

BMJ Best Practice

Pseudo- hipoparatiroidismo

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
Classificação	7
Prevenção	9
Prevenção secundária	9
Diagnóstico	10
Caso clínico	10
Abordagem passo a passo do diagnóstico	10
Fatores de risco	13
Anamnese e exame físico	14
Exames diagnóstico	16
Diagnóstico diferencial	19
Critérios de diagnóstico	22
Tratamento	24
Abordagem passo a passo do tratamento	24
Visão geral do tratamento	25
Opções de tratamento	26
Acompanhamento	30
Recomendações	30
Complicações	30
Prognóstico	33
Diretrizes	34
Diretrizes de diagnóstico	34
Diretrizes de tratamento	34
Recursos online	35
Referências	36
Imagens	41
Aviso legal	50

Resumo

- ◇ Resulta da resistência às ações do paratormônio (PTH) produzida por uma perda de sinalização mediada pela proteína G.
- ◇ Diferentes tipos são distinguidos pela presença ou ausência de um fenótipo esquelético característico, responsividade ao PTH, mutações subjacentes e padrão hereditário.
- ◇ Se manifesta clinicamente com hipocalcemia, hiperfosfatemia e níveis elevados de PTH.
- ◇ Alguns pacientes apresentam endocrinopatias associadas. O hipotireoidismo é a mais comum, mas hipogonadismo também é observado.
- ◇ A base do tratamento é a normalização dos níveis de cálcio e fosfato usando suplementos de cálcio, vitamina D e diuréticos tiazídicos. Endocrinopatias associadas, se presentes, são tratadas com reposição hormonal.
- ◇ Os defeitos da sinalização subjacente são incuráveis.

Definição

O pseudo-hipoparatiroidismo (PHP) resulta de uma insensibilidade dos tecidos-alvo às ações biológicas do paratormônio (PTH). É causado por mutações genéticas na via de sinalização do PTH.[1] A doença se manifesta clinicamente com hipocalcemia, altos níveis de PTH e hiperfosfatemia. A doença pode ser sintomática ou assintomática. As apresentações diversas estão relacionadas à especificidade de expressão do tecido, variações no splicing e estado do transportador. Algumas formas da doença estão associadas ao fenótipo esquelético característico de baixa estatura, compleição atarracada, obesidade, rosto redondo, hipoplasia dental, braquimetacarpia, braquimetatarsia e calcificação/ossificação de tecido mole, relatada como osteodistrofia hereditária de Albright.

Epidemiologia

O pseudo-hipoparatiroidismo (PHP) é extremamente raro. Um estudo coletou dados de departamentos de pediatria, clínica médica, neurologia e endocrinologia pelo Japão selecionados aleatoriamente. Um total de 203 pacientes foram diagnosticados com PHP em 1997, fornecendo uma prevalência estimada de 0.34 casos de PHP/100,000 de habitantes no Japão. Esses números provavelmente estão subestimados devido à ampla variedade de formas do PHP.[8] Uma revisão de 2011 do National Patient Registry na Dinamarca identificou 60 pacientes, uma prevalência de 1.1 casos por 100,000 habitantes.[9] Com base na opinião de especialistas, o tipo 1a é a forma mais comum. A razão de mulheres para homens é de 2:1.

Etiologia

O pseudo-hipoparatiroidismo (PHP) ocorre como resultado de mutações na cascata de sinalização a jusante do paratormônio (PTH)/receptor do peptídeo relacionado ao PTH (PTHr1). Todas as mutações identificadas até hoje afetam o GNAS, o gene codificante da proteína de ligação ao nucleotídeo guanina (proteína G), a Gs-alfa.[10] [11] [12] No entanto, não é conhecida a mutação causadora de todas as formas de PHP. A transcrição do gene da Gs-alfa (posicionado no cromossomo 20q13.3 no locus GNAS) é afetada pelo imprinting genômico, um fenômeno epigenético (não determinado por sequência de ácido desoxirribonucleico [DNA]) que causa a expressão aberrante ou inadequada da Gs-alfa. O "imprinting" de um gene permite que uma célula expresse somente um alelo, mais comumente de origem materna, mas a herança paterna também foi descrita. Esses efeitos metabólicos de origem parental são decorrentes da expressão preferencial do alelo materno em um pequeno número de tecidos.[13] O silenciamento ou metilação ineficazes dos genes GNAS também podem resultar nos achados de PHP. Não são completamente conhecidos quais tecidos estão envolvidos nos efeitos metabólicos de origem parental da mutação na Gs-alfa. O pequeno número de tecidos afetados ajuda a explicar a apresentação única desses pacientes. Foi sugerido que a etiologia da obesidade é resultante do gasto reduzido de energia de uma mutação na Gs-alfa que sofreu imprinting no núcleo paraventricular do hipotálamo.[14] O tipo de PHP depende da mutação GNAS, do tecido que sofreu imprinting e do padrão de herança.

- O tipo 1a é causado por perda de função devido a mutação heterozigótica na Gs-alfa herdado do lado materno em seres humanos e outros mamíferos.[15] [16] [17] [18] [19] Essa redução na sinalização acoplada à proteína G pode resultar na falta da função do PTH, hormônio estimulante da tireoide (TSH), gonadotrofinas e hormônio de liberação do hormônio do crescimento. Além disso, resulta um fenótipo esquelético característico, incluindo baixa estatura, compleição atarracada, obesidade, rosto

redondo, hipoplasia dental, braquimetacarpia, braquimetatarsia e calcificação/ossificação de tecido mole. É relatado como osteodistrofia hereditária de Albright.

- O tipo 1b é causado por mutações esporádicas ou autossômicas dominantes menos graves no locus GNAS, que resultam na expressão reduzida da Gs-alfa afetando os tecidos sensíveis ao PTH (principalmente os rins) e, às vezes, os tecidos sensíveis ao TSH (a glândula tireoide). Outros tecidos são preservados, então, não há anormalidades morfológicas.
- O tipo 1c é tipicamente associado à atividade normal da Gs-alfa e à ausência de mutações GNAS. No entanto, mutações na carboxila terminal do GNAS foram detectadas recentemente em um subgrupo de pacientes do tipo 1c.[6] O fenótipo do tipo 1c é semelhante ao do tipo 1a, com resistência hormonal generalizada e osteodistrofia hereditária de Albright. A resposta de adenosina monofosfato cíclica (cAMP) é atenuada no tipo 1c, sugerindo que há um defeito na síntese de cAMP e ruptura do ciclo.
- O tipo 2 é causado por mutações de perda de função ainda não identificadas sem mutação nos exons codificadores da Gs-alfa. O fenótipo do tipo 2 é mais leve, com morfologia normal e resistência seletiva ao PTH. A resposta de cAMP ao PTH é preservada no pseudo-hipoparatiroidismo tipo 2, sugerindo que o defeito está localizado a jusante do cAMP.[20]

O pseudopseudo-hipoparatiroidismo é causado pelas mesmas mutações que o PHP tipos 1a e 1b, mas as mutações são hereditárias do pai e não da mãe. A herança paterna não produz resistência ao hormônio, mas o fenótipo esquelético característico ainda ocorre. A razão para isso é que a Gs-alfa é primariamente expressa a partir do alelo materno nos rins. Se o alelo materno tiver uma mutação não funcional, a função mediada pela Gs-alfa será perdida nos tecidos-alvo, causando PHP. No entanto, se o alelo paterno for portador da mutação, a função mediada pela Gs-alfa será preservada nos tecidos-alvo.[21] [22] [23] [24] Como os tecidos afetados pelo fenótipo esquelético característico requerem os dois alelos para que sejam totalmente funcionais, essas anormalidades são observadas em alguns tipos de PHP e em pacientes com pseudo-PHP.

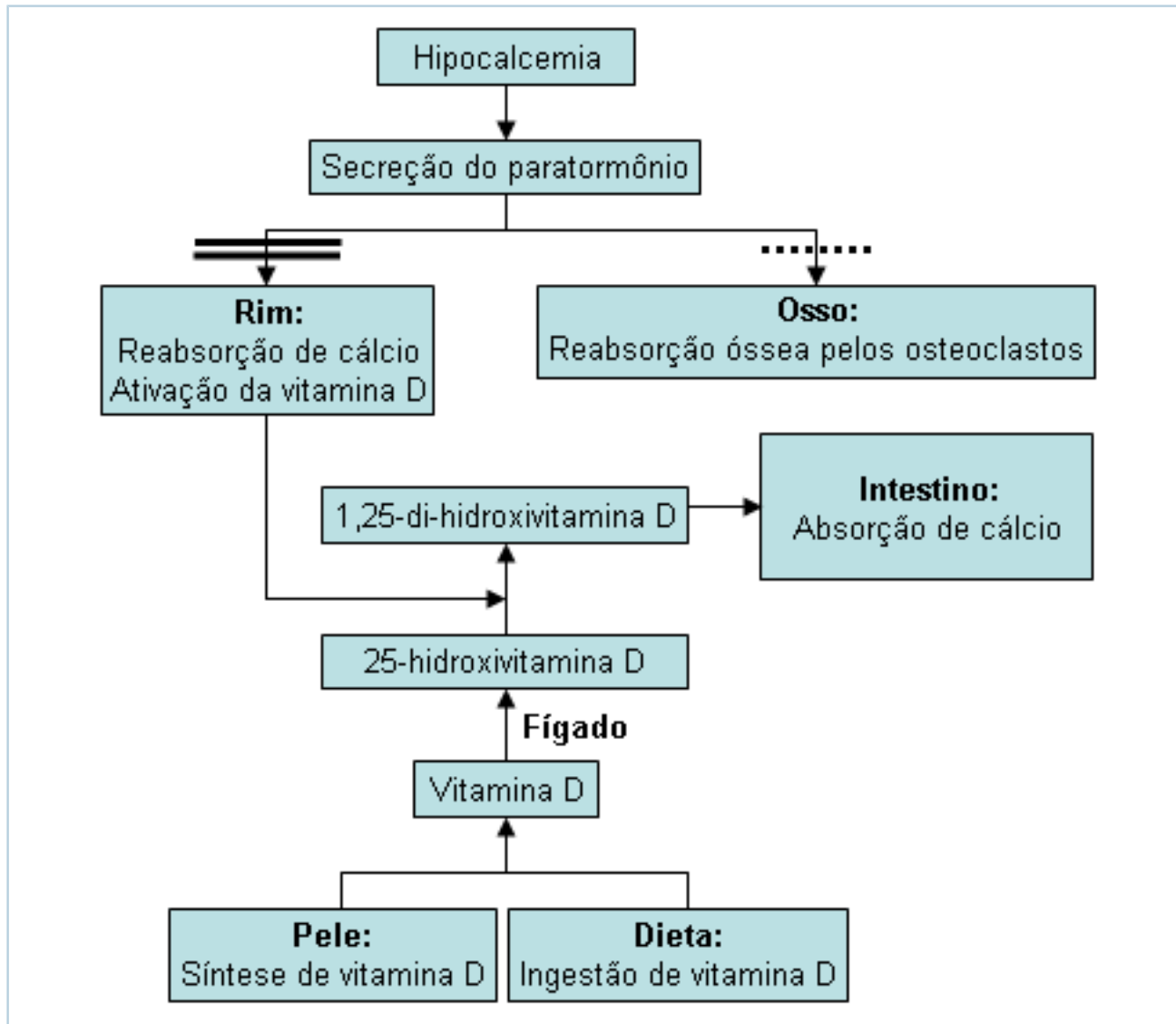
Fisiopatologia

O paratormônio (PTH) está envolvido primariamente na homeostase do cálcio. Ele é liberado pela glândula paratireoide quando um receptor de cálcio percebe um decréscimo no nível de cálcio ionizado. O PTH libera cálcio dos ossos, aumenta a absorção intestinal do cálcio ao promover a síntese e ativação da vitamina D, e promove reabsorção do cálcio e excreção do fosfato nos rins. A ligação do PTH ou do peptídeo relacionado ao PTH (PTHrP), uma proteína importante para o crescimento, ao seu receptor é seguida por uma cascata de eventos que são mediados por proteínas G. Quando o ligante se liga ao seu receptor, a proteína G é ativada e estimula a síntese do segundo mensageiro, a adenosina monofosfato cíclica (cAMP). Defeitos na sinalização de cAMP podem resultar em anormalidades das funções metabólica, esquelética ou mental superior decorrentes da ampla distribuição desse sistema de sinalização. Os defeitos mais comuns observados no pseudo-hipoparatiroidismo são resistência ao PTH (produzindo hipocalcemia), resistência ao hormônio estimulante da tireoide (produzindo hipotireoidismo) e o fenótipo esquelético característico (osteodistrofia hereditária de Albright). A resistência ao PTH resulta em hipocalcemia. Os níveis de PTH se tornam cronicamente elevados porque a hipocalcemia e hiperfosfatemia continuam a estimular a produção do PTH, o qual, por sua vez, não consegue restaurar os níveis de cálcio.

Muitos pacientes apresentam hipocalcemia crônica assintomática, mas podem ocorrer sintomas de hipersensibilidade de nervos e músculos, parestesias, tremores, ansiedade e anormalidades eletrocardiográficas (prolongamento de QT). Se os níveis de cálcio não forem corrigidos nos pacientes com hipocalcemia sintomática, arritmia cardíaca e morte podem ocorrer.

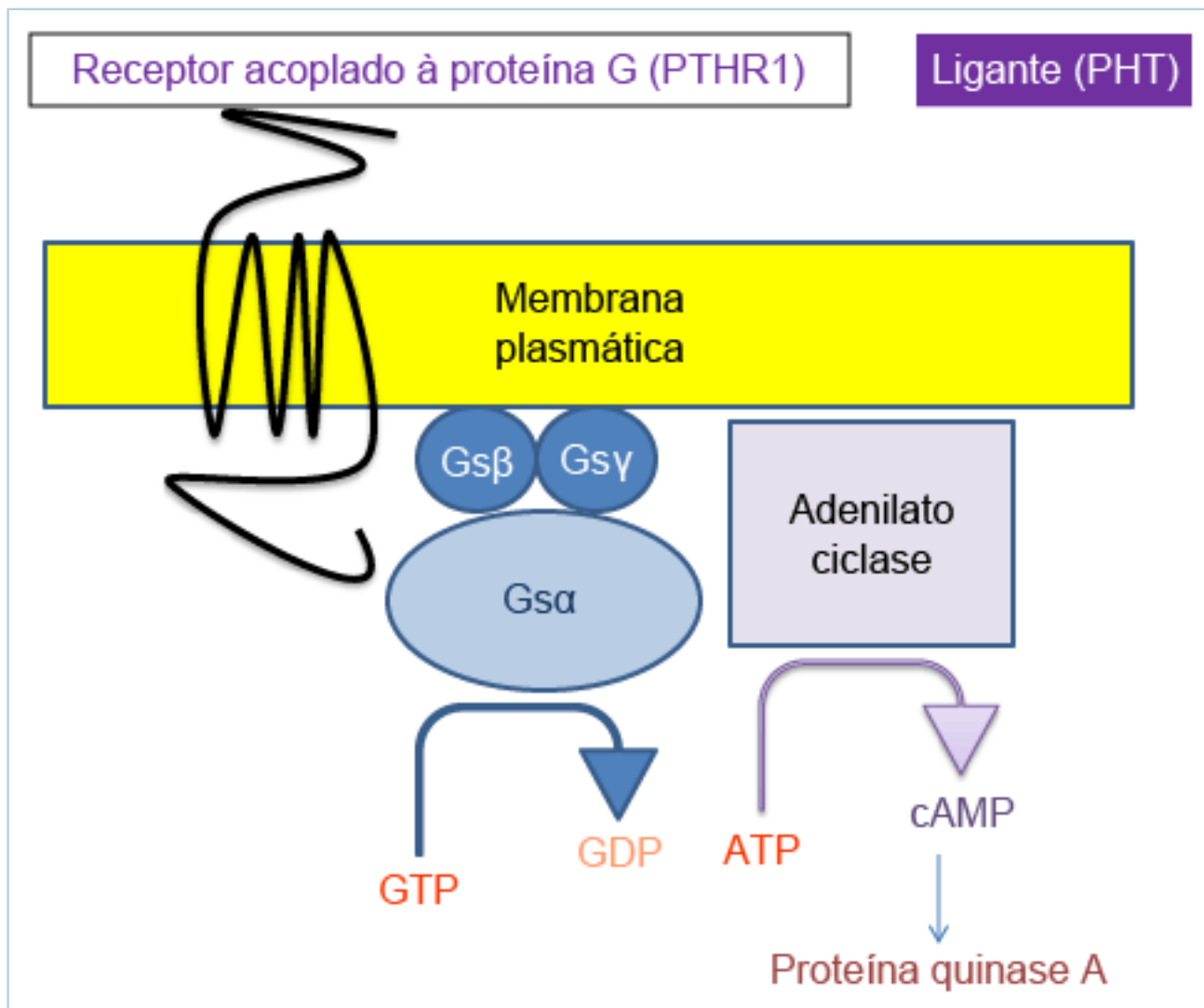
A resistência ao PTH também pode causar hiperfosfatemia, que estimula a secreção do PTH na tentativa de reduzir os níveis de fosfato. A hiperfosfatemia causa a formação aumentada de fosfato de cálcio em locais extraesqueléticos. O fosfato de cálcio pode ser depositado nos rins (causando nefrolitíase), no cérebro (causando calcificação dos gânglios da base), na pele (causando calcificação e ossificação subdérmica) e no olho (causando catarata).

O fenótipo esquelético característico não apresenta relação com a sensibilidade ao PTH. Ele se deve ao papel crucial da sinalização da Gs-alfa no crescimento, diferenciação e estrutura desses tecidos.



Visão geral da regulação do cálcio sérico. As linhas duplas e a linha pontilhada indicam os defeitos na sinalização do paratormônio (PTH) observados no pseudo-hipoparatiroidismo. O defeito na resposta renal é mais pronunciado

Criado no BMJ Evidence Centre com base nas informações do autor



A cascata de sinalizações do paratormônio

Do acervo de Kent Wehmeier, Universidade da Flórida, Jacksonville

Classificação

Tipos de pseudo-hipoparatiroidismo (PHP) com base nas características clínicas, resposta ao paratormônio (PTH) e genótipo[2] [3] [4]

Tipo 1a:

- Causado por perda de função devido a mutação heterozigótica acima ou dentro do locus do GNAS, onde o gene de 13 exons codifica a subunidade alfa da proteína estimuladora de ligação ao nucleotídeo guanina (proteína G) Gs-alfa
- Osteodistrofia hereditária de Albright associada
- Resposta reduzida ao PTH exógeno, conforme medida pela adenosina monofosfato cíclica (cAMP) na urina e fósforo na urina
- O cálcio sérico é baixo

- A resistência ao hormônio é generalizada, afetando hormônios que precisam da sinalização da Gs-alfa, como o PTH/peptídeo relacionado ao PTH (PTHrP), hormônio estimulante da tireoide (TSH), gonadotrofinas e hormônio de liberação do hormônio do crescimento
- Herança autossômica dominante; ligada ao alelo materno.

Tipo 1b:

- Causado por mutações no GNAS resultantes da ruptura dos elementos de controle de "imprinting"
- Transcrição reduzida de Gs-alfa em determinados tecidos onde a transcrição do gene é derivada do alelo materno
- Nenhuma alteração significativa na atividade da Gs-alfa é detectada
- A resistência hormonal é limitada à atividade do PTH no córtex renal
- Não há fenótipo esquelético associado
- Resposta reduzida ao PTH exógeno, conforme medida pelo cAMP na urina e fósforo na urina
- O cálcio sérico é baixo
- A resistência hormonal é limitada ao tecido-alvo do PTH; no entanto, há números crescentes de casos associados à resistência ao TSH
- A herança pode ser esporádica ou autossômica dominante familiar.

Tipo 1c:

- A atividade normal da Gs-alfa com a ausência de mutações no GNAS são as características do tipo 1c.[5] No entanto, duas mutações nonsense e duas mutações de sentido incorreto na extremidade carboxila do GNAS foram detectadas em alguns tipos de pacientes do tipo 1c[5] [6] [7]
- Osteodistrofia hereditária de Albright associada
- Resposta reduzida ao PTH exógeno, conforme medida pelo cAMP na urina e fósforo na urina
- O cálcio sérico é baixo
- A resistência hormonal é generalizada (afeta qualquer hormônio que depende da sinalização da Gs-alfa)
- Herança semelhante à do tipo 1a (ou seja, autossômica dominante, ligada ao alelo materno).

Tipo 2:

- A mutação genética subjacente é desconhecida
- Não há fenótipo esquelético associado
- Resposta complexa ao PTH exógeno, a resposta do fósforo na urina é reduzida, mas a do cAMP na urina é normal
- O cálcio sérico é baixo
- A resistência hormonal é limitada ao tecido-alvo do PTH
- A herança é desconhecida.

Pseudopseudo-hipoparatiroidismo:

- Causado por mutações no GNAS
- Osteodistrofia hereditária de Albright associada
- Resposta normal ao PTH exógeno, conforme medida pelo cAMP na urina e fósforo na urina
- O cálcio sérico é normal
- Sem resistência hormonal
- Herança autossômica dominante, ligada ao alelo paterno.

Prevenção secundária

A maioria das complicações pode ser evitadas pelo manejo meticuloso com terapia oral de cálcio e vitamina D, para garantir que os níveis de cálcio sérico e fosfato permaneçam na faixa normal. A ingestão adequada de fluidos também é importante para ajudar a evitar a nefrolitíase.

Se uma paciente com pseudo-hipoparatiroidismo quiser conceber, o diagnóstico genético pré-implantacional (DGPI) deve ser considerado para reduzir e potencialmente eliminar a transmissão da mutação do GNAS ao feto. O DGPI permite a seleção de embriões sem mutações GNAS para implantação.^[55]

Caso clínico

Caso clínico #1

Uma menina de 12 anos apresenta baixa estatura. Ela fornece uma história de câibras musculares e nós na pele, e é obesa com atraso no desenvolvimento. No exame físico, ela apresenta rosto redondo, nódulos subcutâneos endurecidos, terceiro e quarto dedos encurtados bilateralmente e desenvolvimento dental insuficiente.

Abordagem passo a passo do diagnóstico

O pseudo-hipoparatiroidismo (PHP) é uma condição rara, e o encaminhamento a um centro especializado deve ser considerado. Uma declaração de consenso internacional de 2018 fornece recomendações para o diagnóstico e manejo do PHP.[1] Os pacientes podem ser assintomáticos ou apresentar sintomas e sinais de hipocalcemia. Além disso, os pacientes com PHP tipos 1a e 1c apresentam fenótipo esquelético característico de osteodistrofia hereditária de Albright e geralmente têm baixa estatura. Calcificação subcutânea foi relatada no período neonatal.[28] Uma proporção de pacientes pode apresentar hipotireoidismo concomitante. As diferentes formas de PHP são distinguidas usando uma combinação de características clínicas, medição da resposta da adenosina monofosfato cíclica (cAMP) e fosfato urinários ao estímulo do paratormônio (PTH) exógeno e teste genético.

Os tipos 1a e 1c do PHP apresentam modo de herança autossômica dominante.[25] O tipo 1b é geralmente esporádico, ainda que casos familiares tenham sido relatados.[26] [27]

A herança de PHP do tipo 2 é desconhecida, mas existe a hipótese de que o PHP tipo 2 possa ser um defeito adquirido secundário à deficiência de vitamina D.[5]

Resistência ao PTH

A resistência ao PTH produz hipocalcemia e hiperfosfatemia, que produzem características clínicas distintas. A hipocalcemia nem sempre se manifesta no nascimento, mas tende a ocorrer entre 3 e 8 anos de idade. A hipocalcemia leve é frequentemente assintomática. Alguns pacientes podem relatar câibras musculares. A hipocalcemia grave é uma emergência médica, e é importante estar alerta para os sintomas e sinais principais. As parestesias que afetam os lábios, dedos ou pododáctilos são sintomas iniciais comuns. A hipocalcemia grave pode causar contrações e espasmos musculares ou tetania. Se os espasmos afetarem o músculo liso laríngeo, o paciente poderá desenvolver estridor com risco de vida. O paciente pode relatar letargia ou ansiedade. Se não tratadas, os pacientes poderão desenvolver confusão, convulsões ou arritmia cardíaca fatal. O PHP também pode ser a causa de discinesias paroxísticas (distúrbios do movimento involuntário intermitente).[29] Sinais sutis, como unhas quebradiças, cabelo ressecado ou calcificação da pina das orelhas, também podem ser observados.

A hipocalcemia produz dois principais sinais clínicos.

- O sinal de Chvostek é induzido tocando com o dedo um nervo facial na frente do trago da orelha com a boca levemente aberta. A contração dos músculos ipsilaterais faciais é considerada positiva e é um sinal de hipersensibilidade das fibras nervosas.

- O sinal de Trousseau é induzido inflando o manguito da pressão arterial colocado sobre a artéria braquial para 20 mmHg acima da sistólica por 5 minutos. A isquemia distal produz tetania da mão com flexão nas articulações metacarpofalângicas e extensão nas articulações interfalângicas. Quanto mais rápida a resposta, menor o cálcio sérico.

A hiperfosfatemia produz um aumento no depósito do fosfato de cálcio em tecidos extraesqueléticos. Cálculos de fosfato de cálcio podem se formar nos rins, produzindo nefrolitíase. O depósito de fosfato de cálcio no cérebro produz calcificação nos gânglios da base, um achado clássico de tomografia computadorizada (TC) do PHP. O depósito de fosfato de cálcio na pele produz calcificação e ossificação subdérmica. O depósito de fosfato de cálcio nos olhos pode causar catarata. O exame oftalmológico de rotina é necessário em todos os pacientes para identificar a formação de catarata.

[Fig-3]

[Fig-4]

Osteodistrofia hereditária de Albright

Os tipos 1a e 1c do PHP estão associados à osteodistrofia hereditária de Albright, que tem um fenótipo esquelético característico. Essas características incluem baixa estatura (altura < percentil 10), compleição atarracada, rosto redondo, hipoplasia dental, braquimetacarpia e braquimetatarsia. A maioria dos pacientes apresentam comprometimento intelectual e obesidade associados. Os sinais diagnósticos mais úteis são encurtamento metacarpal, afetando classicamente os metacarpos III, IV e V, que produz ondulação sobre as articulações dos dedos.[30]

Outras doenças congênitas podem apresentar um fenótipo semelhante e nem sempre é fácil distingui-las.[31] No entanto, esses pacientes não apresentam defeitos demonstráveis na sinalização ou na função do PTH.

[Fig-5]

[Fig-6]

Outras anormalidades e associações endócrinas

A disfunção endócrina associada mais comum é o hipotireoidismo, produzido pela resposta reduzida ao hormônio estimulante da tireoide (TSH). As características clínicas do hipotireoidismo são inespecíficas e incluem fraqueza, letargia, sensibilidade ao frio, constipação, ganho de peso, depressão, irregularidade menstrual, mialgia, pele ressecada ou espessa, edema palpebral, língua espessa, cabelo espesso, edema facial e bradicardia. O hipotireoidismo pode ser observado em qualquer paciente com doença do tipo 1a ou 1c e, possivelmente, também na doença do tipo 1b.

Outras disfunções endócrinas são raras e são observadas na doença tipo 1a ou 1c. Elas incluem resistência à gonadotrofina e possivelmente ao hormônio de liberação do hormônio do crescimento (GHRH). A resistência à gonadotrofina geralmente se manifesta com puberdade tardia ou infertilidade. A resistência ao GHRH se manifesta com características da deficiência de hormônio do crescimento.

Casos esporádicos de malformação de Chiari tipo 1,[32] cálculos biliares de colesterol,[33] psicose[34] e osteosclerose foram relatados.[35]

Exames iniciais

Níveis de cálcio sérico (total e ionizado), fosfato e PTH devem ser medidos em todos os pacientes nos quais haja suspeita de diagnóstico. A creatinina sérica também é necessária para ajudar na interpretação dos níveis de cálcio e fosfato. Hipocalcemia e hiperfosfatemia associadas à concentração elevada de PTH e níveis normais de 25-hidroxivitamina D sugerem fortemente um diagnóstico de PHP. Entretanto, alguns pacientes podem apresentar níveis normais de cálcio, fosfato e PTH.

Outros exames devem ser realizados para descartar outras causas comuns de hipocalcemia. Os níveis de magnésio sérico devem ser medidos para descartar hipomagnesemia, que pode reduzir a secreção e ação do PTH. Os níveis da 25-hidroxivitamina D devem ser medidos para descartar deficiência de vitamina D e osteomalácia.

Exames posteriores

Exames por imagem

- Em pacientes com fenótipo esquelético característico de osteodistrofia hereditária de Albright, radiografias simples das mãos vão revelar encurtamento dos metacarpos.[36]
- A TC cranioencefálica pode revelar calcificação dos gânglios da base. Não é necessária para o diagnóstico, e é geralmente realizada para descartar outras causas de parestesias e confusão.
- O exame de densitometria óssea (DEXA) é necessária em pacientes com fraturas. A perda óssea pode ocorrer em qualquer forma de PHP decorrente da sensibilidade preservada do osso ao PTH, mas geralmente é apenas significativa em pacientes com níveis baixos de esteroides sexuais, resultante da resistência à gonadotrofina associada. Alguns pesquisadores sugeriram que em pacientes com PHP tipo 1a, a densidade óssea regional é normal, enquanto a densidade óssea total é elevada.[37]

Resposta ao PTH exógeno

- A resposta ao PTH humano exógeno (hPTH) é avaliada para distinguir os diferentes subtipos de PHP. É também a única forma de estabelecer o diagnóstico de PHP em pacientes com resultados inconclusivos nos exames iniciais.
- O paciente é retirado dos suplementos de cálcio e realiza jejum de uma noite. Às 6h, o paciente começa a tomar 250 mL de líquido a cada hora até as 12h. Duas amostras controle de urina para medir o cAMP, creatinina, fosfato e cálcio são coletadas antes das 9h. O hPTH sintético é administrado por via subcutânea às 9h, e a urina é coletada a cada meia hora para medir cAMP e fósforo urinários. Amostras séricas são coletadas às 9h e 11h para medir a creatinina, cAMP, 1,25-di-hidroxivitamina D e fósforo. O teste é concluído às 12h.
- Sujeitos normais mostram um aumento de 10 a 20 vezes na excreção urinária da cAMP e um aumento de 20% a 30% na excreção do fosfato, independentemente da concentração de cálcio sérico. A resposta do cAMP e a do fosfato mostram-se reduzidas em pacientes com PHP tipo 1a, 1b ou 1c. Pacientes com PHP tipo 2 apresentam resposta reduzida do fosfato, mas a resposta do cAMP é preservada. Já pacientes com pseudopseudo-hipoparatiroidismo revelam uma resposta normal da cAMP e do fosfato.

Teste genético

- A análise mutacional do gene GNAS (o gene que codifica a proteína de ligação ao nucleotídeo guanina Gs-alfa) está disponível em vários laboratórios clínicos. Isso mostrará mutações

causativas conhecidas do tipo 1a, tipo 1b e pseudopseudo-hipoparatiroidismo.[3] [38] [39] [40] [41] [42] As causas do tipo 1c e do tipo 2 são desconhecidas.

Outros testes endócrinos

- O tipo 1a ou 1c pode apresentar resistência hormonal generalizada; testes da função tireoidiana (TSH, T4 livre) devem ser realizados no início porque a disfunção tireoidiana é a disfunção endócrina associada mais comum observada nesses pacientes.
- É necessário também considerar a avaliação do eixo da gonadotrofina (hormônio folículo-estimulante, hormônio luteinizante, estradiol ou testosterona) e o eixo GHRH-hormônio do crescimento (hormônio do crescimento, fator de crescimento semelhante à insulina-1) em todos os pacientes com suspeita de PHP tipos 1a e 1c ou nas pessoas que apresentarem sintomas de puberdade tardia ou infertilidade.

[Fig-7]

Como diferenciar os subtipos clínicos do PHP

É possível identificar os diferentes subtipos do PHP mediante uma combinação de características clínicas, resistência hormonal, testes diagnósticos e rastreamento genético.[2] [3] [5]

	Tipo 1a	Tipo 1b	Tipo 1c	Tipo II	PseudoPHP
OHA	sim	não	sim	não	sim
Nível de cálcio	baixo	baixo	baixo	baixo	normal
Nível de PTH	alto	alto	alto	alto	normal
Resposta ao PTH exógeno	↓ cAMP urinário ↓ fósforo urinário	↓ cAMP urinário ↓ fósforo urinário	↓ cAMP urinário ↓ fósforo urinário	cAMP urinário normal ↓ fósforo urinário	cAMP urinário normal fósforo urinário normal
Mutações no gene GNAS	mutações inativadoras maternas	desregulação por imprinting	poucas mutações inativadoras relacionadas	nenhuma	mutações inativadoras paternas
Resistência hormonal	múltipla: PTH, TSH, Gn, GHRH	PTH, TSH	múltipla: PTH, TSH, Gn	PTH somente	nenhuma

OHA: Osteodistrofia hereditária de Albright; pseudo-PHP: pseudopseudo-hipoparatiroidismo; cAMP: Adenosina monofosfato cíclico; PTH: paratormônio; TSH: hormônio estimulante da tireoide; Gn: gonadotrofina; GHRH: hormônio de liberação do hormônio do crescimento

Subtipos do pseudo-hipoparatiroidismo

Criado pelo Dr. Emad Naem

Fatores de risco

Fortes

história familiar positiva de PHP

- Os tipos 1a e 1c apresentam um modo de herança autossômica dominante. Devido à capacidade reprodutiva deficiente das pessoas com tipo 1a e 1c, poucas informações estão disponíveis em relação à frequência com a qual a mutação é transmitida.[25]
- O tipo 1b geralmente é esporádico, embora haja casos familiares relatados.[26] [27]
- A herança do tipo 2 é desconhecida, mas existe a hipótese de que o pseudo-hipoparatiroidismo (PHP) tipo 2 possa ser um defeito adquirido secundário à deficiência de vitamina D.[5]

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

história familiar positiva de PHP (comum)

- Os tipos 1a e 1c apresentam um modo de herança autossômica dominante. Devido à capacidade reprodutiva deficiente das pessoas com tipo 1a ou 1c, há pouca informação disponível em relação à frequência de transmissão da mutação.[25]
- O tipo 1b geralmente é esporádico, embora haja casos familiares relatados.[26] [27]
- A herança do tipo 2 é desconhecida, mas existe a hipótese de que possa ser um defeito adquirido secundário à deficiência de vitamina D.[5]

cãibra muscular (comum)

- Muitos pacientes com hipocalcemia leve são assintomáticos, mas câibra muscular é o sintoma mais comum encontrado.

parestesias (comum)

- Afetam os lábios, dedos ou pododáctilos.
- Um sintoma precoce comum da hipocalcemia.

contrações musculares (comum)

- Sinal de hipocalcemia grave.

sinal de Chvostek positivo (comum)

- É induzido tocando com um dedo um nervo facial na frente do trago da orelha com a boca levemente aberta.
- A contração dos músculos ipsilaterais faciais é considerada positiva e é um sinal de hipersensibilidade das fibras nervosas.
- Ocorre na hipocalcemia, mas não é específico.
[Fig-3]

comprometimento intelectual (comum)

- Uma característica importante do pseudo-hipoparatiroidismo (PHP).

Osteodistrofia hereditária de Albright (comum)

- As características incluem baixa estatura (altura < percentil 10), compleição atarracada, rosto redondo, braquimetacarpia, braquimetatarsia, índice de massa corporal (IMC) no percentil 95 ou superior e anormalidades dentais.
- Anormalidades dentais incluem hipoplasia do esmalte, erupção dentária ausente ou tardia e raízes curtas ou obtusas.
[Fig-5]

[Fig-6]

espasmos musculares (incomum)

- Sinal de hipocalcemia grave. Se os espasmos afetarem o músculo liso laríngeo, o paciente desenvolverá estridor com risco de vida.

tetania (incomum)

- Sinal tardio de hipocalcemia grave.

sinal de Trousseau positivo (incomum)

- Induzido por inflação no manguito da pressão arterial colocado sobre a artéria braquial a 20 mmHg acima da sistólica por 5 minutos.
- A isquemia distal produz tetania da mão com flexão nas articulações metacarpofalângicas e extensão nas articulações interfalangeanas.
- Quanto mais rápida a resposta, menor o cálcio sérico.

[Fig-4]

Outros fatores de diagnóstico**letargia (comum)**

- Um sintoma inespecífico que pode refletir hipocalcemia ou hipotireoidismo.

ansiedade (comum)

- Um sintoma inespecífico que pode ocorrer em hipocalcemia.

convulsões (incomum)

- Ocorre em hipocalcemia grave.

discinesias paroxísticas (incomum)

- O PHP é uma causa rara de discinesias paroxísticas (distúrbios do movimento involuntário intermitente).[29]

unhas quebradiças (incomum)

- Sinal sutil de hipocalcemia.

cabelos ressecados (incomum)

- Sinal sutil de hipocalcemia.

calcificação subcutânea (incomum)

- A calcificação da pina da orelha ou calcificação/ossificação subdérmica ocorrem como consequência do depósito de fosfato de cálcio, produzido pela hiperfosfatemia.[43]

catarata (incomum)

- Consequência da hiperfosfatemia, causando o depósito de fosfato de cálcio no olho.

características do hipotireoidismo (incomum)

- As características clínicas do hipotireoidismo incluem fraqueza, letargia, sensibilidade ao frio, constipação, ganho de peso, depressão, irregularidade menstrual, mialgia, pele ressecada ou espessa, edema palpebral, língua espessa, cabelo espesso, edema facial e bradicardia.

características de outras resistências hormonais (incomum)

- Puberdade tardia e infertilidade; comumente observadas em pacientes com resistência generalizada a hormônios decorrente da resistência à ação das gonadotrofinas.

malformação de Chiari tipo 1 (incomum)

- Casos esporádicos dessa anomalia congênita do rombencéfalo foram relatados.[32]

história de cálculos biliares de colesterol (incomum)

- Casos esporádicos.[33]

características de psicose (incomum)

- Casos esporádicos.[34]

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
cálcio sérico <ul style="list-style-type: none"> • Deve ser considerado em pacientes com sintomas sugestivos de hipocalcemia (convulsões, parestesia, câibras musculares, intervalo QT prolongado) em pacientes com história familiar positiva e naqueles com osteodistrofia hereditária de Albright. • Deve ser realizado de preferência em jejum. Cálcio ionizado é o teste preferido, já que explica fatores como pH e ligação de proteína. • Se o cálcio total for usado, é necessário determinar o nível de albumina. O nível de cálcio ajustado deve ser calculado quando o nível de albumina for anormal, oferecendo uma estimativa de qual deveria ser o nível de cálcio, se o nível de albumina estivesse dentro da variação normal. • Para unidades do sistema internacional (cálcio em mmol/L; albumina em g/L), o cálcio sérico corrigido é $0.02 \times (\text{nível de albumina normal} - \text{nível de albumina do paciente}) + \text{cálcio sérico}$. Para unidades dos EUA, cálcio ajustado (mg/dL) = $\text{Ca total medido (mg/dL)} + 0.8 \times (4.0 - \text{albumina sérica [g/dL]})$, onde 4.0 representa o nível médio de albumina em g/dL. • O cálcio sérico é normal no pseudopseudo-hipoparatiroidismo. 	tipicamente baixo ou pode ser normal
fósforo sérico <ul style="list-style-type: none"> • Medido com o cálcio sérico. • Deve ser realizado de preferência em jejum. • O fosfato sérico é normal no pseudopseudo-hipoparatiroidismo. 	tipicamente elevado ou pode ser normal
paratormônio (PTH) sérico <ul style="list-style-type: none"> • PTH elevado sugere pseudo-hipoparatiroidismo (PHP). • PTH reduzido sugere hipoparatiroidismo como a causa de hipocalcemia. • Os níveis de PTH podem ser normais em casos leves e em pseudopseudo-hipoparatiroidismo. 	tipicamente elevado ou pode ser normal
creatinina sérica <ul style="list-style-type: none"> • Ela é necessária para interpretar os valores de cálcio e fósforo como apropriados ou inapropriados. Suspeitar de hiperparatiroidismo secundário decorrente de doença renal crônica se hipocalcemia e hiperfosfatemia estiverem associadas a alto nível de PTH e elevação significativa de creatinina. 	normal

Exame	Resultado
magnésio sérico <ul style="list-style-type: none"> Um baixo nível de magnésio precisa ser corrigido antes de interpretar os resultados do PTH. 	normais ou baixas
25-hidroxivitamina D sérica <ul style="list-style-type: none"> Geralmente normal no PHP. A deficiência de vitamina D pode causar PTH elevado e hipocalcemia e deve ser corrigida antes de diagnosticar PHP. 	normal
hormônio folículo-estimulante <ul style="list-style-type: none"> Deve ser considerada a avaliação do eixo da gonadotrofina, incluindo o hormônio folículo-estimulante, em todos os pacientes com suspeita de PHP tipos 1a e 1c e nas pessoas que apresentarem sintomas de puberdade tardia ou infertilidade. Pode ocorrer resistência ao hormônio folículo-estimulante. 	pode estar elevada
hormônio luteinizante <ul style="list-style-type: none"> Deve ser considerada a avaliação do eixo da gonadotrofina, incluindo o hormônio luteinizante, em todos os pacientes com suspeita de PHP tipos 1a e 1c e nas pessoas que apresentarem sintomas de puberdade tardia ou infertilidade. 	pode estar elevada
estradiol <ul style="list-style-type: none"> Deve ser considerada a avaliação do eixo da gonadotrofina, incluindo o estradiol, em todos os pacientes com suspeita de PHP tipos 1a e 1c e nas pessoas que apresentarem sintomas de puberdade tardia ou infertilidade. 	pode estar baixo
testosterona <ul style="list-style-type: none"> Deve ser considerada a avaliação do eixo da gonadotrofina, incluindo a testosterona, em todos os pacientes com suspeita de PHP tipos 1a e 1c e nas pessoas que apresentarem sintomas de puberdade tardia ou infertilidade. 	pode estar baixo
hormônio do crescimento <ul style="list-style-type: none"> Deve ser considerada a avaliação do eixo hormônio de liberação do hormônio do crescimento-hormônio do crescimento em todos os pacientes com suspeita de PHP tipos 1a e 1c e nas pessoas que apresentarem sintomas de puberdade tardia ou infertilidade. 	pode ser detectada deficiência de hormônio do crescimento
fator de crescimento semelhante à insulina-1 <ul style="list-style-type: none"> Deve ser considerada a avaliação do eixo hormônio de liberação do hormônio do crescimento-hormônio do crescimento, incluindo o fator de crescimento semelhante à insulina-1, em todos os pacientes com suspeita de PHP tipos 1a e 1c e nas pessoas que apresentarem sintomas de puberdade tardia ou infertilidade. 	pode estar baixo

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
radiografia das mãos <ul style="list-style-type: none"> A braquidactilia na osteodistrofia hereditária de Albright é produzida pelo encurtamento e alargamento relativos de ossos longos específicos das mãos, geralmente dos metacarpos III, IV, V e a 1ª falange distal. [Fig-9] Os achados podem ser assimétricos. Deformidade no punho semelhante à de Madelung (MLD) foi relatada em pacientes com PHP tipo 1b. A MLD é caracterizada por condrodisostose acentuada, proeminência da extremidade inferior da ulna, encurtamento e arqueamento acentuados do rádio e desvio palmar e ulnar dos ossos carpais.[44] 	encurtamento dos metacarpos
eletrocardiograma (ECG) <ul style="list-style-type: none"> O intervalo QT depende de frequência. Um QT corrigido (QTc) de mais de 0.44 segundo é patológico e precisa de avaliação adicional. Necessário em qualquer paciente sintomático ou com hipocalcemia significativa para avaliar a irritabilidade miocárdica. Um intervalo QT prolongado pode ser um sinal de arritmia iminente. 	intervalo QT normal ou elevado
hormônio estimulante da tireoide (TSH) sérico <ul style="list-style-type: none"> A doença do tipo 1a ou 1c pode apresentar resistência hormonal generalizada; testes da função tireoidiana (TSH, T4 livre) devem ser realizados no início porque a disfunção tireoidiana é a disfunção endócrina associada mais comum observada nesses pacientes. Deve ser coletada pela manhã. Os níveis séricos de TSH exibem uma variação diurna, sendo o pico à noite e o nadir, que se aproxima de 50% do valor máximo, entre 10h e 16h. O efeito dessa variação biológica nos testes de função tireoidiana será minimizado se as medidas do TSH e do hormônio tireoidiano forem feitas pela manhã. 	normal ou elevado
tiroxina livre sérica (T4) <ul style="list-style-type: none"> A doença do tipo 1a ou 1c pode apresentar resistência hormonal generalizada; testes da função tireoidiana (TSH, T4 livre) devem ser realizados no início porque a disfunção tireoidiana é a disfunção endócrina associada mais comum observada nesses pacientes. Deve ser coletada pela manhã. 	normal ou reduzida
resposta ao paratormônio humano exógeno (1-34) <ul style="list-style-type: none"> Os achados desse teste ajudam a confirmar o diagnóstico em casos com resultados inconclusivos de outros testes e para distinguir os diferentes subtipos de PHP.[3] Os tipos 1a, 1b e 1c produzem uma resposta reduzida da adenosina monofosfato cíclica (cAMP) e do fósforo. O tipo 2 produz uma resposta reduzida do fósforo, mas uma resposta normal da cAMP. O pseudopseudo-hipoparatiroidismo produz uma resposta normal do fosfato e da cAMP. 	resposta reduzida do fosfato e/ou cAMP urinários

Exame	Resultado
exame de densitometria óssea (DEXA) <ul style="list-style-type: none"> Ela é exigida em pacientes com fraturas. A perda óssea pode ocorrer em qualquer forma de PHP decorrente da sensibilidade preservada do osso ao PTH, mas geralmente apenas se torna significativa em pacientes com níveis baixos de esteroides sexuais, como resultado da resistência concomitante à gonadotrofina. A osteosclerose (alta densidade óssea) raramente ocorre.[35] 	massa óssea reduzida; Z-score pode ser normal ou abaixo de -2
tomografia computadorizada (TC) do crânio <ul style="list-style-type: none"> Ela não é necessária para o diagnóstico. [Fig-7] Geralmente realizada para descartar outras causas de convulsões ou confusão. 	calcificações dos gânglios da base
análise da mutação do GNAS <ul style="list-style-type: none"> Identifica mutações no GNAS (o gene que codifica a proteína de ligação ao nucleotídeo guanina) Gs-alfa que causa pseudopseudo-hipoparatiroidismo tipos 1a e 1b. 	pode ou não identificar mutação

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Pseudopseudo-hipoparatiroidismo	<ul style="list-style-type: none"> Os pacientes apresentam osteodistrofia hereditária de Albright sem sintomas ou sinais de resistência ao paratormônio (PTH). 	<ul style="list-style-type: none"> Cálcio sérico e PTH são normais. Resposta normal ao PTH exógeno, conforme medida pela adenosina monofosfato cíclica na urina e fósforo na urina. A herança paterna das mutações causativas do GNAS (GNAS é o gene que codifica a proteína de ligação ao nucleotídeo guanina Gs-alfa).

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Hipoparatiroidismo primário	<ul style="list-style-type: none"> História de cirurgia prévia da glândula tireoide, transfusões múltiplas ou doença de Wilson. Características morfológicas da síndrome de DiGeorge podem estar presentes (hipertelorismo, micrognatia, filtro labial curto com aparência de boca de peixe, inclinação antimongoloide, telecanto com fendas palpebrais pequenas). Surdez ou cegueira sugestivas de doença mitocondrial. Podem estar associadas a comprometimento intelectual e desenvolvimento tardio. 	<ul style="list-style-type: none"> Os níveis do paratormônio são baixos com níveis séricos baixos de cálcio e 25-hidroxivitamina D. O magnésio sérico pode estar baixo ou elevado.
Hiperparatiroidismo secundário	<ul style="list-style-type: none"> Os pacientes podem apresentar doença renal crônica com fadiga, anorexia, dispneia e edema. Crianças com deficiência de vitamina D podem apresentar sinais de raquitismo. 	<ul style="list-style-type: none"> Em pessoas com insuficiência renal, a creatinina sérica está elevada, com níveis elevados de PTH produzidos pelos níveis reduzidos de cálcio e de 1,25-di-hidroxivitamina D.
Deficiência de vitamina D	<ul style="list-style-type: none"> Sintomas e sinais de raquitismo: hipotonia, dor e sensibilidade no osso, fraqueza muscular, pernas arqueadas e joelhos varos, sulco de Harrison, peito de pombo e cifoescoliose. O raquitismo por deficiência de vitamina D pode mimetizar o pseudo-hipoparatiroidismo (PHP) em lactentes, causando nível elevado de PTH, hipocalcemia e hiperfosfatemia. O tratamento com vitamina D vai normalizar esses parâmetros.[45] 	<ul style="list-style-type: none"> Níveis séricos baixos de 25-hidroxivitamina D são diagnósticos.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
síndrome de Fanconi	<ul style="list-style-type: none"> As causas incluem doença falciforme ou quimioterapia identificada na história. 	<ul style="list-style-type: none"> Alta excreção de cálcio urinário sem elevação do fósforo sérico. Aminoacidúria e glicosúria generalizadas. A resposta da adenosina monofosfato cíclica e fósforo urinários ao PTH humano é normal.
Fluorose	<ul style="list-style-type: none"> Sintomas de dor óssea. 	<ul style="list-style-type: none"> O fósforo sérico é de baixo a normal. Os pacientes apresentam densidade óssea aumentada. A resposta da adenosina monofosfato cíclica e fósforo urinários ao PTH humano é normal.
Osteopetrose	<ul style="list-style-type: none"> História familiar de osteopetrose está presente. A forma infantil produz retardo de crescimento, retardo do crescimento pômbero-estatural e obstrução nasal em decorrência da malformação do mastoide e seio paranasal. Deformidades cranianas podem produzir o encarceramento do nervo craniano ou hidrocefalia. A forma adulta é mais leve e pode ser assintomática ou produzir suscetibilidade aumentada a fraturas. Danos ao nervo produzidos por fraturas ósseas podem causar cegueira, paralisia facial ou surdez. 	<ul style="list-style-type: none"> O fósforo sérico é de baixo a normal. Os pacientes apresentam densidade óssea aumentada anormalmente. A resposta da adenosina monofosfato cíclica e fósforo urinários ao PTH humano é normal.
Osteosclerose	<ul style="list-style-type: none"> Nenhuma característica clínica diferenciada. 	<ul style="list-style-type: none"> O fósforo sérico é de baixo a normal. Os pacientes apresentam densidade óssea aumentada anormalmente. A resposta da adenosina monofosfato cíclica e fósforo urinários ao PTH humano é normal.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Braquidactilia familiar	<ul style="list-style-type: none"> Anormalidades isoladas da mão. 	<ul style="list-style-type: none"> A radiografia revela encurtamento da falange média de todos os dígitos. Cálcio e fósforo séricos são normais. A resposta da adenosina monofosfato cíclica e fosfato urinários ao PTH humano é normal.
Síndrome de Prader-Willi	<ul style="list-style-type: none"> Pacientes apresentam tônus muscular insatisfatório e hiperfagia com uma sensação constante de fome. 	<ul style="list-style-type: none"> O teste genético identifica as mutações causativas no cromossomo 15. Os níveis séricos de cálcio e fosfato são normais. A resposta da adenosina monofosfato cíclica e fosfato urinários ao PTH humano é normal.
Acrodisostose	<ul style="list-style-type: none"> Características da cabeça e face incluem braquicefalia, um nariz hipoplásico (achatado), hipoplasia maxilar, boca aberta e pregas epicânticas. 	<ul style="list-style-type: none"> Os níveis séricos de cálcio e fosfato são normais. A resposta da adenosina monofosfato cíclica e fosfato urinários ao PTH humano é normal.
Síndrome de Turner	<ul style="list-style-type: none"> Características morfológicas diagnósticas incluem orelhas baixas ou com má rotação, olhos inclinados para baixo, ptose ou pálpebra caída e baixa linha capilar posterior. Um palato altamente arqueado também é observado. 	<ul style="list-style-type: none"> O cariótipo revela 10% ou mais das células com perda completa ou parcial de um cromossomo sexual.

Critérios de diagnóstico

Tipos de pseudo-hipoparatiroidismo (PHP) com base nas características clínicas, resposta ao paratormônio (PTH) e genótipo[2] [3]

Tipo 1a:

- Causado por mutações no GNAS, o gene que codifica a proteína de ligação ao nucleotídeo guanina (proteína G) Gs-alfa
- Osteodistrofia hereditária de Albright associada
- Resposta reduzida ao PTH exógeno, conforme medida pela adenosina monofosfato cíclica (cAMP) na urina e fósforo na urina
- O cálcio sérico é baixo

- A resistência hormonal é generalizada (afeta qualquer hormônio que depende da sinalização da Gs-alfa)
- Herança autossômica dominante; ligada ao alelo materno.

Tipo 1b:

- Causado por mutações no GNAS
- Não há fenótipo esquelético associado
- Resposta reduzida ao PTH exógeno, conforme medida pelo cAMP na urina e fósforo na urina
- O cálcio sérico é baixo
- A resistência hormonal é limitada ao tecido-alvo do PTH; no entanto, há números crescentes de casos associados à resistência ao hormônio estimulante da tireoide
- A herança é esporádica.

Tipo 1c:

- A atividade normal da Gs-alfa com a ausência de mutações no GNAS são as características do tipo 1c.[5] No entanto, duas mutações nonsense e duas mutações de sentido incorreto na extremidade carboxila do GNAS foram detectadas em alguns tipos de pacientes do tipo 1c[5] [6] [7]
- Osteodistrofia hereditária de Albright associada
- Resposta reduzida ao PTH exógeno, conforme medida pelo cAMP na urina e fósforo na urina
- O cálcio sérico é baixo
- A resistência hormonal é generalizada (afeta qualquer hormônio que depende da sinalização da Gs-alfa)
- Herança semelhante à do tipo 1a (ou seja, autossômica dominante, ligada ao alelo materno).

Tipo 2:

- A mutação genética subjacente é desconhecida
- Não há fenótipo esquelético associado
- Resposta complexa ao PTH exógeno, a resposta do fósforo na urina é reduzida, mas a do cAMP na urina é normal
- O cálcio sérico é baixo
- A resistência hormonal é limitada ao tecido-alvo do PTH
- A herança é desconhecida.

Pseudopseudo-hipoparatiroidismo:

- Causado por mutações no GNAS
- Osteodistrofia hereditária de Albright associada
- Resposta normal ao PTH exógeno, conforme medida pelo cAMP na urina e fósforo na urina
- O cálcio sérico é normal
- Não há resistência hormonal
- Herança autossômica dominante, ligada ao alelo paterno.

Abordagem passo a passo do tratamento

Os defeitos da sinalização subjacente são incuráveis. O principal objetivo do manejo da resistência ao paratormônio (PTH) é manter os níveis de cálcio e fósforo dentro da faixa normal, evitando a hipercalcúria.[1] A hipocalcemia sintomática é uma emergência médica e requer tratamento imediato. A hipocalcemia assintomática pode ser tratada primariamente com suplementos orais de cálcio. Endocrinopatias associadas são tratadas com reposição hormonal. Tratar pacientes com função mental reduzida requer a orientação de cuidadores adequados para garantir a administração correta do medicamento.

Pacientes com hipocalcemia sintomática

A hipocalcemia sintomática é uma emergência médica e deve ser administrado, assim que possível, gluconato de cálcio por via intravenosa. O cálcio deve ser administrado em uma infusão para reduzir flutuações nos níveis. O monitoramento por ECG é necessário durante a administração do cálcio intravenoso para detectar defeitos de condução cardíaca induzidos por cálcio. Se a resposta ao cálcio intravenoso for inadequada, calcitriol (um metabólito da vitamina D) pode ser incluído para melhorar a absorção do cálcio pelo intestino; isso é particularmente benéfico em lactentes.[46] Pacientes com pseudo-hipoparatiroidismo (PHP) geralmente não apresentam deficiência de vitamina D e cuidados devem ser tomados para evitar superdosagem de vitamina D. O calcitriol é preferido ao colecalciferol ou ergocalciferol porque a ativação mediada por paratormônio (PTH) não é necessária, e a toxicidade do calcitriol é mais fácil de ser revertida, pois ele tem uma vida média curta e não é armazenado no tecido adiposo.

O paciente deve passar para suplementos orais de cálcio depois que os sintomas agudos remitem.

Manejo em longo prazo da hipocalcemia

Envolve a redução da calcificação extraesquelética pela obtenção da meta do cálcio sérico no limite inferior da variação normal laboratorial e normalização do fósforo sérico. Suplementos orais de cálcio (por exemplo, carbonato de cálcio e acetato de cálcio) são preferíveis por manter o cálcio sérico normal. A vantagem desses suplementos é que eles também agem como ligantes de fosfato e reduzem a absorção do fosfato pelo intestino. Assim, eles permitem que os níveis de cálcio sejam mantidos sem aumentar o risco de calcificação extraesquelética. Fontes alimentares de cálcio também contêm níveis altos de fosfato, então, aumentar a captação de cálcio dessa fonte aumenta o risco de calcificação extraesquelética. Ligantes de fosfato de alumínio devem ser evitados.

A vitamina D aumenta a absorção do cálcio pelo intestino; o calcitriol pode ser administrado para aumentar os níveis de cálcio, se a normalização dos níveis de cálcio não for obtida com suplementos de cálcio. Os diuréticos tiazídicos podem reduzir a perda de cálcio pelos rins e podem ser incluídos para aumentar ainda mais os níveis de cálcio.

Endocrinopatias associadas

Endocrinopatias associadas requerem tratamento com reposição hormonal. O mais comum é o hipotireoidismo, que requer tratamento em longo prazo com levotiroxina. Em crianças com baixa estatura, a terapia com hormônio do crescimento pode ser benéfica. Crianças com maturação tardia podem precisar de testosterona ou estrogênio exógenos. O início da deficiência de hormônio do crescimento no PHP tipo 1a é variável, limitando o intervalo de tempo para o tratamento da baixa estatura. Tentativas de determinar a etiologia e o melhor esquema de tratamento estão em andamento. O efeito do hormônio

do crescimento humano nesse grupo foi estudado e pesquisadores obtiveram sucesso em atingir a velocidade da altura em crianças na pré-puberdade.[47] Nessa pequena série, somente uma criança obteve altura final normal. Os achados sugerem que a falta do efeito suficiente do hormônio de liberação do hormônio do crescimento (GHRH) é um componente principal da baixa estatura.

Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo (resumo)		
hipocalcemia sintomática		
	1a	gluconato de cálcio ou cloreto de cálcio intravenoso + monitoramento por eletrocardiograma (ECG)

Em curso (resumo)		
hipocalcemia assintomática		
	1a	suplementos de cálcio orais
	adjunto	calcitriol
	adjunto	diurético tiazídico
■ com hipotireoidismo	mais	levotiroxina
■ crianças com baixa estatura devido à deficiência de hormônio do crescimento	adjunto	terapia com hormônio do crescimento
■ crianças com puberdade tardia	adjunto	testosterona ou estrogênio

Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo

hipocalcemia sintomática

1a gluconato de cálcio ou cloreto de cálcio intravenoso + monitoramento por eletrocardiograma (ECG)

Opções primárias

» **gluconato de cálcio**: siga o protocolo local para diretrizes de dosagem e administração

OU

» **cloreto de cálcio**: siga o protocolo local para diretrizes de dosagem e administração

» A hipocalcemia sintomática é uma emergência médica e deve ser administrado, assim que possível, gluconato de cálcio ou cloreto de cálcio por via intravenosa.

» O cálcio deve ser administrado em uma infusão para reduzir flutuações nos níveis.

» O monitoramento por ECG é necessário durante a administração do cálcio intravenoso para detectar defeitos de condução cardíaca induzidos por cálcio. A rápida administração pode causar bradicardia, hipotensão e vasodilatação. A infiltração de cálcio intravenoso pode causar necrose grave e descamação do tecido.

» Os níveis de cálcio devem ser monitorados regularmente.

» O paciente deve passar para suplementos orais de cálcio assim que os sintomas agudos remitem.

Em curso

hipocalcemia assintomática

1a suplementos de cálcio orais

Opções primárias

» **carbonato de cálcio**: crianças: 45-65 mg/kg/dia por via oral administrados em 4 doses

Em curso

fracionadas; adultos: 1-2 g/dia por via oral administrados em 3-4 doses fracionadas
Dose expressa em termos de cálcio elementar.

OU

» **acetato de cálcio**: adultos: 1-2 g/dia por via oral administrados em 3-4 doses fracionadas
Dose expressa em termos de cálcio elementar.

» Carbonato de cálcio e acetato de cálcio são preferíveis a fontes alimentares pois eles mantêm o cálcio sérico normal.

» Fontes alimentares de cálcio também contêm níveis altos de fosfato que aumentam o risco de calcificação extraesquelética.

» O carbonato de cálcio e o acetato de cálcio agem como ligantes de fosfato e reduzem a absorção do fosfato pelo intestino. Assim, eles podem reduzir os níveis de fosfato sérico e o risco de calcificação extraesquelética.

adjunto calcitriol

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **calcitriol**: crianças <1 ano de idade: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose; crianças 1-5 anos de idade: 0.25 a 0.75 microgramas por via oral uma vez ao dia; crianças >5 anos de idade e adultos: 0.25 microgramas por via oral uma vez ao dia

» Se a resposta aos suplementos de cálcio for inadequada, o calcitriol (um metabólito da vitamina D) pode ser incluído para melhorar a absorção pelo intestino.

» Pacientes com PHP não apresentam deficiência de vitamina D, e cuidados devem ser tomados para evitar superdosagem de vitamina D.

» A toxicidade é mais fácil de ser revertida com o calcitriol, pois ele tem uma vida média curta e não é armazenado no tecido adiposo. Assim, o calcitriol é preferível ao colecalciferol ou ergocalciferol.

adjunto diurético tiazídico

Em curso

■ com hipotireoidismo

mais

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **hidroclorotiazida**: crianças: 1-2 mg/kg/dia por via oral administrados em 2 doses fracionadas; adultos: 12.5 mg por via oral uma vez ao dia

» Os diuréticos tiazídicos podem reduzir a excreção urinária do cálcio e podem ser incluídos para aumentar ainda mais os níveis de cálcio.

levotiroxina

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **levotiroxina**: crianças: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose; adultos: 1.7 micrograma/kg/dia por via oral inicialmente, aumentar em incrementos de 12.5 a 25 microgramas/dia a cada 2-4 semanas de acordo com a resposta

» O hipotireoidismo é a endocrinopatia associada mais comum e requer tratamento por toda a vida com levotiroxina.

■ crianças com baixa estatura devido à deficiência de hormônio do crescimento

adjunto

terapia com hormônio do crescimento

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **somatotrofina (recombinante)**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» A terapia com hormônio do crescimento pode ser benéfica em crianças com baixa estatura devido à deficiência de hormônio do crescimento.

» O início da deficiência de hormônio do crescimento no PHP tipo 1a é variável, limitando o intervalo de tempo para o tratamento da baixa estatura. Tentativas de determinar a etiologia e o melhor esquema de tratamento estão em andamento. O efeito do hormônio do crescimento humano nesse grupo foi estudado e pesquisadores obtiveram sucesso em atingir a velocidade da altura em crianças na pré-puberdade.[47] Nessa pequena série, somente uma criança obteve altura final normal. Os achados sugerem que a falta do efeito suficiente

Em curso

■ **crianças com puberdade tardia****adjunto**

do hormônio de liberação do hormônio do crescimento (GHRH) é um componente principal da baixa estatura.

testosterona ou estrogênio

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Crianças com maturação tardia podem precisar de testosterona ou estrogênio exógenos.

Recomendações

Monitoramento

Pacientes com pseudo-hipoparatiroidismo (PHP) requerem monitoramento para garantir a normalização dos níveis de cálcio e fosfato.^[1] Os níveis de cálcio, fosfato e 25-hidroxivitamina D devem ser monitorados regularmente para evitar tratamento inadequado ou excessivo. O metabolismo do cálcio e fosfato altera-se durante a doença aguda, surtos de crescimento e gestação, e a frequência do monitoramento deve ser aumentada se algum deles estiver presente. A frequência do monitoramento também depende da rapidez com a qual as metas de cálcio e fósforo são atingidas e da frequência de falha do tratamento. A osteodistrofia hereditária de Albright está associada ao PHP tipos 1a e 1c, que são as formas mais prováveis de estarem associadas ao hipotireoidismo. Se os pacientes apresentarem osteodistrofia hereditária de Albright e/ou hipotireoidismo confirmado, a avaliação anual de hormônio estimulante da tireoide é necessária. Em pacientes com fraturas que induzem à suspeita de osteopenia, a densitometria óssea deve ser obtida. Pacientes com hipogonadismo também requerem monitoramento regular dos níveis de hormônios sexuais. O exame oftalmológico regular deve ser realizado para detectar a formação de catarata.

Instruções ao paciente

A adesão ao tratamento é importante e deve ser incentivada. O cálcio deve ser administrado em doses fracionadas com alimento. A adesão rigorosa às diretrizes alimentares em relação à alta ingestão de cálcio e baixa ingestão de fósforo é importante. A prescrição alimentar precisa ser adaptada à idade do paciente,^{[53] [54]} à gravidade dos defeitos do cálcio e do fósforo e à capacidade de tolerar o cálcio oral. Os pacientes devem ser incentivados ao abandono do tabagismo.

Se uma paciente com pseudo-hipoparatiroidismo quiser conceber, o diagnóstico genético pré-implantacional (DGPI) deve ser considerado para reduzir e potencialmente eliminar a transmissão da mutação do GNAS ao feto. O DGPI permite a seleção de embriões sem mutações GNAS para implantação.^[55]

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
tetania	curto prazo	média
O relaxamento muscular é um processo ativo que requer cálcio; a hipocalcemia reduz a capacidade do músculo de relaxar, produzindo câibras, espasmos e, por fim, tetania. O manejo meticuloso de cálcio e vitamina D oral é necessário para evitar essa doença.		
taquicardia ventricular	curto prazo	baixa
A repolarização do miocárdio requer cálcio. A hipocalcemia reduz o cálcio disponível, resultando no prolongamento do intervalo QT, que pode progredir para taquicardia ventricular. O manejo meticuloso de cálcio e vitamina D oral é necessário para evitar essa complicação. A hipocalcemia pode ser exacerbada durante a doença ou alcalose agudas, aumentando o risco de taquicardia ventricular.		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
hipotireoidismo primário	longo prazo	alta
A endocrinopatia associada mais comum. A sinalização do hormônio estimulante da tireoide (TSH) ocorre através de proteínas G, e a perda desse segundo mensageiro resulta em hipotireoidismo primário. Muitos casos podem ser identificados pelo rastreamento no nascimento. Os pacientes afetados necessitarão de levotiroxina em longo prazo com monitoramento anual do TSH e níveis de hormônio tireoidiano.		
perda óssea	longo prazo	alta
A sensibilidade óssea ao paratormônio (PTH) é geralmente preservada, e níveis elevados de PTH podem causar perda óssea. A base da prevenção é manter um nível normal de cálcio. A resistência concomitante à gonadotrofina em pacientes com pseudo-hipoparatiroidismo (PHP) pode reduzir os níveis de testosterona e estrogênio, que podem exacerbar a perda óssea. A reposição hormonal é necessária para prevenir a perda óssea nesses pacientes. [NIH Osteoporosis and Related Bone Diseases National Resource Center]		
catarata	longo prazo	alta
Ocorre como resultado do depósito paradoxal de cálcio na lente. Evitar reposição excessiva de cálcio e reduzir o fosfato a uma faixa fisiológica é importante para prevenir o depósito de cálcio extraesquelético. O exame oftalmológico de rotina deve ser realizado para identificar catarata.		
baixa estatura	longo prazo	alta
A baixa estatura ocorre como parte da osteodistrofia hereditária de Albright, mas também pode decorrer da sinalização defeituosa do hormônio de liberação do hormônio do crescimento. O rastreamento com base na medição de rotina de altura e peso pode permitir a determinação do crescimento inadequado. A proteína relacionada ao PTH (PTHrP), um sinal crucial de crescimento linear, também pode ser afetada por anormalidades das proteínas G. Poucas informações estão disponíveis em relação ao uso do hormônio do crescimento nesses pacientes. [48]		
obesidade	longo prazo	alta
A obesidade é comumente observada. O aconselhamento adequado à idade em relação ao consumo de calorias apropriado e o exercício são os principais componentes da prevenção. Em pacientes com capacidade mental reduzida, o envolvimento de cuidadores no exercício e no consumo calórico apropriado é obrigatório.		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
nefrolitíase	longo prazo	média
<p>A hiperfosfatemia é comumente observada em pacientes com PHP. A hiperfosfatemia resulta na formação de nefrolitíase por fosfato de cálcio.</p> <p>A nefrolitíase pode ser evitada pelo monitoramento dos níveis de cálcio urinário. Os ajustes de dose são necessários em pacientes com hipercalcúria para evitar nefrolitíase.</p> <p>Os pacientes também devem ser aconselhados sobre o consumo de líquidos, pois a concentração da urina aumenta o risco de formação de cálculos.</p> <p>A normalização dos níveis de fosfato também ajuda a evitar essa complicação e pode ser atingida usando suplementos de cálcio de ligação ao fosfato.</p>		
infertilidade	longo prazo	baixa
<p>A sinalização das gonadotrofinas ocorre através de proteínas G, e a perda desse segundo mensageiro resulta em retardo do amadurecimento, oligomenorreia e infertilidade.</p> <p>A resistência à gonadotrofina é uma característica do PHP tipo 1a e 1c.</p> <p>Pacientes com PHP tipo 1a que desenvolvem um atraso puberal e oligomenorreia devem ser rastreados quanto aos níveis de esteroides sexuais baixos. O tratamento com reposição hormonal é geralmente necessário.</p>		
osteomas	longo prazo	baixa
<p>Alguns pacientes com osteodistrofia hereditária de Albright desenvolvem osteomas extraesqueléticos, que podem ser sintomáticos. A avaliação cirúrgica pode ser necessária para a melhora dos sintomas.[49]</p>		
compressão da medula espinhal	longo prazo	baixa
<p>Relatada devido à ossificação difusa do ligamento longitudinal posterior e ligamento amarelo.[50] [51] A descompressão cirúrgica pode ser necessária para melhorar os sintomas.</p>		
defeitos de redução dos membros fetais	longo prazo	baixa
<p>Se uma paciente com PHP engravida, há risco de anormalidades nos membros do feto. O processo de formação de placa epifisária normal é regulado pela interação complexa de um fator de transcrição, o Indian hedgehog, e o PTHrP.[52] O PTHrP age predominantemente através da via da proteína G/adenosina monofosfato cíclica nos condrócitos, e é o principal regulador do metabolismo do cálcio e fósforo durante a gestação. A perda de sinalização da proteína G na mãe causa resistência ao PTHrP, com fechamento precoce da placa epifisária e defeitos de redução dos membros.</p> <p>Poucos relatos de caso foram publicados em relação à vigilância e o tratamento de PHP durante a gestação e lactação, de modo que não está clara a melhor forma de evitar essa complicação.[53]</p>		

Prognóstico

Pouco se sabe sobre os desfechos em longo prazo do pseudo-hipoparatiroidismo (PHP) porque é uma doença rara, e os dados publicados estão restritos a séries de casos e relatos de caso. A causa subjacente do PHP é incurável. No entanto, alguns pacientes apresentam resolução da hipocalcemia com o tempo, à medida que a homeostase do cálcio se adapta à resistência ao paratormônio (PTH). Os pacientes que não se adaptam à resistência ao PTH requerem suplementos de cálcio para toda a vida. Pacientes com hipotireoidismo associado requerem terapia em longo prazo com levotiroxina. Raramente outras endocrinopatias podem ocorrer no PHP tipo 1a ou 1c. A resistência à gonadotrofina pode causar puberdade tardia ou infertilidade. A resistência ao hormônio de liberação do hormônio do crescimento (GHRH) pode produzir deficiência de hormônio do crescimento. É importante ficar alerta para os sintomas e sinais dessas endocrinopatias e iniciar os exames para gonadotrofina ou eixos do GHRH, se necessário.

Diretrizes de diagnóstico

Internacional

Diagnosis and management of pseudohypoparathyroidism and related disorders: first international consensus statement

Publicado por: European Cooperation in Science and Technology; European Network for Human Congenital Imprinting Disorders; European Reference Network on Rare Endocrine Conditions; European Reference Network on Rare Bone Disorders; European Calcified Tissue Society; Asian Pacific Paediatric Endocrine Society; European Society of Human Genetics; Pediatric Endocrine Society; European Society of Endocrinology; European Society for Paediatric Endocrinology

Última publicação em: 2018

América do Norte

Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism

Publicado por: American Society for Bone and Mineral Research

Última publicação em: 2018

Diretrizes de tratamento

Internacional

Diagnosis and management of pseudohypoparathyroidism and related disorders: first international consensus statement

Publicado por: European Cooperation in Science and Technology; European Network for Human Congenital Imprinting Disorders; European Reference Network on Rare Endocrine Conditions; European Reference Network on Rare Bone Disorders; European Calcified Tissue Society; Asian Pacific Paediatric Endocrine Society; European Society of Human Genetics; Pediatric Endocrine Society; European Society of Endocrinology; European Society for Paediatric Endocrinology

Última publicação em: 2018

América do Norte

Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism

Publicado por: American Society for Bone and Mineral Research

Última publicação em: 2018

Recursos online

1. [NIH Osteoporosis and Related Bone Diseases National Resource Center](#) (*external link*)

Artigos principais

- Mantovani G, Bastepe M, Monk D, et al. Diagnosis and management of pseudohypoparathyroidism and related disorders: first international Consensus Statement. Nat Rev Endocrinol. 2018 Aug;14(8):476-500. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- American Society for Bone and Mineral Research. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. 9th ed. 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
- Mantovani G, Spada A. Mutations in the Gs alpha gene causing hormone resistance. Best Prac Res Clin Endocrinol Metab. 2006 Dec;20(4):501-13. [Resumo](#)
- Bastepe M. The GNAS locus and pseudohypoparathyroidism. Adv Exp Med Bio. 2008;626:27-40. [Resumo](#)
- Weinstein LS. Albright hereditary osteodystrophy, pseudohypoparathyroidism, and Gs deficiency. In: Spiegel AM, ed. G proteins, receptors, and disease. Totowa, NJ: Humana Press; 1998:23-56.
- Greer FR, Krebs NF; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Optimizing bone health and calcium intakes of infants, children, and adolescents. Pediatrics. 2006 Feb;117(2):578-85. [Texto completo](#) [Resumo](#)

Referências

1. Mantovani G, Bastepe M, Monk D, et al. Diagnosis and management of pseudohypoparathyroidism and related disorders: first international Consensus Statement. Nat Rev Endocrinol. 2018 Aug;14(8):476-500. [Texto completo](#) [Resumo](#)
2. Spiegel AM, Weinstein LS. Pseudohypoparathyroidism. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al, eds. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 7th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 1995:3073-89.
3. American Society for Bone and Mineral Research. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. 9th ed. 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
4. Mantovani G, de Sanctis L, Barbieri AM, et al. Pseudohypoparathyroidism and GNAS epigenetic defects: clinical evaluation of Albright hereditary osteodystrophy and molecular analysis in 40 patients. J Clin Endocrinol Metab. 2010 Feb;95(2):651-8. [Resumo](#)
5. Mantovani G. Pseudohypoparathyroidism: diagnosis and treatment. J Clin Endocrinol Metab. 2011 Oct;96(10):3020-30. [Resumo](#)
6. Thiele S, de Sanctis L, Werner R, et al. Functional characterization of GNAS mutations found in patients with pseudohypoparathyroidism type Ic defines a new subgroup of pseudohypoparathyroidism affecting selectively Gsa-receptor interaction. Hum Mutat. 2011 Jun;32(6):653-60. [Resumo](#)

7. Al-Salameh A, Despert F, Kottler ML, et al. Resistance to epinephrine and hypersensitivity (hyperresponsiveness) to CB1 antagonists in a patient with pseudohypoparathyroidism type 1c. *Eur J Endocrinol*. 2010 Apr;162(4):819-24. [Resumo](#)
8. Nakamura Y, Matsumoto T, Tamakoshi A, et al. Prevalence of idiopathic hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism in Japan. *J Epidemiol*. 2000 Jan;10(1):29-33. [Resumo](#)
9. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, et al. Pseudohypoparathyroidism - epidemiology, mortality and risk of complications. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016 Jun;84(6):904-11. [Resumo](#)
10. Mantovani G, Spada A. Mutations in the Gs alpha gene causing hormone resistance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2006 Dec;20(4):501-13. [Resumo](#)
11. Bastepe M. The GNAS locus and pseudohypoparathyroidism. *Adv Exp Med Bio*. 2008;626:27-40. [Resumo](#)
12. Weinstein LS. Albright hereditary osteodystrophy, pseudohypoparathyroidism, and Gs deficiency. In: Spiegel AM, ed. *G proteins, receptors, and disease*. Totowa, NJ: Humana Press; 1998:23-56.
13. Weinstein LS, Yu S, Warner DR, et al. Endocrine manifestations of stimulatory G protein alpha-subunit mutations and the role of genomic imprinting. *Endocr Rev*. 2001 Oct;22(5):675-705. [Resumo](#)
14. Chen M, Wang J, Dickerson KE, et al. Central nervous system imprinting of the G protein G(s)alpha and its role in metabolic regulation. *Cell Metab*. 2009 Jun;9(6):548-55. [Texto completo](#) [Resumo](#)
15. Yu S, Yu D, Lee E, et al. Variable and tissue-specific hormone resistance in hetero-trimeric Gs protein alpha-subunit (Gsalph) knockout mice is due to tissue-specific imprinting of the Gsalph gene. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998 Jul 21;95(15):8715-20. [Texto completo](#) [Resumo](#)
16. Hayward BE, Barlier A, Korbonits M, et al. Imprinting of the Gsalph gene GNAS1 in the pathogenesis of acromegaly. *J Clin Invest*. 2001 Mar;107(6):R31-6. [Texto completo](#) [Resumo](#)
17. Mantovani G, Bondioni S, Linglart A, et al. Genetic analysis and evaluation of resistance to thyrotropin and growth hormone-releasing hormone in pseudohypoparathyroidism type 1b. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Sep;92(9):3738-42. [Resumo](#)
18. Germain-Lee EL, Ding CL, Deng Z, et al. Paternal imprinting of Galph(s) in the human thyroid as the basis of TSH resistance in pseudohypoparathyroidism type 1a. *Biochem Biophys Res Commun*. 2002 Aug 9;296(1):67-72. [Resumo](#)
19. Liu J, Erlichman B, Weinstein LS. The stimulatory G protein alpha-subunit Gs alpha is imprinted in human thyroid glands: implications for thyroid function in pseudohypoparathyroidism types 1A and 1B. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Sep;88(9):4336-41. [Resumo](#)
20. Bastepe M. Genetics and epigenetics of parathyroid hormone resistance. *Endocr Dev*. 2013 Feb 1;24:11-24. [Resumo](#)

21. Pasolli HA, Klemke M, Kehlenbach RH, et al. Characterization of the extra-large G protein alpha-subunit XLalphas. I. Tissue distribution and subcellular localization. J Biol Chem. 2000 Oct 27;275(43):33622-32. [Texto completo](#) [Resumo](#)
22. Klemke M, Pasolli HA, Kehlenbach RH, et al. Characterization of the extra-large G protein alpha-subunit XLalphas. II. Signal transduction properties. J Biol Chem. 2000 Oct 27;275(43):33633-40. [Texto completo](#) [Resumo](#)
23. Klemke M, Kehlenbach RH, Huttner WB. Two overlapping reading frames in a single exon encode interacting proteins: a novel way of gene usage. EMBO J. 2001 Jul 16;20(14):3849-60. [Texto completo](#) [Resumo](#)
24. Wilkinson LS, Davies W, Isles AR. Genomic imprinting effects on brain development and functions. Nat Rev Neurosci. 2007 Nov;8(11):832-43. [Resumo](#)
25. Van Dop C, Bourne HR, Neer RM. Father to son transmission of decreased Ns activity in pseudohypoparathyroidism type Ia. J Clin Endocrinol Metab. 1984 Nov;59(5):825-8. [Resumo](#)
26. Winter JS, Hughes IA. Familial pseudohypoparathyroidism without somatic anomalies. Can Med Assoc J. 1980 Jul 5;123(1):26-31. [Texto completo](#) [Resumo](#)
27. Silve C, Santora A, Breslau N, et al. Selective resistance to parathyroid hormone in cultured skin fibroblasts from patients with pseudohypoparathyroidism type Ib. J Clin Endocrinol Metab. 1986 Apr;62(4):640-4. [Resumo](#)
28. Adachi M, Muroya K, Asakura Y, et al. Ectopic calcification as discernible manifestation in neonates with pseudohypoparathyroidism type 1a. Int J Endocrinol. 2009;2009:931057. [Texto completo](#) [Resumo](#)
29. Thomas KP, Muthugovindan D, Singer HS. Paroxysmal kinesigenic dyskinesias and pseudohypoparathyroidism type Ib. Pediatr Neurol. 2010 Jul;43(1):61-4. [Resumo](#)
30. de Sanctis L, Vai S, Andreo MR, et al. Brachydactyly in 14 genetically characterized pseudohypoparathyroidism type Ia patients. J Clin Endocrinol Metab. 2004 Apr;89(4):1650-5. [Resumo](#)
31. Pereda A, Garin I, Spanish Network for Imprinting Disorders., et al. What to consider when pseudohypoparathyroidism is ruled out: iPPSD and differential diagnosis. BMC Med Genet. 2018 Mar 2;19(1):32. [Texto completo](#) [Resumo](#)
32. Martínez-Lage JF, Guillén-Navarro E, López-Guerrero AL, et al. Chiari type 1 anomaly in pseudohypoparathyroidism type Ia: pathogenetic hypothesis. Childs Nerv Syst. 2011 Dec;27(12):2035-9. [Resumo](#)
33. Winter J, Hiort O, Hermanns P, et al. A new heterozygous mutation (D196N) in the Gs alpha gene as a cause for pseudohypoparathyroidism type IA in a boy who had gallstones. J Pediatr Endocrinol Metab. 2011;24(5-6):297-301. [Resumo](#)

34. Otheman Y, Khalloufi H, Benhima I, et al. Neuropsychiatric symptoms revealing pseudohypoparathyroidism with Fahr's syndrome [in French]. *Encephale*. 2011 Feb;37(1):54-8. [Resumo](#)
35. Sbrocchi AM, Rauch F, Lawson ML, et al. Osteosclerosis in two brothers with autosomal dominant pseudohypoparathyroidism type 1b: bone histomorphometric analysis. *Eur J Endocrinol*. 2011 Feb;164(2):295-301. [Resumo](#)
36. Merzoug V, Hamidou A, Garabedian M, et al. Radiologic anomalies of pseudohypoparathyroidism: diagnostic importance [in French]. *J Radiol*. 1999 Mar;80(3):285-90. [Resumo](#)
37. Long DN, Levine MA, Germain-Lee EL. Bone mineral density in pseudohypoparathyroidism type 1a. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Sep;95(9):4465-75. [Resumo](#)
38. Barski A, Cuddapah S, Cui K, et al. High-resolution profiling of histone methylations in the human genome. *Cell*. 2007 May 18;129(4):823-37. [Resumo](#)
39. Liu J, Litman D, Rosenberg MJ, et al. A GNAS1 imprinting defect in pseudohypoparathyroidism type 1B. *J Clin Invest*. 2000 Nov;106(9):1167-74. [Texto completo](#) [Resumo](#)
40. Bastepe M, Fröhlich LF, Hendy GN, et al. Autosomal dominant pseudohypoparathyroidism type 1b is associated with a heterozygous microdeletion that likely disrupts a putative imprinting control element of GNAS. *J Clin Invest*. 2003 Oct;112(8):1255-63. [Texto completo](#) [Resumo](#)
41. Shore EM, Ahn J, Jan de Beur S, et al. Paternally inherited inactivating mutations of the GNAS1 gene in progressive osseous heteroplasia. *N Engl J Med*. 2002 Jan 10;346(2):99-106. [Texto completo](#) [Resumo](#)
42. Yeh GL, Mathur S, Wivel A, et al. GNAS1 mutation and Cbfa1 misexpression in a child with severe congenital platelike osteoma cutis. *J Bone Miner Res*. 2000 Nov;15(11):2063-73. [Resumo](#)
43. Stieler K, Schnabel D, Atugoda S, et al. Albright hereditary osteodystrophy. *Pediatr Dermatol*. 2011 Mar-Apr;28(2):135-7. [Resumo](#)
44. Sanchez J, Perera E, Jan de Beur S, et al. Madelung-like deformity in pseudohypoparathyroidism type 1b. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Sep;96(9):E1507-11. [Resumo](#)
45. Akin L, Kurtoğlu S, Yıldız A, et al. Vitamin D deficiency rickets mimicking pseudohypoparathyroidism. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2010;2(4):173-5. [Texto completo](#) [Resumo](#)
46. Hsu SC, Levine MA. Perinatal calcium metabolism: physiology and pathophysiology. *Semin Neonatol*. 2004 Feb;9(1):23-36. [Resumo](#)
47. Mantovani G, Ferrante E, Giavoli C, et al. Recombinant human GH replacement therapy in children with pseudohypoparathyroidism type 1a: first study on the effect on growth. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Nov;95(11):5011-7. [Resumo](#)

48. Germain-Lee EL, Groman J, Crane JL, et al. Growth hormone deficiency in pseudohypoparathyroidism type 1a: another manifestation of multihormone resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Sep;88(9):4059-69. [Resumo](#)
49. Prendiville JS, Lucky AW, Mallory SB, et al. Osteoma cutis as a presenting sign of pseudohypoparathyroidism. *Pediatr Dermatol.* 1992 Mar;9(1):11-8. [Resumo](#)
50. Jiang Y, Hu H, Ye X, et al. Multilevel myelopathy associated with pseudohypoparathyroidism simulating diffuse skeletal hyperostosis: a case report and literature review. *Spine (Phila Pa 1976).* 2010 Nov 1;35(23):E1355-8. [Resumo](#)
51. Li P, Huang L, Zhao Z, et al. Spinal-cord compression related to pseudohypoparathyroidism. *J Clin Neurosci.* 2011 Jan;18(1):143-5. [Resumo](#)
52. Kobayashi K, Takahashi N, Jimi E, et al. Tumor necrosis factor alpha stimulates osteoclast differentiation by a mechanism independent of the ODF/RANKL-RANK interaction. *J Exp Med.* 2000 Jan 17;191(2):275-86. [Texto completo](#) [Resumo](#)
53. Kovacs CS, Fuleihan GE. Calcium and bone disorders during pregnancy and lactation. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2006 Mar;35(1):21-51, v. [Resumo](#)
54. Greer FR, Krebs NF; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Optimizing bone health and calcium intakes of infants, children, and adolescents. *Pediatrics.* 2006 Feb;117(2):578-85. [Texto completo](#) [Resumo](#)
55. Lietman SA. Preimplantation genetic diagnosis for hereditary endocrine disease. *Endocr Pract.* 2011 Jul-Aug;17 Suppl 3:28-32. [Resumo](#)

Imagens

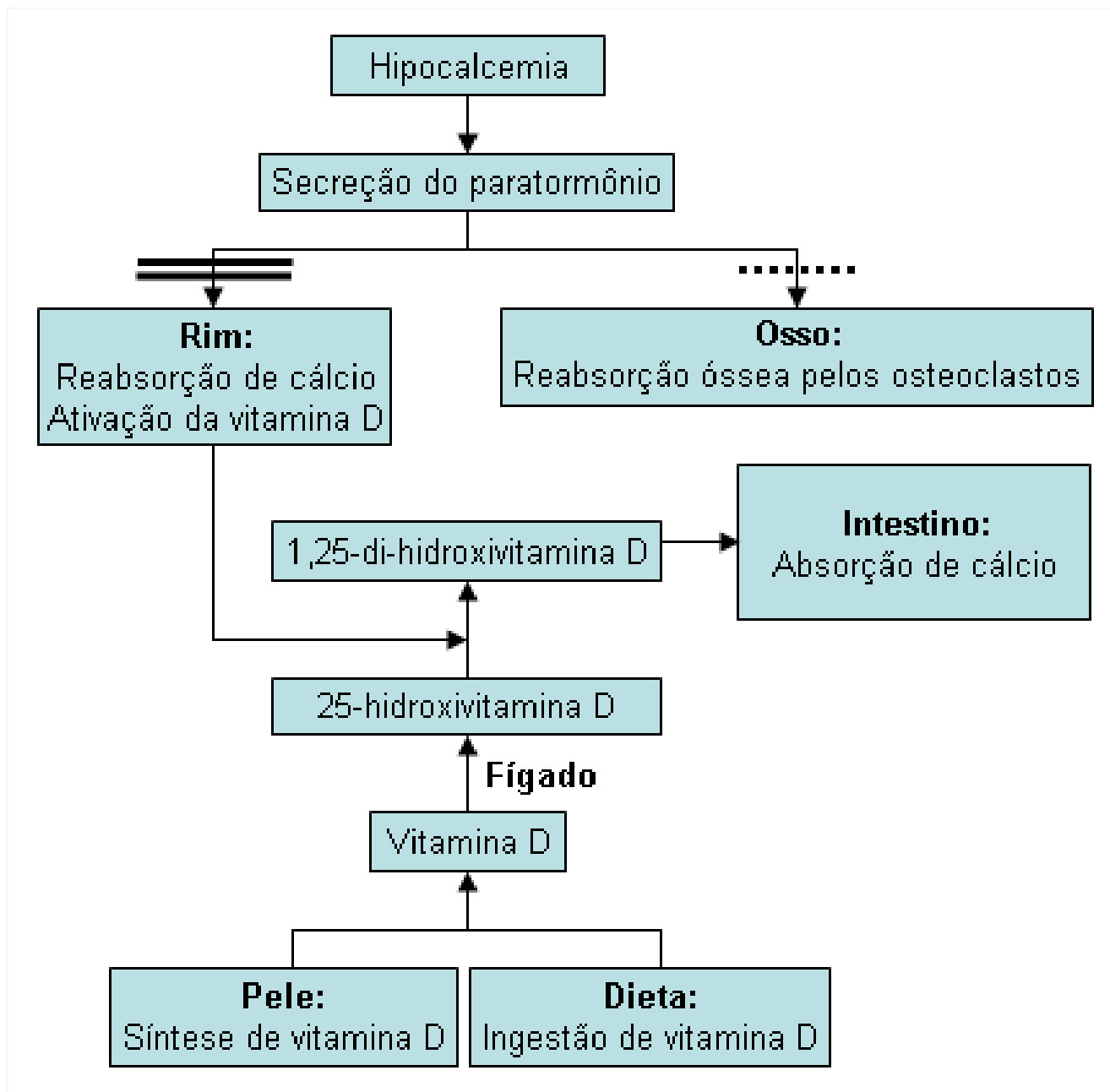


Figura 1: Visão geral da regulação do cálcio sérico. As linhas duplas e a linha pontilhada indicam os defeitos na sinalização do paratormônio (PTH) observados no pseudo-hipoparatiroidismo. O defeito na resposta renal é mais pronunciado

Criado no BMJ Evidence Centre com base nas informações do autor

Receptor acoplado à proteína G (PTHr1)

Ligante (PHT)

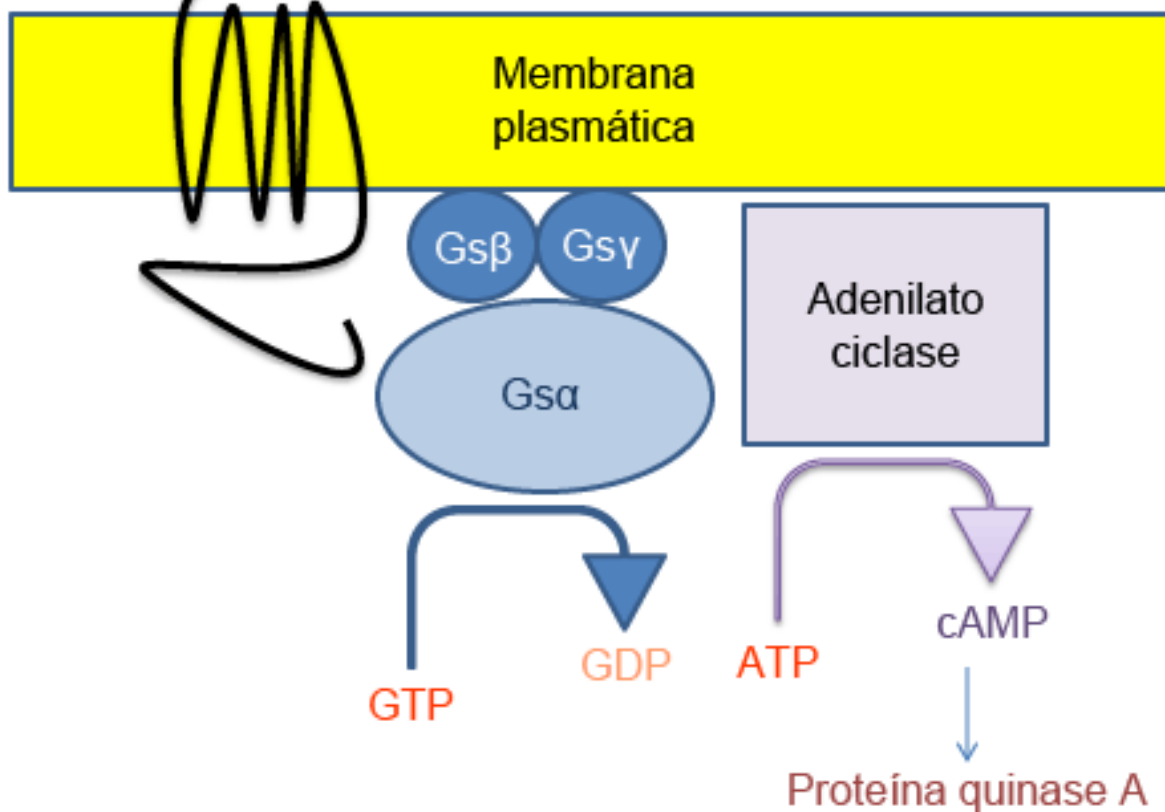


Figura 2: A cascata de sinalizações do paratormônio

Do acervo de Kent Wehmeier, Universidade da Flórida, Jacksonville



Peça ao paciente para relaxar os nervos faciais. Depois, fique em pé na frente dele e toque no nervo facial anterior ao lobo auricular ou abaixo do arco zigomático e no canto da boca. A resposta positiva varia de uma contração do lábio no canto da boca ao espasmo de todos os músculos faciais, dependendo da gravidade da hipocalcemia.

Figura 3: Induzindo sinal de Chvostek

Cooper MS, Gittoes NJL. BMJ. 2008 Jun 7;336(7656):1298-302

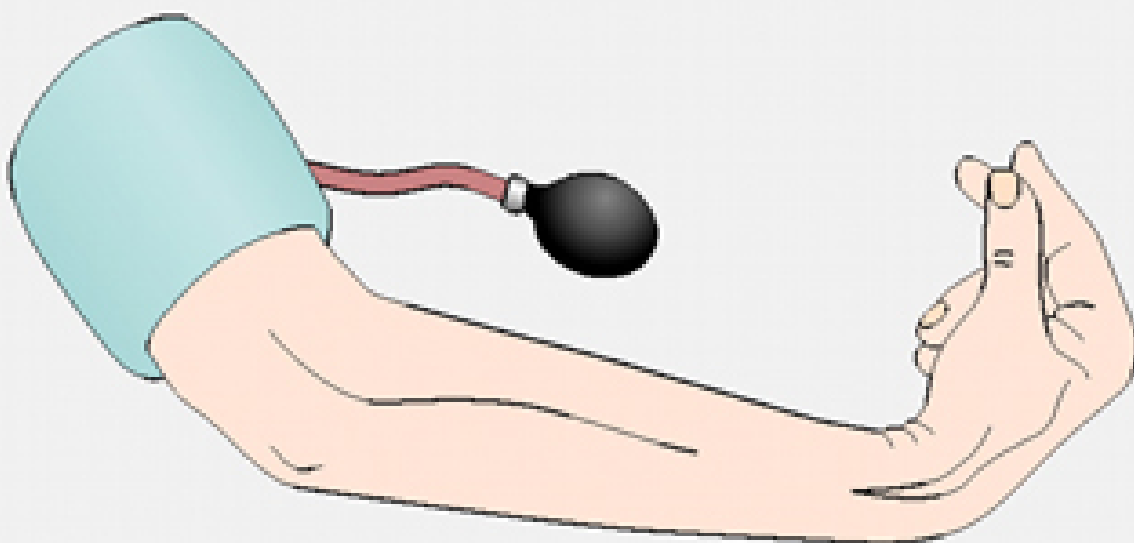


Figura 4: Induzindo sinal de Trousseau

Cooper MS, Gittoes NJL. BMJ. 2008 Jun 7;336(7656):1298-302



Figura 5: Criança com osteodistrofia hereditária de Albright mostrando um rosto redondo e nariz pequeno com ponte nasal baixa

Wilson LC, Trembath RC. J Med Genet. 1994 Oct;31(10):779-84

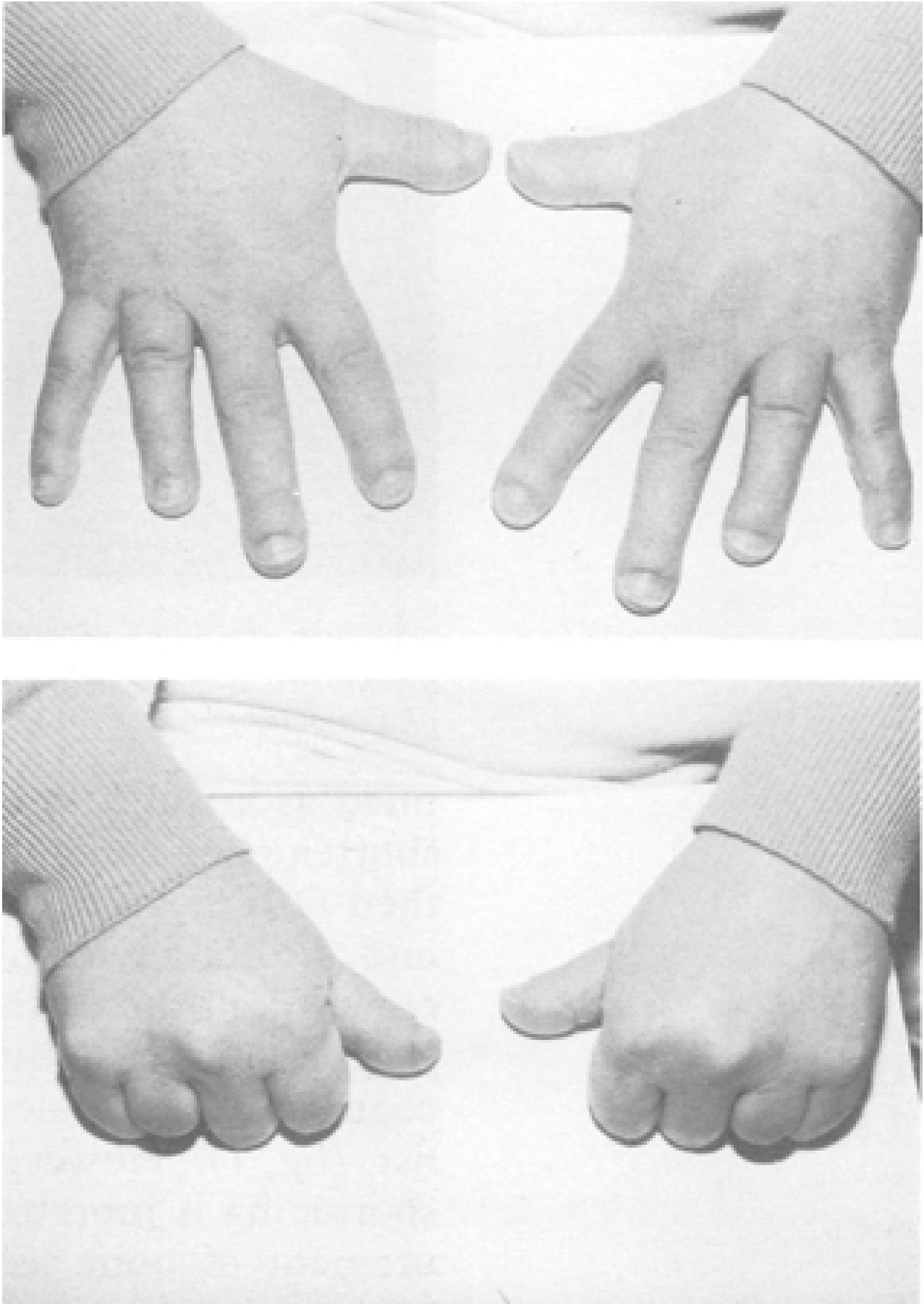


Figura 6: As mãos de um adulto com osteodistrofia hereditária de Albright mostrando encurtamento do metacarpo IV e falanges distais e ondulações nas articulações nos punhos cerrados



Figura 7: Achados da tomografia computadorizada (TC) de calcificação grave nos gânglios de base em um paciente com pseudo-hipoparatiroidismo

Do acervo de Kent Wehmeier, Universidade da Flórida, Jacksonville

	Tipo Ia	Tipo Ib	Tipo Ic	Tipo II	PseudoPHP
OHA	sim	não	sim	não	sim
Nível de cálcio	baixo	baixo	baixo	baixo	normal
Nível de PTH	alto	alto	alto	alto	normal
Resposta ao PTH exógeno	↓ cAMP urinário ↓ fósforo urinário	↓ cAMP urinário ↓ fósforo urinário	↓ cAMP urinário ↓ fósforo urinário	cAMP urinário normal ↓ fósforo urinário	cAMP urinário normal fósforo urinário normal
Mutações no gene GNAS	mutações inativadoras maternas	desregulação por imprinting	poucas mutações inativadoras relacionadas	nenhuma	mutações inativadoras paternas
Resistência hormonal	múltipla: PTH, TSH, Gn, GHRH	PTH, TSH	múltipla: PTH, TSH, Gn	PTH somente	nenhuma

OHA: Osteodistrofia hereditária de Albright; pseudo-PHP: pseudopseudo-hipoparatiroidismo; cAMP: Adenosina monofosfato cíclico; PTH: paratormônio; TSH: hormônio estimulante da tireoide; Gn: gonadotrofina; GHRH: hormônio de liberação do hormônio do crescimento

Figura 8: Subtipos do pseudo-hipoparatiroidismo

Criado pelo Dr. Emad Naem



Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na
Figura 9: Radiografia da mão sugestiva de encurtamento dos metacarpos IV e V

49

As monografias do BMJ Best Practice são atualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de
Do acervo de Kent Weinmeyer, Universidade da Flórida, Jacksonville
cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmj.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa
declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2019. Todos os direitos reservados.

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,000
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Neil Gittoes, MD, FRCP

Consultant Endocrinologist and Honorary Professor of Endocrinology
Department of Endocrinology, Centre for Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Queen Elizabeth
Hospital Birmingham, Birmingham, UK
DIVULGAÇÕES: NG declares that he has no competing interests.

John Ayuk, MD, FRCP

Consultant Endocrinologist
Department of Endocrinology, Queen Elizabeth Hospital Birmingham, Birmingham, UK
DIVULGAÇÕES: JA declares that he has no competing interests.

// Reconhecimentos:

Professor Neil Gittoes and Dr John Ayuk would like to gratefully acknowledge Dr Emad Naem and Dr Kent
Wehmeier, previous contributors to this topic.
DIVULGAÇÕES: EN and KW declare that they have no competing interests.

// Colegas revisores:

Giovanna Mantovani, MD

Institute of Endocrine Science
University of Milan, Milan, Italy
DIVULGAÇÕES: GM is an author of a number of references cited in this topic.

Ronald Merrell, MD

Professor of Surgery
Virginia Commonwealth University, Richmond, VA
DIVULGAÇÕES: RM declares that he has no competing interests.