificação extensa e grosseira, podendo estar relacionada a um quadro de osteonecrose da cabeça femoral. Correlacionar com achados da Tomografia Computadorizada.



**Figura 3.** Valor de Referência: Cálcio (soro ou plasma): 8,5-10,2 mg/dL.



**Figura 4.** Valor de Referência: Paratormônio 16 a 87 pg/mL.

### 3. DISCUSSÃO

O ideal para tratamento do hipoparatiroidismo seria a administração do PTH. Porém, ele é de alto custo, rápida duração de efeito e existe uma alta produção de anticorpos<sup>9</sup>. Esse fato, torna seu uso inviável para pacientes como D.C.S., do Sistema único de Saúde Brasileiro. Outra opção é o uso de quantidades extremamente volumosas de vitamina D (até 100 000 unidades por dia) e de 1 a 2 gramas de cálcio<sup>9</sup>, que é o que vem sendo feito no tratamento da paciente, com monitorização periódica dos níveis séricos de Cálcio, PTH, a fim de se adequar a dose. Pode-se optar pela 1,25 – dihidroxicolecalciferol, que tem ação mais potente e rápida, porém tem maior risco de excesso de atividade por essa forma ativada da vitamina D. A dieta adequada e o acompanhamento de uma nutricionista são de fundamental importância.

Em relação à síndrome de Rett, A paciente demorou anos para ter seu diagnóstico, isso é comum e um dos principais motivos para isso se deve ao fato de inicialmente os portadores da síndrome serem confundidos com autistas, devido à deficiência acentuada nas interações sociais presente em ambas. Porém, com a evolução, já perdas verbais, problemas respiratórios e desaceleração do crescimento craniano, que não ocorrem no autismo<sup>10</sup>.

O tratamento é sintomático, minimizando os prejuízos, prevenindo alguns e melhorando a qualidade de vida<sup>2</sup>.

A síndrome é de difícil prevenção, visto que a criança é normal ao nascimento, só vindo a ter alterações por volta do primeiro ano de vida. Assim sendo, cabe ressaltar a importância do acompanhamento psicológico junto aos portadores e familiares.

A doença possui um estadiamento em 4 estágios, do início até a adolescência. O estágio I (estágio de estagnação precoce) ocorre de 6 a 18 meses e tem como característica a interrupção do desenvolvimento, alterações na comunicação e contato visual, diminuição do interesse pelo meio e desaceleração do crescimento do crânio. O estágio II (estágio rapidamente destrutivo) dura de semanas a meses e ocorre de 1 a 4 anos, e pode ser descrito como a fase em que ocorre deterioração do desenvolvimento, estereótipos característicos dos portadores, manifestações autísticas, demência, perda da capacidade de manipulação, respiração irregular e crises convulsivas. O estágio III (estágio pseudo-estacionário) dura anos e nele se pode observar uma apraxia ao andar e ataxia do tronco. É comum quadros epilépticos, há presença de disfunção variável da motricidade grosseira, retardo mental e começa a existir o contato emocional. Já o estágio IV (estágio da deterioração motora tardia) dura décadas e nele se tem diminuição da motilidade, sinais de para ou tetraparesia, escoliose, distúrbios tróficos dos pés, caquexia. Inversamente, os quadros de crises convulsivas e emocional melhoram nesse estágio<sup>11</sup>.

Ao analisar todo o prontuário, a paciente parece se

encaixar entre os estágios III e IV.

#### 4. CONCLUSÃO

Pacientes com Síndrome de Rett apresentam um quadro clínico que pode ser confundido com o Pseudohipoparatiroidismo. Em nossa paciente, a dosagem do PTH e da Vitamina D permitiu o reconhecimento de Hipoparatiroidismo, o que levou a suplementação de cálcio com vitamina D, contribuindo para uma possível melhora global de uma paciente com uma rara e grave doença genética.

Pode-se concluir a relevância do caso, visto que a síndrome de Rett é uma das causas mais frequentes de deficiência múltipla severa no sexo feminino e o hipoparatiroidismo deve ser rapidamente diagnosticado e tratado, devido às suas funções essenciais para o adequado nível sérico principalmente do cálcio, indispensável a diversos mecanismos, principalmente a estabilidade neuromuscular. Também é de suma importância nesses pacientes uma dieta adequada. São doenças que devem interessar todos os profissionais relacionados à saúde, principalmente pediatras, devido à importância de um diagnóstico e tratamento precoces.

#### 5. REFERÊNCIAS

- [1] Farage L. Síndrome de Rett: achados clínicos, genéticos e por ressonância magnética. *Radiol Bras*, São Paulo, v. 42, n. 4, p. 254, Aug. 2009.
- [2] Schwartzan JS. et al. Fenótipo Rett em paciente com cariótipo XXY: relato de caso. *Arq. Neuro-Psiquiatr.*, São Paulo, v. 56, n. 4, p. 824-828, Dec. 1998.
- [3] Rosemberg S. *et al.* Síndrome de Rett: análise dos primeiros cinco casos diagnosticados no Brasil. *Arq. Neuro-Psiquiatr.*, São Paulo, v. 45, n. 2, p. 143-152, June 1987.
- [4] Hagberg B. *et al.* — Rett syndrome: criteria for inclusion and exclusion. *Brain Dev* v. 7:372, 1985.
- [5] Trevathan E, Naidu S. The clinical recognition and differential diagnosis of Rett syndrome. *J Child Neurol* 1988;3(Suppl.):S6-S16.
- [6] Prospero JD. *et al.* Paratireóides: estrutura, funções e patologia. *Acta ortop. bras.*, São Paulo, v. 17, n. 2, p. 53-57, 2009.
- [7] Robbins SL, Cotran RS, Kumar V. *Patologia estrutural e funcional*. Rio de Janeiro: Interamerica; 1986.
- [8] Rocha C, Gonfinetti NV, Pelluci LA. Aspectos clínicos e Neurorradiológicos do pseudo-hipoparatiroidismo: relato de caso. *Arq. Neuro-Psiquiatr.*, São Paulo, v. 55, n. 1, p. 139-143, 1997.
- [9] Guyton & Hall. *Tratado de Fisiologia Médica*. 11ª Edição. São Paulo: Elsevier, 2006. 1115 páginas.
- [10] Associação Americana de Psiquiatria. *Manual de Estatística e Diagnóstica de Transtornos Mentais (DSM IV TM)* 4. Ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 1995.
- [11] Hagberg B & Witt, Engerström I. Rett syndrome: a suggested staging system for describing impairment profile with increasing age towards adolescence. *Amer. J. med. Genet.* 24:47, 1986.