

DEISE MOREIRA

Hospital Regional de Cotia, HRC, Cotia, SP,
Brasil.

NATANI TAISSÉ DE OLIVEIRA

Hospital Regional de Cotia, HRC, Cotia, SP,
Brasil.

Recebido em março de 2019.
Aprovado em maio de 2019.

RESUMO

Introdução: O hiperparatireoidismo neonatal é uma condição rara e que caracteriza risco de vida, necessitando ser diagnosticada e tratada com brevidade. **Objetivo:** Relatar um caso de hiperparatireoidismo neonatal grave, assim como a evolução do paciente após introdução de dieta e terapêutica adequada. **Método:** Avaliação retrospectiva do prontuário de um paciente pediátrico portador de hiperparatireoidismo neonatal grave, atendido no setor de pediatria do Hospital Regional de Cotia, localizado na cidade de Cotia - SP, no ano de 2018. **Relato do Caso:** Trata-se da descrição do caso de um paciente nascido a termo, de parto normal e sem intercorrências, com peso de 3.060 gramas. Após a alta, o paciente retornou ao hospital apresentando febre e recusa alimentar, sem ganho ponderal. À admissão observou-se quadro de desnutrição grave, hipotatividade, sonolência, letargia e palidez cutânea, assim como desidratação. Após conduta para manutenção dos parâmetros clínicos e diagnóstico de hiperparatireoidismo neonatal grave, foi encaminhado para retirada das paratireoides. **Conclusão:** A paratireoidectomia total é a conduta mais indicada para os casos de hiperparatireoidismo neonatal. No caso descrito, após a cirurgia o lactente passou a apresentar bom estado geral, todavia com sinais de desenvolvimento neuropsicomotor inadequado, sendo mantido com sulfato ferroso e suplemento polivitamínico.

Palavras-Chave: pediatria; neonatologia; hiperparatireoidismo; diagnóstico; intervenção.

SERIOUS NEONATAL HYPERPARATHYROIDISM: CASE REPORT

ABSTRACT

Introduction: Neonatal hyperparathyroidism is a rare and life-threatening condition that needs to be diagnosed and treated promptly. **Aim:** To report a case of severe neonatal hyperparathyroidism, as well as the patient evolution after the adequate diet and therapy. **Method:** Retrospective medical record evaluation of a pediatric patient with severe neonatal hyperparathyroidism treated in the pediatric sector of the Regional Hospital of Cotia, located in the city of Cotia, SP, Brazil, in the year 2018. **Case Report:** This is the description of the case of a full-term, normal-delivery, non-intercurrent patient weighing 3,060 grams. After discharge, the patient returned to the hospital presenting fever and refusal to feed, with no weight gain. At admission, severe malnutrition, hypoactivity, somnolence, lethargy and skin pallor, as well as dehydration were observed. After conduct for clinical parameters maintenance and severe neonatal hyperparathyroidism diagnosis, the patient was referred for parathyroid removal. **Conclusion:** Total parathyroidectomy is the gold standard method for neonatal hyperparathyroidism cases. In the case described, after the surgery, the infant presented good general condition, however with signs of inadequate neuropsychomotor development, being maintained with ferrous sulfate and a multivitamin supplement.

Keywords: pediatrics; neonatology; hyperparathyroidism; diagnosis; intervention.

INTRODUÇÃO

Erros inatos do metabolismo são doenças genéticas associadas tipicamente a deficiências no funcionamento de algumas enzimas atuantes no organismo humano. As consequências dessa falha resultam na conversão insuficiente de um substrato em seu produto metabólico, gerando doenças por uma variedade de mecanismos, em especial àquelas associadas ao acúmulo de metabólitos tóxicos no organismo (SCHNELLER et al., 2017).

Já foram descritos vários relatos de erros inatos do metabolismo, como por exemplo, a fenilcetonúria (PÁDUA; SOUZA; CARRARO, 2017), a fibrose cística (BRANCO et al., 2001), a homocistinúria (SANTOS et al., 1994), as imunodeficiências primárias (HSU; FLEISHER; NIEMELA, 2009), as mucopolissacaridoses (GIUGLIANI et al., 2010), as porfirias agudas (LOPES et al., 2010), a acidemia metilmalônica (MOSCAL; MADUREIRA; CLIVATI, 2015; NOGUEIRA; DALBELLO, 2017; NÓRA; TRINDADE; SOEJIMA, 2017) e o hiperparatiroidismo neonatal (ALVELOS, 2009; RODRIGUES et al., 2011), a maioria pouco estudados no Brasil.

O hiperparatiroidismo neonatal é uma condição rara, caracteriza risco de vida, e se apresenta principalmente com quadros de hipercalemia, hiperparatiroidismo e osteopenia no período neonatal. O tratamento da doença tradicionalmente inclui hidratação e uso de bifosfonatos, além de agentes calcimiméticos, que por sua vez são utilizados para prevenir ou retardar a paratiroidectomia, que é uma cirurgia tecnicamente difícil no recém-nascido. O sucesso do tratamento médico depende de cada paciente, e está relacionado principalmente ao genótipo do calcium sense receptor (receptor sensível ao cálcio) (MURPHY et al., 2016).

O receptor sensível ao cálcio (CaSR) é o principal sensor relacionado à manutenção do balanço do cálcio extracelular. É expresso principalmente no tecido das paratiroides, rins e ossos, e regula a secreção do paratormônio e o manuseio renal de cálcio. O CaSR pertence à classe C da superfamília dos receptores acoplados à proteína G, e ativa a fosfolipase C - cálcio e outras vias de sinalização. Mutações homozigóticas inativadoras do receptor sensível ao cálcio levam ao hiperparatiroidismo neonatal grave, enquanto mutações heterozigóticas resultam em hipercalemia hipocalcêmica familiar. Não se sabe por que, em alguns casos, as mutações heterozigóticas do receptor causam hiperparatiroidismo neonatal, clinicamente semelhante ao hiperparatiroidismo neonatal grave, mas apenas com cálcio sérico moderadamente elevado (GLAUDO et al., 2016).

Além da hipercalemia, hiperparatiroidismo e osteopenia (MURPHY et al., 2016), o hiperparatiroidismo neonatal pode acarretar desidratação (AL-KHALAF et al., 2011), maior risco de fraturas (BAI et al., 1997), fazer com que o tórax tome forma de sino (FISHER; CABRERA; IMEL, 2015), causar hipotonia (FISHER; CABRERA; IMEL, 2015), prejudicar a respiração (PEARCE et al., 1995), gerar falhas no desenvolvimento (FISHER; CABRERA; IMEL, 2015), provocar dor óssea (WYSTRYCHOWSKI et al., 2005), induzir a pancreatite (GUNGANAH; GROSSMAN; DRUCE, 2014) e ocasionar convulsões (APARICIO LÓPEZ et al., 2012), embora também possa ocorrer na forma assintomática (GLAUDO et al., 2016).

Estudar os erros inatos do metabolismo, em especial a sua etiopatogenia, pode contribuir para o desenvolvimento de tratamentos mais direcionados, já que a correção do defeito de genético de base ainda não é possível (SCHNELLER et al., 2017). Por ser uma doença rara, não existem na literatura relatos da incidência do hiperparatiroidismo neonatal no Brasil, tão pouco relatos de caso. Entende-se como justificativa deste trabalho a descrição de um caso deste erro inato do metabolismo para alertar o pediatra sobre a ocorrência dessa doença, e com isso favorecer uma melhor caracterização do perfil dos pacientes afetados por ela no Brasil.

OBJETIVO

Relatar um caso de hiperparatiroidismo neonatal grave, assim como a evolução do paciente após introdução de dieta e terapêutica adequada.

MÉTODOS

Trata-se de uma avaliação retrospectiva do prontuário de um paciente pediátrico portador de hiperparatiroidismo neonatal grave, atendido no setor de pediatria do Hospital Regional de Cotia, localizado na cidade de Cotia - SP, no ano de 2018. Este relato pretende descrever todas as características do paciente avaliado, desde o início do seu seguimento no Serviço, até os dias atuais, incluindo histórico familiar.

O responsável pelo paciente permitiu a utilização das informações relacionadas ao atendimento por meio da assinatura de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Mesmo assim, os pesquisadores se comprometem a manter o anonimato do indivíduo avaliado, não revelando qualquer informação pessoal que permita a identificação do paciente. Este projeto segue as diretrizes previstas na Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde quanto aos aspectos éticos e legais envolvendo pesquisas com seres humanos.

RELATO DO CASO

L.A.R., nascido em 01 de agosto de 2018 a termo, de parto normal sem intercorrências, com peso de 3.060 gramas. Permaneceu em alojamento conjunto por 48 horas recebendo aleitamento materno exclusivo, tendo recebido leite com 2.995 gramas, com elimições presentes e normais. Retornou ao hospital em 24 de agosto de 2018, tendo apresentado febre há 1 dia e recusa alimentar há 5 dias segundo relato da mãe, sem ganho ponderal. À admissão observou-se quadro de desnutrição grave, hipotatemia, sonolência, letargia e palidez cutânea, assim como algum grau de desidratação. A conduta inicial foi a coleta de exames por suspeita de Infecção do Trato Urinário (180.000 leucócitos), seguida de internação e início imediato de administração de ampicilina. Na unidade de terapia intensiva neonatal identificou-se perda de 18,5% do peso ao nascimento e elevado grau de hipotatemia associados a hemograma e proteína Creatinina normais. O diagnóstico inicial foi de desidratação hipernatrêmica por baixa ingestão de leite materno, que por sua vez não foi confirmado visto que o sódio, a densidade urinária, o débito urinário e a gasometria se apresentaram dentro da faixa de normalidade. Após identificação de hipercalcemia severa, com cálcio iônico de 4,9 e cálcio total de 32, levantou-se a hipótese diagnóstica de hiperparatiroidismo primário neonatal severo ou de hipercalcemia hipocalcêmica familiar. Após descartar-se a hipótese de acidose tubular renal foi iniciada investigação com a solicitação de novos exames.

Paciente recebeu expansão de volume com soro fisiológico a 0,9% na proporção de 20 mL/kg seguido de furosema (2 mg/kg), além de iniciado prednisona (2 mg/kg/dia) pelo período de 3 dias. Foi mantido o mesmo esquema de expansão seguido de furosema (1 mg/kg/dose) de 6 em 6 horas por 3 dias, além de iniciado pamidranato (0,5 mg/kg). No dia 28 de agosto de 2018 recebeu sondagem vesical de demora para coleta de cálcio e creatinina de 24 horas, quando se obteve como resultado a relação do clearance de cálcio/creatinina de 0,2. Foi realizada coleta de sangue para avaliação dos níveis de hormônio paratiroides, com resultado de 604, e de vitamina D, com resultado de 16,3. Posteriormente foi introduzida nutrição parenteral (60 mL/kg/dia), infusão de glicose (velocidade 5), aminoácidos, lipídios e fosfato de potássio (2 mmol, 1,5 meq/kg/dia). Após a administração do pamidranato houve melhora progressiva dos níveis de cálcio, mantendo-se apenas a furosema (1,5 mg/kg/dia de 8 em 8 horas) em associação com a nutrição parenteral. O quadro de hipofosfatemia foi mantido, com níveis de fósforo sérico entre 2,0 - 2,5. Posteriormente optou-se por retirar a nutrição parenteral e iniciar fósforo elementar (30 mg/kg/dia), dividido em 3 tomadas. Notou-se melhora progressiva do fósforo, que atingiu o valor de 5,8, e queda progressiva do cálcio, quando então reduziu-se a administração de furosema para 1 mg/kg/dia.

Em 09 de setembro de 2018 apresentou hipercalcemia (cálcio total de 7,7 e cálcio iônico de 0,88), quando então optou-se pela suspensão da furosema por 24 horas.

Após esse período o cálcio total subiu para 9,0, enquanto o cálcio iônico atingiu 1,19. Após o segundo exame, a furosemina foi reintroduzida na dosagem de 0,5 mg/kg/dia 1 vez ao dia. O paciente apresentou sepse tardia, provavelmente decorrente de translocação bacteriana, que por sua vez foi tratada com ampicilina pelo período de 10 dias, com término em 12 de setembro de 2018. Nesse período, foram solicitados ultrassonografia de rins e vias urinárias, que indicou aumento de ecogenicidade bilateral; ultrassonografia do crânio, com resultado normal; e ultrassonografia do pescoço, que não permitiu a visualização das glândulas paratiroides. O raio X dos ossos longos apresentou intensa rarefação óssea, com a presença de fratura em ganho verde no punho direito, além de alguns calos ósseos em membros superiores.

O histórico familiar revelou pais consanguíneos, primos de segundo grau. Ainda, na família, um adulto jovem, mais especificamente uma prima também de segundo grau, já havia sido diagnosticada com hiperparatiroidismo primário aos 6 anos de idade. O pai apresentava fósforo de 3,9, cálcio iônico de 1,4 e cálcio total de 11,2. Já a mãe apresentava fósforo de 3,0, cálcio iônico de 1,37 e cálcio total de 11,1.

O paciente passou a se alimentar no seio materno complementado com fórmula, apresentando recuperação de peso e melhora importante do estado geral e da letargia, inclusive apresentando sorriso social, embora tenha sido mantido internado para controle do cálcio. Em seguida, evoluiu com aumento progressivo do cálcio total, que atingiu 16,0. Na vigência desse quadro foi iniciada nova expansão com soro fisiológico a 0,9% (20 mL/kg) associado à furosemina (1 mg/kg de 6 em 6 horas). No dia 19 de setembro de 2018 foi necessário repetir o pampidranato. A criança foi diagnosticada com hiperparatiroidismo neonatal grave, provavelmente homocigoto. Os exames realizados em 20 de setembro de 2018 relataram hemoglobina de 11,7, hematócrito de 33%, leucócitos em 12.900, plaquetas em 320.000, proteína C reativa de 1,7, cálcio total de 15, cálcio ionizado de 2,17 e fósforo de 4,1. Diante do quadro, recebeu apenas dieta, furosemina (1 mg/kg) e solução de fosfato neutro (30 mg/pi/kg/dia) dividida em 3 doses. Ressalta-se que 1 mL da solução apresenta 54 mg de pi. Em seguida, o paciente foi encaminhado para o Serviço de Cirurgia Infantil do Hospital Menino Jesus, quando então foi realizada paratiroidectomia total com implante de segmento da paratiroides esquerda superior no músculo esternocleidomastoideu esquerdo.

Após a cirurgia, em 04 de outubro de 2018, o paciente foi transferido para o Hospital Regional de Cotia em uso de calcitriol (0,25 mcg via oral de 12 em 12 horas), carbonato de cálcio (250 mg via oral de 12 em 12 horas), e solução fosfatada (fósforo de potássio neutro na dose de 2 mL de 8 em 8 horas). Exames realizados em 09 de outubro de 2018 revelaram cálcio ionizado de 1,01, cálcio total de 8,3, fósforo de 5,3, quando então foi suspensa a solução fosfatada. Em 10 de outubro de 2018 apresentou cálcio ionizado de 1,45, cálcio total de 10,5, fósforo de 4,5 e paratormônio de 766. Após avaliação em 11 de outubro de 2018 por equipe externa, retornou com diagnóstico de mutação inativadora do receptor do canal de cálcio (calcium sense receptor - CaSR), forma homocigótica neonatal grave, com indicação de paratiroidectomia total, visto que a mutação não permitia o controle adequado do cálcio, tendendo este a ser elevado. Orientou-se a retirada de resquílios da paratiroides e suspensão da reposição de cálcio e do calcitriol, além da monitorização do cálcio após o período de uma semana. Com base no relatório, todas as medicações foram suspensas, e no dia 13 de outubro de 2018 o paciente evoluiu com aumento do cálcio total de 14,5 (cálcio iônico de 1,97), quando então foi introduzida expansão com soro fisiológico (10 mL/kg) e furosemina após 48 horas. Em 15 de outubro de 2018, os níveis de cálcio regrediram para 11,6 de cálcio total e 1,57 de cálcio iônico.

O laudo do exame anatomopatológico relatou duas peças sem tecido de paratiroides, sendo o paciente reabordado cirurgicamente em 22 de outubro de 2018, com a utilização da técnica de congelamento em sala e retirada das glândulas remanescentes e da glândula implantada. Mesmo assim, o paciente manteve os níveis do hormônio da

parati reoi de el evados (532), a despeito da normalização dos resultados dos exames. Em 07 de novembro de 2011 o paciente foi encaminhado para coleta de novos exames. Foi mantido sem medicações e com controle semanal, quando então foi constatado aumento discreto, porém progressivo do cálcio total e do cálcio iônico (01 de novembro de 2018: cálcio total de 9,7 e cálcio iônico de 1,7; 05 de novembro de 2018: cálcio total de 9,1 e cálcio iônico de 1,18; 10 de novembro de 2018: cálcio total de 11,7 e cálcio iônico de 1,44; 12 de novembro de 2018: cálcio total de 11,8 e cálcio iônico de 1,7). Em 16 de novembro de 2018, com cálcio total de 13,0, cálcio ionizado de 1,84, fosfatase alcalina de 927, fósforo de 3,9, hemoglobina de 10, magnésio de 2,4, potássio de 4,8, cálcio urinário de 5 e creatinina urinária de 9,4, foi reiniciado o pamidranato. Em 17 de novembro de 2018 apresentou cálcio total de 11,7, cálcio iônico de 1,62 e fósforo de 3,6. Em 18 de novembro de 2018 apresentou cálcio total de 9,7, cálcio iônico de 1,25 e fósforo de 2,9. Já em 21 de novembro de 2018 apresentou cálcio total de 8,8, cálcio iônico de 1,16 e fósforo de 3,3.

A avaliação final, datada de 21 de novembro de 2018, relatou que o lactente se mostrava em bom estado geral, com atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, recebendo sulfato ferroso e suplemento polivitamínico. Sugeriu-se a realização de cintilografia.

DISCUSSÃO

O hiperparatiroidismo primário (HPT) é um distúrbio comum no qual o hormônio paratiroidiano (PTH) é secretado em excesso a partir de uma ou mais das quatro glândulas paratiroides. Um único adenoma benigno da paratiroides é a causa na maioria das pessoas. No entanto, a doença multiglandular não é rara e é tipicamente observada em síndromes familiares de HPT. Trata-se de uma doença geralmente monoclonal, quando uma única glândula está envolvida, e policlonal, quando a doença multiglandular está presente. Os genes implicados no HPT incluem proto-oncogenes e genes supressores de tumores, sendo a hipercalcemia seu principal indicador bioquímico. Geralmente a concentração de PTH é francamente aumentada, embora em alguns casos a secreção do hormônio permanece normal, o que é anormal no contexto de hipercalcemia. A apresentação clínica do HPT varia de doença assintomática, observada em países onde a triagem bioquímica é rotineira, até a doença sintomática clássica, na qual complicações renais e / ou esqueléticas são observadas (BILEZIKIAN et al., 2016).

O hiperparatiroidismo neonatal é uma doença severa, podendo ser idiopática ou familiar. Os neonatos se apresentam com hipotonia, perda de peso e anorexia. Os bebês afetados desidratam rapidamente, desenvolvem problemas respiratórios graves, e em muitos casos vem a óbito em pouco tempo. Na presença de diagnóstico confirmado o tratamento cirúrgico deve ser instaurado o mais rapidamente possível, e se baseada na retirada das glândulas paratiroides. A cirurgia e a consequente regularização das concentrações de cálcio eram capazes de salvar, já na década de 1970, a vida de muitas crianças afetadas pela doença (RHONE, 1975).

O presente artigo descreve um caso de hiperparatiroidismo primário neonatal ocorrido em um paciente do sexo masculino, nascido de parto normal, a termo e com peso dentro da faixa de normalidade, no ano de 2018.

O paciente apresentou de início febre, anorexia e perda de peso. Estas características já foram descritas desde a década de 1970 por Rhone (1975), que apresentou em seu estudo os achados clínicos e anatômicos de 7 casos da doença ocorridos naquela época. Para Martini (2007), especialmente a anorexia e a perda de peso são normalmente achados vagos nos casos de hiperparatiroidismo primário. Também foi notada desnutrição grave, resultado este apoiado pela literatura (MARTINI, 2007; RHONE, 1975), hipotatividade, sonolência, letargia e palidez, além de desidratação. Segundo Santos (2015), que avaliou a síndrome das pernas inquietas em pacientes com diagnóstico

confirmado de hiperparatireoidismo, estas características costumam ocorrer em pacientes portadores da doença, embora não seja dada a devida atenção a elas na maioria dos casos.

No caso descrito, o tratamento inicial se baseou na expansão de volume com administração de furosemina, prednisona e pamidranato, já que se suspeitava de desidratação hipernatrêmica. Todavia, a hipótese foi descartada visto que os parâmetros associados à doença não se encontravam alterados. De qualquer forma, a desidratação per se normalmente está associada aos casos de hipercalcemia. Segundo Farias (2005), que em seu estudo buscou tratar a hipercalcemia associada a algumas doenças malignas, a expansão de volume com solução salina é uma importante manobra terapêutica para correção não só da desidratação, mas também da hipercalcemia visto que aumenta a filtração glomerular e, conseqüentemente, a excreção urinária de cálcio.

A nutrição parenteral instaurada já início do tratamento foi suspensa, quando então buscou-se corrigir a hipofosfatemia com a administração de fósforo elementar. A suplementação de fósforo para corrigir os níveis séricos deste elemento é prática clínica comum, não somente nos casos de hiperparatireoidismo primário, mas também em outras condições clínicas, como por exemplo, a deformidades múltiplas de membros inferiores nos casos de raquitismo hipofosfatêmico (GALDEZ et al., 2017).

O paciente descrito era filho de pais consanguíneos e com histórico familiar de hiperparatireoidismo, o que permitiu confirmar o diagnóstico de hiperparatireoidismo primário neonatal. A consanguinidade entre os pais é uma condição comumente associada ao diagnóstico de hiperparatireoidismo primário. Sabe-se ainda que a carga genética influencia diretamente na gravidade do fenótipo clínico, que pode variar muito de paciente para paciente. Por exemplo, um único alelo defeituoso pode estar associado à hipercalcemia hipocalcêmica familiar, enquanto dois alelos defeituosos causarão hiperparatireoidismo grave neonatal (POLLAK et al., 1994).

O paciente foi inicialmente submetido à paratireoidectomia com implante de segmento da paratireoide esquerda superior no músculo esternocleidomastoideo esquerdo, com princípios semelhantes aos estabelecidos por Caliseo e colaboradores (2011). Todavia, o insucesso da regulização do cálcio e do fósforo após a primeira intervenção cirúrgica fez com que o paciente fosse submetido a uma segunda intervenção, desta vez para retirada do segmento da paratireoide anteriormente implantado, sendo esta decisão amparada pela literatura (CORRÊA, 2006; ELO et al., 1993). Ainda para Corrêa et al (2006), todos os portadores de hiperparatireoidismo primário devem realizar a paratireoidectomia. Vale ressaltar que, nos casos onde o paciente precisa ser reoperado, o tecido cicatricial remanescente da cirurgia anterior pode dificultar o trabalho especialmente dos cirurgões menos experientes, estando este fato associado à topografia das glândulas paratireoides e também a presença de paratireoides supranumerárias.

CONCLUSÃO

Este trabalho descreveu o caminho para realização do diagnóstico de hiperparatireoidismo primário neonatal, permitindo que a equipe tomasse a decisão mais acertada para regulização dos parâmetros clínicos do paciente, com destaque para os níveis séricos de cálcio e fósforo. A solução de base foi a retirada das glândulas paratireoides, sendo esta a conduta mais indicada para os casos de hiperparatireoidismo primário. Após a cirurgia o lactente passou a apresentar bom estado geral, todavia com sinais de desenvolvimento neuropsicomotor inadequado, sendo mantido com sulfato ferroso e suplemento polivitamínico, e permanecendo no aguardo de citiologia.

REFERÊNCIAS

AL-KHALAF, F. A. et al. Neonatal severe hyperparathyroidism: further clinical and molecular delineation. *European Journal of Pediatrics*, v. 170, n. 5, p. 625-631, 2011.

- ALVELOS, M. I. DE O. Hiparparati reoi di smo pri mári o: caracteri zação mol ecul ar e bi omarcadores. Di ssertação (Mestrado em Engenharia)–Porto: Uni versi dade do Porto, 2009.
- APARICIO LÓPEZ, C. et al. Fami l i al hypocal ci uri c hypercal cemi a: new mutati on i n the CASR gene converti ng val i ne 697 to methi oni ne. *European Journal of Pedi atri cs*, v. 171, n. 1, p. 147-150, 2012.
- BAI, M. et al. In vi vo and i n vi tro characteri zati on of neonatal hyperparathyroi di sm resul ti ng from a de novo, heterozygous mutati on i n the Ca²⁺-sensi ng receptor gene: normal maternal calci um homeostasi s as a cause of secondary hyperparathyroi di sm i n fami l i al beni gn hypocal ci uri c hypercal cemi a. *The Journal of Cli ni cal Investi gati on*, v. 99, n. 1, p. 88-96, 1997.
- BILEZIKIAN, J. P. et al. Pri mary hyperparathyroi di sm. *Nature Revi ews Di sease Pri mers*, v. 2, p. 16033, 2016.
- BRANCO, C. et al. Fibrose cí sti ca: relato de 10 casos. *J Bras Med*, v. 80, n. 5, p. 58-75, 2001.
- CALISEO, C. T. et al. Resul tados funci onai s do auto-i mpl ante de parati reói des em l oja úni ca no tratamento do hi parparati reoi di smo secundári o. *Revi sta do Col égi o Brasl ei ro de Ci rurgi ões*, v. 38, n. 2, p. 85-89, 2011.
- CORRÊA, P. H. S. Tratamento cí rúrgi co do hi parparati reoi di smo. *Arqui vos Brasl ei ros de Endocri nol ogi a & Metabol ogi a*, v. 50, n. 5, p. 836-838, 2006.
- ELO, L. L. et al. Hi parparati reoi di smo pri mári o devi do a carci noma de parati róide: relato de um caso. *Rev. AMRIGS*, v. 37, n. 2, p. 117-21, 1993.
- FARIAS, M. L. F. DE. Hypercal cemi a of mal i gnancy: cl i ni cal features, di agnosi s and treatment. *Arqui vos Brasl ei ros de Endocri nol ogi a & Metabol ogi a*, v. 49, n. 5, p. 816-824, out. 2005.
- FISHER, M. M.; CABRERA, S. M.; IMEL, E. A. Successful treatment of neonatal severe hyperparathyroi di sm wi th ci nacal cet i n two pati ents. *Endocri nol ogy, Di abetes & Metabol i sm Case Reports*, v. ID: 15-0040, 2015.
- GALDEZ, A. P. P. et al. Correção de deformi dades múl ti pl as de membros i nferi ores em raqui ti smo hi pofosfatêmi co. *Técni cas em Ortopedi a*, v. 17, n. 2, p. 8-12, 2017.
- GIUGLIANI, R. et al. Terapi a de reposi ção enzi máti ca para as mucopol i ssacari doses I, II e VI: recomendações de um grupo de especi al i stas brasl ei ros. *Revi sta da Associ ação Médi ca Brasl ei ra*, v. 56, n. 3, p. 271-277, 2010.
- GLAUDO, M. et al. Heterozygous i nacti vati ng CaSR mutati ons causi ng neonatal hyperparathyroi di sm: functi on, i nheri tance and phenotype. *European Journal of Endocri nol ogy*, v. 175, n. 5, p. 421-431, 2016.
- GUNGANAH, K.; GROSSMAN, A.; DRUCE, M. Recurrent pancreati ti s i n a pati ent wi th fami l i al hypocal ci uri c hypercal caemi a treated successful l y wi th ci nacal cet. *Endocri nol ogy, Di abetes & Metabol i sm Case Reports*, v. ID: 14-0050, 2014.
- HSU, A. P.; FLEISHER, T. A.; NIEMELA, J. E. Mutati on analysi s i n pri mary i mmunodefí ci ency di seases: case studi es. *Current opi ni on i n al lergy and cl i ni cal i mmunol ogy*, v. 9, n. 6, p. 517-524, 2009.
- LOPES, D. VON A. et al. Porfi ri a aguda i ntermi tente: relato de caso e revi são da l i teratura. *Revi sta Brasl ei ra de Terapi a Intensi va*, v. 20, n. 4, p. 429-434, 2010.
- MARTINI, J. A. Hiparparati reoi di smo pri mári o: anál i se de 17 casos. *Trabal ho de Concl usão de Curso (Graduação)–Fl ori nópol i s: Uni versi dade Federal de Santa Catari na*, 2007.

- MOSCAL, M. P.; MADUREIRA, E. M. P.; CLIVATI, M. R. Aci demia meti l mal ãni ca: relato de caso. *Revi sta Thêma et Scientia*, v. 5, n. 2E, p. 70-73, 2015.
- MURPHY, H. et al. Neonatal severe hyperparathyroidism caused by homozygous mutation in CASR: A rare cause of life-threatening hypercalcemia. *European Journal of Medical Genetics*, v. 59, n. 4, p. 227-231, 2016.
- NOGUEIRA, G. H.; DALBELLO, F. DE O. Aci demia meti l mal ãni ca: um estudo de caso. 2017.
- NÓRA, G. R.; TRINDADE, F. B.; SOEJIMA, S. N. Aci demia meti l mal ãni ca - relato de caso. *Revi sta Médi ca da UFPR*, v. 4, n. 3, p. 143-146, 2017.
- PÁDUA, T. C. DE; SOUZA, M. C. A. DE; CARRARO, V. M. Feni l cetonúria: Relato de caso. *Revi sta de Saúde*, v. 8, n. 1 S1, p. 43, 2017.
- PEARCE, S. H. et al. Calci um-sensi ng receptor mutations in fami l i al beni gn hypercalcemia and neonatal hyperparathyroidism. *The Journal of Clinical Investigation*, v. 96, n. 6, p. 2683-2692, 1995.
- POLLAK, M. R. et al. Fam i l i al hypocalciuric hypercalcemia and neonatal severe hyperparathyroidism. Effects of mutant gene dosage on phenotype. *The Journal of Clinical Investigation*, v. 93, n. 3, p. 1108-1112, 1994.
- RHONE, D. P. Primary Neonatal Hyperparathyroidism: Report of a Case and Review of the Literature. *American Journal of Clinical Pathology*, v. 64, n. 4, p. 488-499, 1975.
- RODRIGUES, L. S. et al. New mutation in the CASR gene in a family with fami l i al hypocalciuric hypercalcemia (FHH) and neonatal severe hyperparathyroidism (NSHPT). *Arqui vos Bras i lei ros de Endocri nol ogi a & Metabol ogi a*, v. 55, n. 1, p. 67-71, 2011.
- SANTOS, C. P. N. DOS et al. Abordagem cl i ni ca e fi si oterápi ca na homoci sti núria: relato de dois casos. *Ci ênci a, Cul tura e Saúde*, v. 13, n. 3, p. 7-10, 1994.
- SANTOS, R. S. S. Sí ndrome das pernas i nqui etas em paci entes com hi perparati reoi di smo secundári o em hemodi áli se pré e pós-parati reoi dectomi a. Tese (Doutorado)-São Paulo: Uni versi dade de São Paulo, 2015.
- SCHNELLER, J. L. et al. Genome editing for i nborn errors of metabol i sm: advanci ng towards the cl i ni c. *BMC Medi ci ne*, v. 15, n. 1, p. 43, 27 fev. 2017.
- WYSTRYCHOWSKI, A. et al. Functi onal Characteri zati on of Calci um-Sensi ng Receptor Codon 227 Mutati ons Presenti ng as Ei ther Fam i l i al (Beni gn) Hypocalciuric Hypercalcemia or Neonatal Hyperparathyroidism. *The Journal of Clinical Endocri nol ogy & Metabol i sm*, v. 90, n. 2, p. 864-870, 2005.