

Hiperparatiroidismo terciario como presentación de enfermedad ósea metabólica en Trasplante Renal: Un reto diagnóstico-terapéutico. Presentación de un caso clínico

Tertiary Hyperparathyroidism as a Manifestation of Bone Mineral Metabolism Disease in Kidney Transplant Recipient: a Diagnostic and Therapeutic Challenge. Presentation of a Clinical Case

Balcázar-Hernández Lourdes¹, Rodríguez Manzo Anabel², Vargas-Ortega Guadalupe¹, Victoria Mendoza-Zubieta¹, Baldomero González-Virla¹

RESUMEN

El hiperparatiroidismo terciario se caracteriza por hipercalcemia e hiperparatiroidismo autónomo en el contexto de hiperparatiroidismo secundario persistente. El HPT3 se relaciona con calcificaciones extraesqueléticas o calcifilaxis, fracturas, dolor óseo, pérdida progresiva de la densidad mineral ósea, nefrocalcinosis, litiasis, disfunción o rechazo del aloinjerto, alteraciones neuropsiquiátricas, enfermedad cardiovascular y aumento de la morbimortalidad. La paratiroidectomía subtotal es el tratamiento de elección, con altas tasas de curación. Presentamos el caso de una paciente con hiperparatiroidismo terciario como enfermedad ósea metabólica después de un trasplante renal exitoso, con evolución insidiosa y daño óseo severo, con adecuada respuesta al tratamiento oportuno con paratiroidectomía subtotal. El diagnóstico y tratamiento oportuno del hiperparatiroidismo terciario en el paciente con trasplante renal es fundamental para disminuir la incidencia de comorbilidades, mejorar el pronóstico del paciente y optimizar recursos de salud.

(THPT) is characterized by hypercalcemia and autonomous hyperparathyroidism in the context of persistent secondary hyperparathyroidism (SHPT). THPT is related with extraskeletal calcifications, calciphylaxis, fractures, bone pain, progressive loss of bone mineral density, nephrocalcinosis, lithiasis, kidney allograft dysfunction and rejection, neuropsychiatric alterations, cardiovascular disease, and high morbimortality. Subtotal parathyroidectomy is the gold standard for treatment, with high cure rates. We described a case of THPT as a manifestation of Bone Mineral Metabolism Disease after a successful kidney transplant, with an insidious evolution and severe bone damage, with an adequate response to subtotal parathyroidectomy. We evidenced that early diagnosis and treatment of THPT in kidney transplant recipients is essential to the diminution of comorbidities, the improvement of prognosis and the optimization of health resources.

KEYWORDS: tertiary hyperparathyroidism; kidney transplantation; hypercalcemia; parathyroidectomy

PALABRAS CLAVE: hiperparatiroidismo terciario; trasplante renal; hipercalcemia; paratiroidectomía

ABSTRACT

Tertiary hyperparathyroidism

1) Servicio de Endocrinología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Ciudad de México, México

2) Servicio de Medicina Interna, Hospital General de Zona 1B, Francisco del Paso y Troncoso, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Ciudad de México, México

Correspondencia:

Dra. Balcázar-Hernández Lourdes
ORCID: 0000-0002-0373-6641
dra.lourdesbalcazar@gmail.com

Financiamiento:

Ninguno.

Conflicto de intereses:

Ninguno que declarar.

Aspectos éticos:

Los autores han obtenido el consentimiento informado del paciente referido en el artículo.

Recibido: 23-09-2020
Corregido: 06-10-2020
Aceptado: 10-10-2020

paciente con hiperparatiroidismo secundario (HPT2) persistente. El HPT3 puede estar presente en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), sin embargo, ha sido predominantemente estudiado en pacientes con trasplante renal (TR).⁽¹⁻²⁾ La presencia de mutaciones monoclonales en la célula paratiroidea, aunado a la falta de involución y persistencia de hiperplasia policlonal postrasplante renal, promueve el desarrollo de una o más lesiones, la mayoría adenomas, productoras de parathormona (PTH). La producción autónoma de PTH promueve hipercalcemia y, con ello, la presencia de síntomas y signos relacionados, sobre todo a nivel osteomuscular, neurológico, cardiovascular y gastrointestinal, sin embargo, algunos pacientes pueden cursar asintomáticos, implicando un reto diagnóstico. El HPT3 se relaciona con la presencia de calcificaciones extraesqueléticas o calcifilaxis, fracturas o dolor óseo, pérdida progresiva de la densidad mineral ósea, nefrocalcinosis, litiasis, disfunción o rechazo del injerto renal, alteraciones neuropsiquiátricas, enfermedad cardiovascular y aumento de la morbimortalidad. El tratamiento de elección es quirúrgico, siendo ideal la paratiroidectomía subtotal, con tasas de curación reportadas de más del 95%.⁽¹⁻⁴⁾

Caso clínico

Mujer de 33 años, con antecedente de ERC por hipoplasia renal diagnosticada a los 18 años, en tratamiento sustitutivo de la función renal con diálisis peritoneal continua ambulatoria por 6 años y, posteriormente, hemodiálisis durante 8 años. Hipertensión arterial sistémica desde los 28 años. HPT2 diagnosticado a los 30 años, en tratamiento médico no especificado, sin realización de paratiroidectomía. Fue sometida a trasplante renal de donante vivo relacionado a los 32 años, cursando sin complicaciones post-quirúrgicas, con función estable del injerto y remisión de hipertensión arterial sistémica. Eumenorreica. Se estableció esquema inmunosupresor con prednisona, tacrolimus y micofenolato. Durante la evaluación del metabolismo mineral óseo post-trasplante, se evidenció una reducción >90% en las concentraciones de PTH y >80% en fósforo sérico dentro del primer mes, sin embargo, persistiendo con hiperparatiroidismo y evidencia de hipovitaminosis D, indicándose tratamiento con colecalciferol 4000 UI/día, con normalización de

25-hidroxivitamina D al tercer mes postrasplante, reducción de PTH, normocalcemia y sin evidencia de hipercalcemia; clínicamente asintomática. Al sexto mes postrasplante, se evidenció hipercalcemia leve aunada a elevación de PTH, con adecuadas concentraciones de 25-hidroxivitamina D y sin hipercalcemia, persistiendo mismo patrón hasta el noveno mes, donde se agregó prurito generalizado, dolor óseo, miopatía severa y la presencia de tumor pardo en paladar blando, con evidencia de hipercalcemia, hiperparatiroidismo e hipercalcemia. La serie ósea metabólica evidenció un patrón “sal y pimienta” en cráneo, osteítis fibrosa quística, disminución generalizada de la cortical, pérdida del tercio distal de la clavícula, así como calcificaciones vasculares (**Imagen 1**). La densitometría mostró una densidad mineral ósea baja ante Z score en columna de -2.5 y cadera de -2.8. El gammagrama paratiroideo reveló un aumento del metabolismo mitocondrial paratiroideo inferior derecho, estableciéndose el diagnóstico de HPT3. Se realizó tomografía axial computarizada de cráneo con evidencia de resorción ósea y calcificaciones vasculares intra y extracraneales. Ultrasonográficamente, no se evidenciaron alteraciones en la vascularidad del injerto ni nefrolitiasis (**Imagen 2**). Se decidió la realización de paratiroidectomía subtotal, con reporte histopatológico definitivo de adenoma paratiroideo de 3.2 x 2.5 cm en paratiroides inferior derecha, con hiperplasia paratiroidea en el resto de las glándulas.

Durante su seguimiento posquirúrgico, se evidenció mejoría de sintomatología, normocalcemia, normalización de PTH y remisión de hipercalcemia. En la **Tabla 1** se resumen las características bioquímicas del eje calcitropic, antes del trasplante, después del mismo y postparatiroidectomía.

DISCUSIÓN

El HPT3 hace referencia al hiperparatiroidismo persistente, aunado a hipercalcemia que se presenta a pesar de la corrección de la causa de HPT2, como es el caso del trasplante renal, y se relaciona con la secreción autónoma de PTH.⁽¹⁻⁴⁾

Davies y col., pioneros en las descripciones de casos de HPT3, propusieron que “los estados de HPT2 producen hiperplasia paratiroidea, la cual es reversible con el tratamiento de su causa precipitante, sin embargo, su duración prolongada

Imagen 1. Serie ósea metabólica con evidencia de disminución generalizada de la cortical ósea, así como:



a) patrón “sal y pimienta” en cráneo, b) pérdida del tercio distal de la clavícula, c) osteítis fibrosa quística y d) calcificaciones vasculares

Imagen 2. a) Tomografía axial computarizada de cráneo con evidencia de resorción ósea y calcificaciones vasculares intra y extracraneales; b) Ultrasonido doppler renal sin evidencia de alteraciones en la vascularidad del injerto ni datos de nefrolitiasis

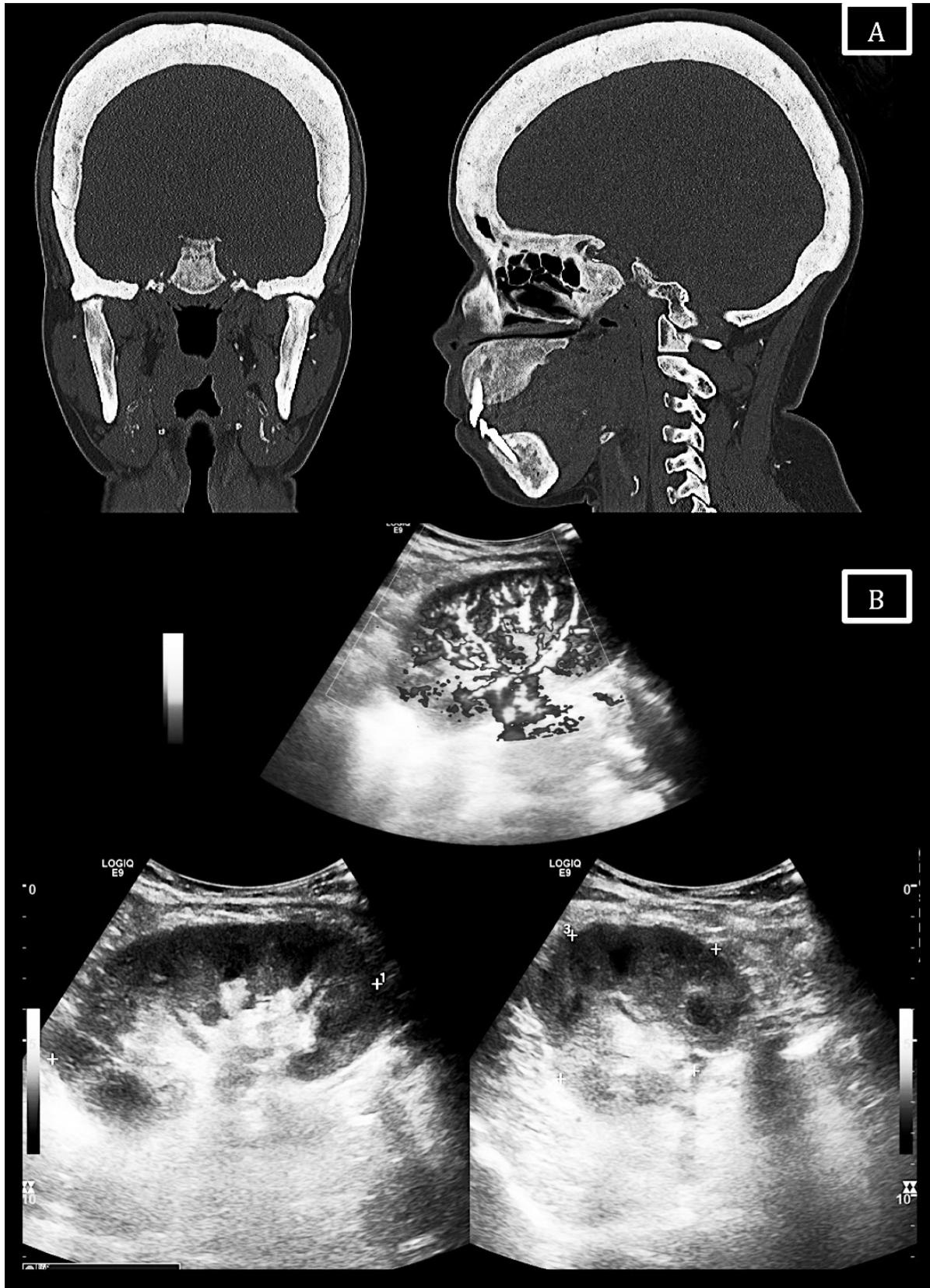


Tabla 1. Características bioquímicas del eje calcitropicó y función renal antes y después del trasplante renal

	Antes del trasplante renal	Posterior al trasplante renal					
		1º mes	3º mes	6º mes	9º mes	11º mes	Posterior a paratiroidectomía (6 meses)
Calcio sérico (IR: 8,4-10,2 mg/dL)	9,0	10,1	10,3	10,9	11,7	12,5	9,6
Calcio corregido (IR: 8,4-10,2 mg/dL)	9,8	9,5	9,9	10,5	11,2	12,1	9,2
Albúmina (IR: 3,5-5,2 g/dL)	3,0	4,8	4,5	4,5	4,3	4,5	4,5
Fósforo (IR: 2,7-4,5 mg/dL)	7,5	1,3	1,6	1,9	2,1	2,5	3,2
Magnesio (IR: 1,6-2,6 mg/dL)	2,4	1,1	1,29	1,4	1,3	1,6	1,9
PTH (IR: 15-65 pg/mL)	1528	142	40	78	154	129	27
Vitamina D (Suficiencia: ≥30 ng/mL Insuficiencia: 20-29 ng/mL Deficiencia: <20 ng/mL)	No cuantificada	10,4	37	31,5	34,8	30	32
Calcio urinario (IR: <250 mg/día)	Anuria	90	50	200	340	370	88
Fosforo urinario (IR: 4-13g/día)	Anuria	42	46	72,8	96	50	33
Índice calcio urinario por Kg peso (IR: < 4 mg/kg/día)	Anuria	1,1	3,6	2,5	4,2	4,6	1,1
Urea (IR: 10-50 mg/dL)	89	18	17	20	19	18	19
Creatinina (IR: 0,40-1,2 mg/dL)	12,3	1,2	1,0	0,9	0,9	0,8	0,8

IR: Intervalo de referencia

puede condicionar la presencia de uno o más adenomas autónomos”.⁽⁵⁾

Las alteraciones en el metabolismo mineral óseo son frecuentes en la ERC, condicionando una disminución en la calidad de vida y un aumento en la morbimortalidad. En 2006, Moe S y col. propusieron el término Enfermedad Renal Crónica-Enfermedad Óseo Metabólica (CKD-MBD, por sus siglas en inglés) para describir un síndrome clínico que se desarrolla a partir de un trastorno sistémico del metabolismo mineral y óseo debido a la ERC, manifestado por alteraciones óseas, metabólicas minerales y calcificaciones extraesqueléticas. El complejo

de la enfermedad renal crónica-enfermedad óseo metabólica (ERC-EOM) incluye: 1) alteraciones bioquímicas del metabolismo mineral (hiperparatiroidismo, hipocalcemia, hiperfosfatemia), 2) alteraciones en la densidad mineral ósea y calidad del hueso (incluyendo la osteodistrofia renal, osteopenia y osteoporosis) y 3) presencia de calcificaciones vasculares, entidad que se asocia al aumento de la morbimortalidad por enfermedad ósea y cardiovascular.⁽⁶⁾

En la ERC es característica la presencia de hiperparatiroidismo, hiperfosfatemia, hipocalcemia, aumento del factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23), disminución de 1,25

OHD, así como resistencia a la acción de PTH, FGF-23 y vitamina D.⁽⁷⁾ El TR es el tratamiento de elección en ERC, permitiendo una mejoría multisistémica, sin embargo, se ha reportado la persistencia o progresión de enfermedad metabólica ósea en el receptor. Dentro de los factores relacionados destacan: el uso de fármacos que condicionan modificaciones en la función del osteoblasto y osteoclasto (glucocorticoides, inhibidores de calcineurina, inhibidores de bomba de protones), la presencia de ERC-EOM antes del TR, la pérdida ósea relacionada con la edad o con hipogonadismo, hipovitaminosis D y las modificaciones del metabolismo mineral por la restauración de la función renal y reducción de resistencias a hormonas calcitropicas (PTH, FGF23 y vitamina D). Después del TR, existe una serie de cambios en el metabolismo mineral óseo con miras a la búsqueda de la homeostasis. Gradualmente, se espera la reducción de PTH y FGF23 hasta la normalización del eje dentro del primer año postrasplante, sin embargo, este panorama no está presente en todos los casos. Dentro de las alteraciones del metabolismo mineral se encuentran la presencia de hipofosfatemia (50%), hipocalcemia (<10%) e hipovitaminosis D (>90%). La hipercalcemia es común después del TR (11-31% dentro del primer año), siendo transitoria, asintomática y leve. La hipercalcemia severa, sintomática y persistente se relaciona con la secreción autónoma de PTH, incluso, la hipercalcemia persistente después del primer año postrasplante, aunque sea leve, es poco probable que resuelva espontáneamente.⁽⁷⁾ En cuanto a PTH, se espera una reducción gradual de sus concentraciones dentro de los primeros 6 meses postrasplante; 25-50% pueden persistir con hiperparatiroidismo después del primer año postrasplante, asociándose con osteopenia, osteoporosis, fracturas, calcificaciones vasculares, enfermedad cardiovascular, disfunción o pérdida del injerto, calcinosis y aumento en la mortalidad.⁽⁷⁻⁸⁾ La presencia de hiperparatiroidismo al sexto mes postrasplante e hipovitaminosis D son los principales factores asociados con hiperparatiroidismo persistente, lo cual predispone a su vez a HPT3.⁽⁹⁾

La presencia de hipercalcemia postrasplante, hiperparatiroidismo severo durante ERC (PTH >1000 pg/ml), prolongada duración de diálisis, paratiroidectomía fallida pretrasplante y uso

de calcimiméticos son factores de riesgo para HPT3.⁽¹⁻⁴⁾

El diagnóstico del HPT3 en el paciente con TR es un reto que incluye la conjunción de los datos clínicos y bioquímicos. El tratamiento de elección es la paratiroidectomía subtotal. Dentro de las recomendaciones para el tratamiento quirúrgico en HPT3 se encuentran:

Hipercalcemia asintomática y persistente después del primer año post-trasplante.

Hipercalcemia grave (> 11,5 mg/dL) dentro del primer año después del trasplante renal

Hipercalcemia sintomática en cualquier momento después del trasplante renal (algunos autores proponen una evolución de 6 meses posterior al trasplante renal exitoso). Los síntomas incluyen: litiasis en el injerto, nefrocalcinosis, calcificaciones extraesqueléticas, calcifilaxis, fracturas, dolor óseo, fatiga, miopatía severa, prurito incoercible, síntomas neurocognitivos (alteraciones del estado mental) y gastrointestinales (ulcera péptica). La pérdida rápida de la densidad mineral ósea, hipercalcemia e hiperfosfatemia persistentes y una glándula paratiroides con un peso mayor a 500 mg por ultrasonido, se consideran dentro de los criterios quirúrgicos.

Los criterios para considerar una cirugía exitosa comprenden la normalización de las concentraciones de calcio sérico y PTH a los 6 meses post-paratiroidectomía, junto a la mejoría clínica. La tasa de curación varía entre el 90 y el 96%, siendo la tasa de recurrencia del 5 al 10%.⁽¹⁻⁴⁾ En relación al tratamiento, se ha propuesto el uso de cinacalcet, que también ha demostrado éxito en la normalización del calcio sérico, sin embargo, no logra la normalización de PTH, tiene un costo elevado y su efecto no se mantiene luego del cese de su administración, siendo superior el efecto de la paratiroidectomía.^(2-4, 10)

CONCLUSIONES

El diagnóstico y tratamiento oportuno del HPT3 en el paciente con TR es fundamental para disminuir la incidencia de comorbilidades, mejorar el pronóstico del paciente y optimizar recursos en salud. La paratiroidectomía representa el tratamiento de elección, con altas tasas de curación. La vigilancia del metabolismo mineral óseo y la intervención en los factores de riesgo, tanto antes como después del TR, son indispensables.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Schlosser K, Endres N, Celik I, Fendrich V, Rothmund M, Fernández ED. Surgical treatment of tertiary hyperparathyroidism: the choice of procedure matters! *World J Surg.* 2007;31(10):1947-53. doi: 10.1007/s00268-007-9187-z.
- 2) Tang JA, Friedman J, Hwang MS, Salapatras AM, Bonzelaar LB, Friedman M. Parathyroidectomy for tertiary hyperparathyroidism: A systematic review. *Am J Otolaryngol.* 2017;38(5):630-5. doi: 10.1016/j.amjoto.2017.06.009.
- 3) Shindo M, Lee JA, Lubitz CC, McCoy KL, Orloff LA, Tufano RP, et al. The Changing Landscape of Primary, Secondary, and Tertiary Hyperparathyroidism: Highlights from the American College of Surgeons Panel, “What’s New for the Surgeon Caring for Patients with Hyperparathyroidism”. *J Am Coll Surg.* 2016;222(6):1240-50. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2016.02.024.
- 4) Sharma J, Weber C. Early versus late parathyroidectomy for tertiary (posttransplant) hyperparathyroidism, p. 209-16. En: Angelos P, Grogan RH. *Difficult decisions in endocrine surgery: an evidence-based approach.* Springer, 2018. doi: 10.1007/978-3-319-92860-9.
- 5) Davies DR, Dent CE, Watson L. Tertiary hyperparathyroidism. *Br Med J.* 1968;3(5615):395-9. doi: 10.1136/bmj.3.5615.395.
- 6) Moe S, Drüeke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2006;69(11):1945-53. doi: 10.1038/sj.ki.5000414.
- 7) Vangala C, Pan J, Cotton RT, Ramanathan V. Mineral and bone disorders after kidney transplantation. *Front Med.* 2018;5:211. doi: 10.3389/fmed.2018.00211.
- 8) Thongprayoon C, Cheungpasitporn W. Persistent hyperparathyroidism after kidney transplantation; updates on the risk factors and its complications. *J Parathyroid Dis.* 2018;6(1):26-8. doi: 10.15171/jpd.2018.09.
- 9) Balcázar-Hernández L, Vargas-Ortega G, González-Virla B, Cruz-López M, Rodríguez-Gómez R, Espinoza-Pérez R, et al. Biochemical characteristics of bone mineral metabolism before and throughout the first year after kidney transplantation, persistent hyperparathyroidism, and risk factors in a latin population. *Int J Endocrinol.* 2020;2020:6913506. doi: 10.1155/2020/6913506.
- 10) Dulfer RR, Franssen GJH, Hesselink DA, Hoorn EJ, van Eijck CHJ, van Ginhoven TM. Systematic review of surgical and medical treatment for tertiary hyperparathyroidism. *Br J Surg.* 2017;104(7):804-13. doi: 10.1002/bjs.1055.