



# HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO, SECUNDARIO Y OSTEODISTROFIA RENAL

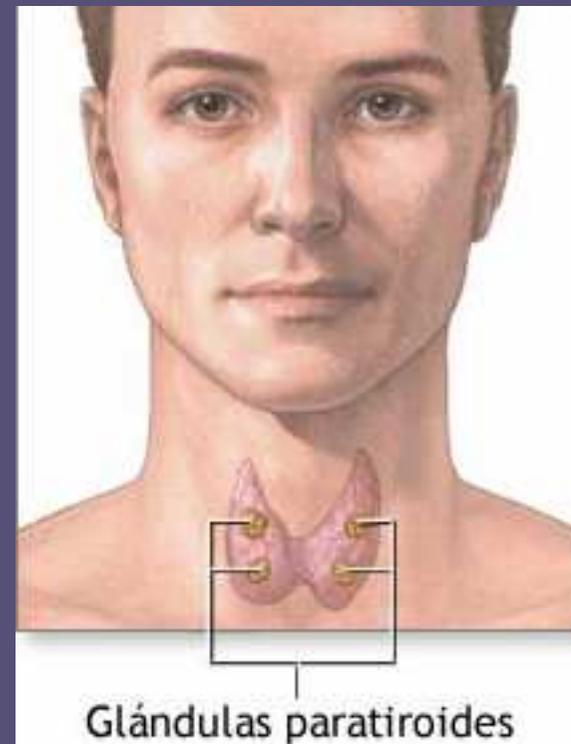
M<sup>a</sup> Beatriz Jiménez Moreno  
FIR 4<sup>o</sup> año Análisis Clínicos  
6 de Febrero de 2008



# HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

## Hiperparatiroidismo Primario. Definición

El hiperparatiroidismo primario se caracteriza por una hipersecreción autónoma de PTH, lo que provoca hipercalcemia y afectación ósea, renal y de otras partes del organismo en grado variable



# Hiperparatiroidismo Primario. Causas

Puede estar causado por:

- Adenoma hipofisario único 80%
  - 25% delección cromosoma 11 eliminación gen supresor
  - 40% pérdida alélica cromosoma 1
- Hiperplasia 1ª paratiroides 15%
  - Se manifiesta espontáneamente
  - 12-15% de los casos familiares
- Carcinoma paratiroides 1-2%
  - Hipercalcemia grave
  - Masa palpable en cuello
  - Pérdida del gen supresor RB o el p53



# Hiperparatiroidismo Primario. Causas

Endocrinopatías familiares:

- Síndrome endocrino neoplásico múltiple MEN I:
  - ◆ Hiperparatiroidismo
  - ◆ Adenomas hipofisarios
  - ◆ Tumores en el páncreas endocrino
  
- Síndrome endocrino neoplásico múltiple MEN II:
  - ◆ Carcinoma de la médula tiroidea
  - ◆ Hiperparatiroidismo
  - ◆ Feocromocitoma
  
- Hiperparatiroidismo familiar aislado

# Hiperparatiroidismo Primario. Epidemiología

- Es la causa más frecuente de hipercalcemia en pacientes ambulatorios
- Aparece en todos los grupos de edad pero es raro en niños y adolescentes:  
síndrome hereditario
- Más frecuente a partir de la 5<sup>a</sup> década de la vida
- Afecta tres veces más a mujeres que a hombres: postmenopausia prevalencia del 2%
- Incidencia aproximada de 25 casos por cada 100.000 personas en la población general

## Hiperparatiroidismo Primario. Clínica

Dependen de los efectos del exceso de Ca y PTH sobre sus órganos diana

**Varían desde:**

Hipercalcemia ligera asintomática con fases de normocalcemia de evolución crónica

**Hasta:**

“tormenta paratiroidea” rarísima: hipercalcemia extrema de evolución aguda

**Pasando por:**

Enfermedad con hipercalcemia moderada sintomática

HPTP asintomático representa en la actualidad más del 50% de los enfermos

# Hiperparatiroidismo Primario. Clínica

Actualmente se observa una disminución en la frecuencia de los signos y síntomas clásicos debido al tamizaje que incluye la determinación de Calcio

## 1. Enfermedad renal

Cálculos renales  
↓ de la función renal  
nefrocalcinosis

## 2. Enfermedad ósea de hiperparatiroidismo

- Osteítis fibrosa quística

Dolor óseo  
Facturas patológicas  
↑ fosfatasa alcalina  
↑ nº osteoclastos  
Fibrosis medular, lesiones quísticas

- Osteoporosis

# Hiperparatiroidismo Primario. Clínica

## 3. Características inespecíficas:

- Manifestaciones digestivas:

Náuseas

Vómitos

Dispepsia

Aumento de la incidencia de úlcera péptica y pancreatitis aguda

Dolor abdominal

Estreñimiento

- Neuromusculares:

Pérdida de memoria

Alteraciones emocionales

Depresión

Alteración de la conciencia que puede llegar al coma en hipercalcemias graves

# Hiperparatiroidismo Primario. Clínica

## 3. Características inespecíficas:

- Cardiovasculares:

- Hipertensión arterial
- Alteraciones en el ECG
- Hipertrofia del ventrículo izquierdo

- Alteraciones derivadas del depósito metastásico de sales de Calcio:

- Prurito
- Conjuntivitis
- Queratopatía en banda
- Tendinitis calcificante
- Condrocálcinosis
- Nefrocálcinosis
- Calcificaciones vasculares

## Hiperparatiroidismo Primario. Datos Laboratorio

[Ca]	Aumentado tanto el total como el iónico
[Fosfato inorgánico]	Rango normal inferior o disminuido
[Magnesio]	Rango normal
Marcadores de remodelado óseo	Aumentados en alta afectación ósea Resto de los casos alteración inespecíficas
25(OH)D	Normal o disminuido (PTH acelera su metabolismo)
1,25(OH) <sub>2</sub> D	Normal o aumentado por activación de la 1 $\alpha$ hidroxilasa renal
Índice cloremia/fosfatemia	Discreta acidosis hiperclorémica por lo que estaría aumentado
Calciuria	Rango normal-alto o claramente alto
Fosfaturia	Aumentada

## Hiperparatiroidismo Primario. Diagnóstico

- ✦ La asociación de hipercalcemia crónica con las manifestaciones clínicas óseas o renales típicas es virtualmente diagnóstica de HPTP
- ✦ Cuando se evalúa a un paciente con posible HPTP el diagnóstico diferencial incluyen todos los desordenes que pueden causar hipercalcemia (tumor, sarcoidosis, intoxicación con litio...)
- ✦ El diagnóstico de HPTP es más simple si nos encontramos niveles aumentados de Ca junto con una elevación de iPTH
- ✦ La hipovitaminosis D puede enmascarar la presencia de un HPTP produciendo normocalcemia asociada a signos radiológicos de hiperparatiroidismo. Al corregir la deficiencia aparece la hipercalcemia

## Hiperparatiroidismo Primario. Tratamiento

- ✦ El tratamiento definitivo del hiperparatiroidismo primario es la cirugía
- ✦ Para los pacientes que precisan tratamiento, pero que no se consideran candidatos adecuados para la intervención porque presentan una co-morbilidad importante (o porque rechazan la cirugía), no existe en la actualidad una alternativa farmacológica que haya demostrado ser segura y eficaz
- ✦ Se han propuesto diversos tratamientos posibles:

Estrógenos  
Raloxifeno  
Bisfosfonatos



Se desconoce cuál es su efecto a largo plazo en los pacientes hiperparatiroideos con co-morbilidad

## Hiperparatiroidismo Primario. Tratamiento

- ◆ Otros compuestos que pueden ser prometedores son los calciomiméticos.
- ◆ Estos activan el receptor del calcio, imitando el efecto del calcio extracelular
- ◆ En mujeres postmenopáusicas con hiperparatiroidismo, la administración de una dosis única del calciomimético R-568 redujo los niveles de PTH y de calcio
- ◆ Hay que tener en cuenta que la restricción de la ingesta de calcio puede aumentar la secreción de PTH, potenciando así la hiperfunción paratiroidea.
- ◆ Por tanto, actualmente se recomienda que los pacientes con hiperparatiroidismo tengan una ingesta adecuada de calcio, es decir, en torno a 1.000-1.200 mg/día.

# Hiperparatiroidismo Primario. Indicaciones Quirúrgicas

✦ El único tratamiento definitivo que existe para el hiperparatiroidismo primario es la extirpación del tejido paratiroideo patológico.

✦ La cirugía está indicada en los pacientes sintomáticos, ya que alcanza tasas de curación superiores al 95%.

✦ En pacientes asintomáticos, los criterios para indicar la cirugía son:

- ◆ Hipercalcemia (más de 1 mg/dl por encima del límite superior de la normalidad).
- ◆ Hipercalciuria (más de 400 mg/24 horas).
- ◆ Reducción de la densidad ósea (índice T inferior a -2,5 en columna, cadera o radio distal).
- ◆ Disminución del aclaramiento de creatinina en más del 30%.
- ◆ Edad inferior a 50 años.
- ◆ Pacientes que no acepten control o seguimiento médico de forma indefinida.



# HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO

## Hiperparatiroidismo Secundario. Definición

La producción excesiva de hormona paratiroidea como respuesta al bajo nivel de calcio sanguíneo causado por otra afección

- ☀ Durante las primeras etapas del hiperparatiroidismo secundario el crecimiento de la glándula ocurre por hiperplasia difusa policlonal
- ☀ Con el tiempo, en la glándula paratiroidea con hiperplasia policlonal aparecen una o más proliferaciones nodulares monoclonales

## **Hiperparatiroidismo Secundario. Causas**

Muchos trastornos pueden conducir al hiperparatiroidismo secundario causando hipocalciemia un desequilibrio de fosfato o ambos. Algunos de estos trastornos son:

- 1. Trastornos de la vitamina D**
- 2. Trastornos del metabolismo del fosfato**
- 3. Deficiencia de calcio**
- 4. Insuficiencia renal crónica**

# Hiperparatiroidismo Secundario. Causas

## 1. Trastornos de la vitamina D

- Raquitismo (osteomalacia)
- Deficiencia de Vitamina D
- Malabsorción de vitamina D
- Metabolismo anormal de la vitamina D (inducido por fármacos)

Entre los grupos que se encuentran en riesgo de esta enfermedad se encuentran los niños con problemas de desnutrición y las personas de edad avanzada que se exponen poco a los rayos del sol

# Hiperparatiroidismo Secundario. Causas

## 2. Trastornos del metabolismo del fosfato

- Desnutrición
- Malabsorción
- Toxicidad por aluminio
- Nefropatía
- Algunos tipos de cáncer
- Insuficiencia de fosfato (puede también causar osteomalacia)

## 3. Deficiencia de calcio

- Calcio insuficiente en la dieta
- Demasiada pérdida de calcio en la orina

## Hiperparatiroidismo Secundario. Clínica

▣ Los síntomas generalmente se relacionan con la causa subyacente de hiperparatiroidismo secundario.

▣ El raquitismo en los niños puede causar:

Debilidad

Crecimiento deficiente

Piernas arqueadas

Articulaciones inflamadas

Dolores y fracturas óseas

Retardo en el desarrollo de los dientes

▣ Los pacientes con insuficiencia renal pueden presentar osteomalacia, osteoporosis o ambas y se pueden ver afectados por dolores o fracturas óseas.

▣ Los síntomas de malabsorción (como diarrea) o de un cáncer subyacente pueden ocurrir en pacientes con esas enfermedades.



# OSTEODISTROFIA RENAL

## **Osteodistrofia Renal**

La enfermedad ósea es una característica casi universal de la insuficiencia renal crónica.

El término **osteodistrofia renal** es un concepto no específico que se utiliza para describir estas alteraciones.

Se divide en varios tipos, según los hallazgos histopatológicos:

- 1. Enfermedad ósea con hiperparatiroidismo predominante.**
- 2. Osteomalacia de bajo remodelado: alteración en la mineralización y la actividad celular de osteoclastos y osteoblastos.**
- 3. Osteodistrofia urémica mixta: osteitis fibrosa con alteraciones en la mineralización.**
- 4. Enfermedad ósea adinámica o aplásica: disminución en la formación y resorción óseas.**

## Osteodistrofia Renal. Hiperparatiroidismo

Lo primero que se observa cuando el aclaramiento de creatinina  $<40$  mL/min es un  $\uparrow$  [PTH]

El hiperparatiroidismo secundario es universal cuando el aclaramiento es  $<20$  mL/min

Precipitante probable:

Alteración en el manejo renal del fosfato

Defecto en la síntesis renal de  $1,25$  (OH) $_2$ D

Resistencia a la PTH

# Hiperfosfatemia

- ✦ La retención de fosfatos es un factor fundamental en el inicio y mantenimiento del hiperparatiroidismo secundario
- ✦ Desde fases iniciales de reducción del filtrado glomerular se produce esta retención de fosfatos y, secundariamente, un aumento en la secreción de PTH
- ✦ La diálisis no elimina el fosfato con la misma eficiencia que el riñón
- ✦ Este es el desafío principal en la homeostasis del Ca

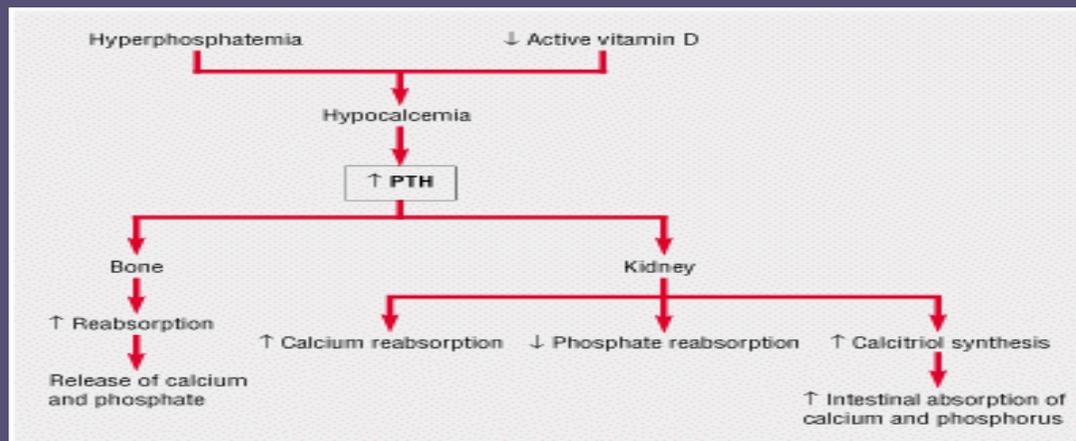


Figure 1. Abnormalities in metabolism of calcium and phosphorus in patients with chronic kidney disease. PTH, parathyroid hormone.

# Hiperfosfatemia





## Defecto en la síntesis renal de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$

- Una disminución de la masa renal de lugar a un descenso en la producción de calcitriol
- La  $\downarrow$  de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  libera a la paratiroides de su inhibidor normal permitiendo grandes secreciones de la hormona

Esto se controla con la administración de  $[1,25(\text{OH})_2\text{D}]$  adecuadas

Defecto en la síntesis renal de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$



$\downarrow$  Absorción intestinal del Ca



$\uparrow$  Secundario secreción PTH para proteger  $[\text{Ca}]$  sérico

## Resistencia a la PTH

■ Uno de los mecanismos más aceptados respecto a la patogenia del hiperparatiroidismo secundario en la insuficiencia renal crónica es un aumento en la resistencia esquelética a la PTH.

■ Estudios en animales y humanos han demostrado que la acumulación de fósforo ↓ directamente la respuesta del hueso a la acción calcémica de la PTH

■ Debido a los niveles ↑ de PTH existe una desensibilización (Down Regulation) de las cels del hueso a la PTH

■ Niveles de PTH persistentes ↑ podrían mantener los receptores celulares ocupados con una activación celular persistente

↑ PTH



No ↑ de la respuesta

## Resistencia a la PTH

- ✿ Para que se produzca el fenómeno de “Down Regulation” es necesario niveles↑ de PTH
- ✿ Por lo tanto es posible que el fenómeno “Down Regulation” no sea factor patógeno que inicia el hiperparatiroidismo secundario
- ✿ Sería responsable de perpetuar y agravar el hiperparatiroidismo ya establecido

## Osteodistrofia Renal. Osteodistrofia renal adinámica

- ◆ La patogénesis de la enfermedad ósea adinámica en la insuficiencia renal se conoce menos que la del hiperparatiroidismo secundario
- ◆ Ahora es más frecuente debido al éxito en el control del hiperparatiroidismo secundario
- ◆ Ha surgido como un problema importante y ahora representa entre un 20-60% de los casos de osteopatía renal
- ◆ En la variedad adinámica el hueso es hipocelular y la tasa de recambio muy escasa
- ◆ Al ppio se atribuyó esta escasa tasa a la deposición de Al en las superficies de formación ósea
- ◆ El hueso puede estar expuesto a altas tasas de Al:

Dializado inadecuadamente  
desmineralizado  
Antiácidos administrado para  
enlazar el fosfato

## Osteodistrofia Renal. Osteodistrofia renal adinámica

Pero se ha visto que también se da en pacientes que no han estado expuestos a cantidades excesivas de Al y no tienen Al acumulado que pueda teñirse en los huesos

Factores de riesgo de la enfermedad renal adinámica

- Dialisis peritoneal con [Ca] suprafisiológicas
- Uso de carbonato cálcico
- Diabetes sacarina
- Uso de aluminio

Todo esto tiende a disminuir las [PTH] que se encuentra más disminuida que en otras variantes de osteodistrofia renal

# Osteodistrofia Renal. Clínica

Osteodistrófia renal leve: **Asintomático**

Osteodistrófia renal graves:

Dolor óseo

Sensibilidad a fracturas patológicas

Debilidad muscular

Variante hiperparatiroidea:

Depósitos extraesqueléticos de Ca con calcificaciones:

Vasculares

Periarticulares

Cutaneas con prurito

## Diagnóstico de la osteodistrofia renal

El diagnóstico definitivo de la osteopatía renal se hace mediante estudio histológico de la biopsia ósea

### Tests de laboratorio

- El único que guarda una razonable correlación, aunque no excelente, con los parámetros histológicos es la PTH intacta.
- Las medidas del calcio plasmático total, calcio ionizado y fósforo no pueden distinguir la osteítis fibrosa de otros tipos de enfermedad ósea, concretamente de la osteomalacia y la enfermedad ósea adinámica.
- La medida de la isoenzima ósea de la fosfatasa alcalina se correlaciona aceptablemente con los parámetros histomorfométricos de resorción, por lo que puede ser un marcador a considerar
- Otros parámetros, como la osteocalcina o los metabolitos de vitamina D no aportan datos de interés para el diagnóstico.

## Diagnóstico de la osteodistrofia renal

Etapas tempranas de la variante hiperparatiroidea:

[Ca] y [fosforo] normal

Progresión de la enfermedad hasta requerir diálisis:

↑[fosforo]

[Ca] normal o disminuida

Osteodistrofia renal variante grave:

Hipercalcemia

↑[fosforo] difícil de tratar

↑[fosfatasa alcalina]



**Recambio óseo aumentado**

# Tratamiento de la osteodistrofia renal

Iniciar tratamiento cuando el aclaramiento renal se encuentre entre 40-20 mL/min

Administrar:

Calcio vo  
Restringir el fosfato de la dieta

Si no disminuye PTH ↓

Administrar derivados de la vitamina D  
(mejor  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  ya que no requiere activación renal)

Si no disminuye PTH ↓

Administrar quelantes del fosfato para evitar su absorción

Si no disminuye PTH ↓

Administrar calcitriol iv tres veces a la semana

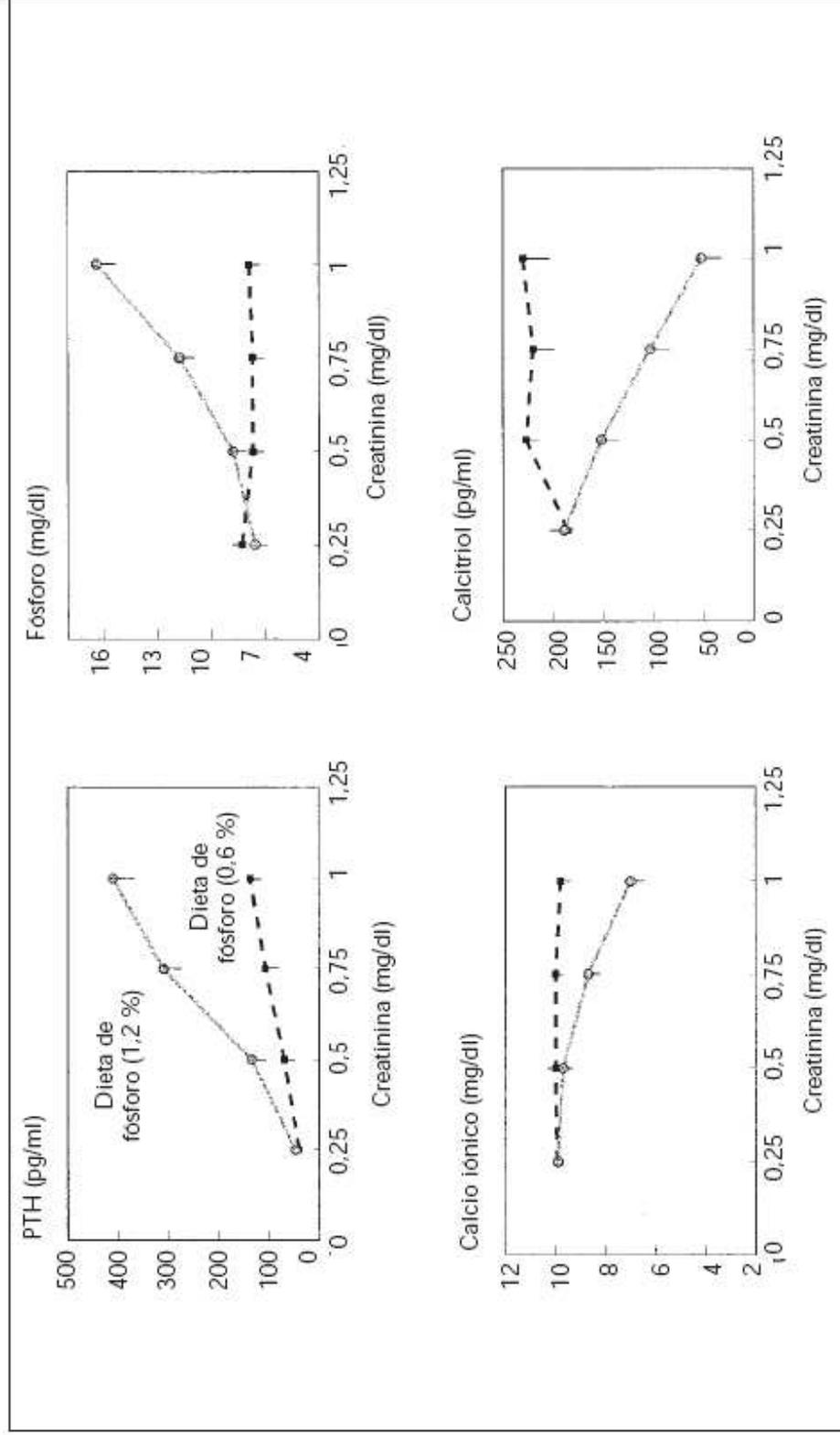


Fig. 4.-Cambios en los niveles séricos de PTH fósforo, calcio iónico y calcitriol en ratas con distintos grados de insuficiencia renal que están alimentadas con una dieta alta en fósforo (1,2 %) (en línea continua) o con una dieta moderadamente restringida en fósforo (0,6 %) (en línea punteada). (Adaptado con permiso de Bover y cols.<sup>23</sup>)

**Gracias por la atención**