

Hiperparatiroidismo postrasplante renal. ¿Un estado glandular autónomo?

J. LUÑO, J. M. LOPEZ, S. G. DE VINUESA, A. G. ALMANSA*, E. JUNCO, M. RESANO y F. VALDERRABANO.

RESUMEN

En los pacientes con trasplante renal funcionando a largo plazo es relativamente frecuente la presencia de hipercalcemia juntamente con niveles elevados de hormona paratiroidea (PTH). Con el fin de estudiar las alteraciones en el manejo de la PTH en los pacientes trasplantados, hemos analizado los cambios en las concentraciones plasmáticas de calcio iónico y de PTH (medida por 2 radioinmunoanálisis: C-terminal y N-terminal) antes, durante y después de una infusión de 4 mg/kg. de calcio en 12 de nuestros pacientes con función renal normal y niveles elevados de PTH. Cuatro de ellos tenían cifras previas de calcio iónico altas y no pudimos encontrar correlación entre los valores basales de calcio iónico y PTH en el total de pacientes. Sin embargo, a lo largo de la infusión de calcio objetivamos un descenso significativo de PTH (C-terminal y N-terminal) inversamente relacionados con la elevación de calcio iónico. En 10 de los pacientes se pudo demostrar una correlación inversa significativa entre las cifras de calcio iónico y PTH C-terminal analizadas individualmente a lo largo de la infusión cálcica. Estos resultados sugieren que en los pacientes con hiperparatiroidismo después de un trasplante renal existe un defecto parcial en el control de la secreción de PTH. Sin embargo, la respuesta glandular no es autónoma ya que responde a los cambios agudos en las concentraciones de calcio.

Palabras clave: Hiperparatiroidismo. Hipercalcemia. Calcio iónico. Trasplante renal.

SUMMARY

Hypercalcemia and increased parathyroid hormone (PTH) levels are seen frequently in the late post-renal transplant period, suggesting that autonomous function may develop in glands that have been stimulated chronically.

Using an ionized calcium selective electrode and radioimmunoassay of PTH (by C-terminal and N-terminal specific antisera) we screened parathyroid function in twelve transplant patients with normal renal function and increased PTH, before, during and 24 hours after an intravenous calcium infusion (4 mg/kg). We found a significant decrease of both C-PTH and N-PTH in inverse relationship with the ionized calcium elevation. In 10 of the patients we were able to prove a significant inverse correlation between ionized calcium and C-PTH concentrations analyzed individually throughout the calcium infusion.

Our data confirm a partial lack of control of PTH secretion by ionized calcium concentration in PTH postrenal transplant. However glandular response is not autonomous in terms of its suppressibility by acute increases in ionized calcium levels.

Key words: Hypercalcemia. Hyperparathyroidism. Ionized calcium. Renal transplantation.

INTRODUCCION

Aunque algunos autores han sugerido la resolución gradual del hiperparatiroidismo urémico después del trasplante renal¹⁻³, el estudio de la hipercalcemia que

aparece en algunos pacientes trasplantados⁴⁻⁶ llevó a demostrar niveles elevados de PTH en sujetos portadores de un trasplante renal^{13,14}. El mantenimiento de cifras elevadas de PTH en presencia de niveles normales e incluso elevados de calcio indicaría un defecto en el control de la respuesta paratiroidea mediada por las concentraciones de calcio plasmático^{14,20}.

Servicio de Nefrología y Servicio de Endocrinología*. Hospital Provincial. Madrid.

Esta secreción de PTH, independiente del estímulo cálcico, ha sido atribuida a una autonomía glandular^{7,8,15} o a una persistencia de la hiperplasia paratiroidea previa al trasplante^{5,16}, sin que hasta el momento hayan sido aclarados los mecanismos que condicionan la persistencia de esta hiperplasia una vez desaparecido el estímulo hipocalcémico.

Tratando de definir la respuesta a los cambios plasmáticos de calcio y las alteraciones en el manejo de la hormona paratiroidea en los pacientes trasplantados, hemos estudiado en 12 de nuestros enfermos, con función renal normal y niveles elevados de PTH, los cambios en las concentraciones de calcio iónico y PTH (C-terminal y N-terminal) durante una infusión de 4 mg/kg. de calcio iónico.

PACIENTES Y METODOS

Pacientes

Estudiamos 12 pacientes con trasplante renal funcionante (creatinina plasmática < 1,3 mg/dl.) que presentaban cifras elevadas de PTH. Seis varones y 6 hembras, con edades comprendidas entre 16 y 50 años. El tiempo de evolución postrasplante varió entre 7 y 34 meses (media 15 ± 10 meses). La dosis de prednisona osciló entre 12 y 25 mg/día. Asimismo todos los pacientes estaban en tratamiento con azatioprina a dosis entre 1,5 y 2 mg/kg. de peso corporal. Solamente un paciente tenía evidencia radiológica de necrosis aséptica de la cabeza femoral. En 2 casos existía reabsorción subperióstica de las falanges distales. Ninguno tenía fracturas espontáneas u otras alteraciones óseas severas.

Hemos utilizado como referencia los valores bioquímicos obtenidos en 25 voluntarios sanos, con edades comprendidas entre 19 y 34 años, todos ellos tenían una creatinina plasmática menor de 1,3 mg/dl.

Determinaciones bioquímicas

En todos los pacientes trasplantados y en los controles normales se realizaron las siguientes determinaciones tras 12 horas de ayuno: calcio plasmático, calcio iónico y PTH. El calcio total fue medido mediante espectrofotometría de absorción atómica. El calcio iónico con un electrodo selectivo (Orion SS-20), en muestras obtenidas en sangre total extraídas con mínimo estasis y en anaerobiosis, valor normal: 1,95-2,25 mEq/l. La concentración sérica de PTH fue medida mediante radioinmunoensayo con antisuero dirigido contra la fracción C-terminal de la molécula de hormona paratiroidea bovina marcada con ¹²⁵I.

En los pacientes trasplantados se determinó igualmente la PTH con un antisuero dirigido contra el fragmento 1-34, N-

terminal de hormona paratiroidea bovina que también reacciona con la forma glandular intacta de la hormona.

Tras estas determinaciones basales, en los pacientes trasplantados se realizó una infusión de 4 mg/Kg. de calcio durante 3 horas, a lo largo de la cual se obtuvieron muestras de sangre para determinaciones horarias de calcio iónico, calcio total, fósforo y PTH (C-terminal y N-terminal).

La comparación estadística de las medias fue analizada mediante el test de Student. Utilizamos la regresión lineal para análisis del grado de correlación entre variables.

RESULTADOS

En la tabla I se expresan las medias de los valores de calcio total, calcio iónico, fósforo, fosfatasa alcalina y PTH en los 12 pacientes trasplantados; comparándolas con los obtenidos en 25 controles normales. Los niveles de calcio iónico, fosfatasa alcalina y PTH son significativamente más elevados en los pacientes trasplantados que en el grupo control, asimismo existe en los pacientes trasplantados un descenso significativo en los niveles de fósforo.

Es de señalar que 4 de nuestros pacientes tenían hipercalcemia (calcio iónico superior a 2,25 mEq/l.) y no pudimos demostrar una correlación significativa entre los valores basales de PTH y calcio iónico en el total de enfermos ($R = -0,14$). En la tabla II se pueden observar los valores previos y posteriores de calcio iónico y de PTH (C-terminal y N-terminal) a una infusión de 4 mg/kg. de calcio en los 12 pacientes con función renal normal e hiperparatiroidismo.

En la figura 1 se muestran las medias de los valores basales y las variaciones obtenidas durante la infusión de calcio durante 3 horas, de calcio total, calcio iónico y PTH (C-terminal y N-terminal). El calcio total se eleva de 9,9 a 10,8 mg/dl. ($p < 0,01$). El calcio iónico de 2,19 a 2,41 mEq/l. ($p < 0,001$). La PTH-C-terminal desciende progresivamente a lo largo de la infusión de 10,3 a 6,2 mU/ml. ($p < 0,01$). Igualmente descienden significativamente los niveles de PTH-N-terminal ($p < 0,05$), y no existen variaciones en las cifras de fósforo antes y después de la infusión de calcio (3,26 a 3,1 mg/dl.). Las cifras retornan a sus valores basales a las 24 horas del inicio de la infusión cálcica.

En la figura 2 se puede observar una relación inversa significativa entre los valores de calcio iónico a lo largo de la infusión y las cifras de PTH-C-terminal, correlación

TABLA I

	Ca ⁺⁺ mEq/l.	Ca to. mg/100 c.c.	P mg/100 c.c.	FA UB	PTH mU/ml.
Pacientes TR. (N = 12)	2,19 ± 0,13	9,9 ± 0,75	3,26 ± 0,56	4,7 ± 2,7	10,3 ± 3,5
Controles (N = 25)	2,13 ± 0,09	9,7 ± 0,38	3,8 ± 0,4	3,1 ± 0,9	2,4 ± 1,6
p	< 0,05	NS	< 0,05	< 0,05	< 0,0005

Valores medios: ± DS de calcio total (Ca to.), calcio iónico (Ca⁺⁺), fósforo (P), fosfatasa alcalina (FA) y hormona paratiroidea (PTH) en 12 pacientes con función renal normal e hiperparatiroidismo secundario, comparándolos con los datos obtenidos en 25 sujetos normales.

TABLA II

EFFECTO DE LA INFUSION DE CALCIO SOBRE LOS NIVELES DE PTH EN PACIENTES TRASPLANTADOS CON HIPERPARATIROIDISMO

Pacientes	Ca ⁺⁺ mEq/l.		PTH-C mU/ml.		PTH-N ng/ml.	
	Control	Postinf.	Control	Postinf.	Control	Postinf.
1	2,08	2,19	14,8	4,8	1,5	1,1
2	2,24	2,44	6,1	2,0	1,2	0,9
3	2,20	2,45	18,7	8,1	1,4	0,9
4	2,40	2,54	9,2	4,8	2,4	1,7
5	2,10	2,18	11,1	8,4	0,7	0,5
6	2,08	2,32	13	10	3,6	2,3
7	2,33	2,43	8,6	5,9	0,9	0,6
8	2,14	2,30	7,3	5,4	—	—
9	2,12	2,31	10	10	0,7	0,1
10	2,36	2,72	9,7	6,5	0,7	0,2
11	2,31	2,47	9,5	5,5	2,4	2,1
12	1,98	2,30	7,4	3,3	1,3	1,0

Abreviaturas: Ca⁺⁺, calcio iónico; PTH-C, PTH carboxy terminal; PTH-N, PTH amino terminal; postinf., postinfusión de 4 mg/kg. de calcio.

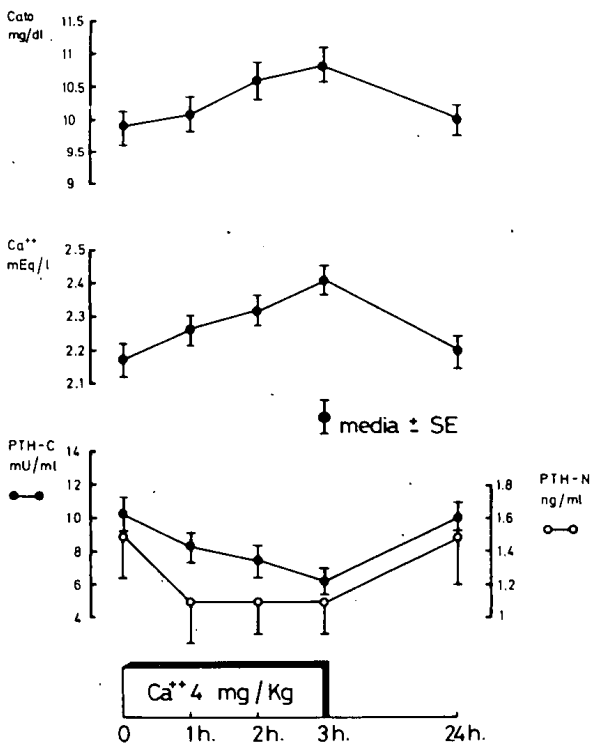


Fig. 1

Variaciones en los niveles medios: \pm SEM de calcio total (Ca to), calcio iónico (Ca⁺⁺) y PTH (C-terminal y N-terminal) con la infusión de calcio en 12 pacientes con trasplante renal e hiperparatiroidismo. Análisis estadístico entre los valores basales y a la tercera hora de la infusión (test de Student), Ca to. $p < 0,01$; Ca⁺⁺ $p < 0,001$; PTH-C $p < 0,01$; PTH-N $p < 0,05$.

que pudo ser demostrada en 10 de nuestros pacientes cuando se analizan individualmente las cifras de PTH-C-terminal y calcio iónico, a lo largo de la infusión cálcica (Fig. 3).

DISCUSION

La hipersecreción de PTH es probablemente un componente universal de la insuficiencia renal crónica^{9,10} y

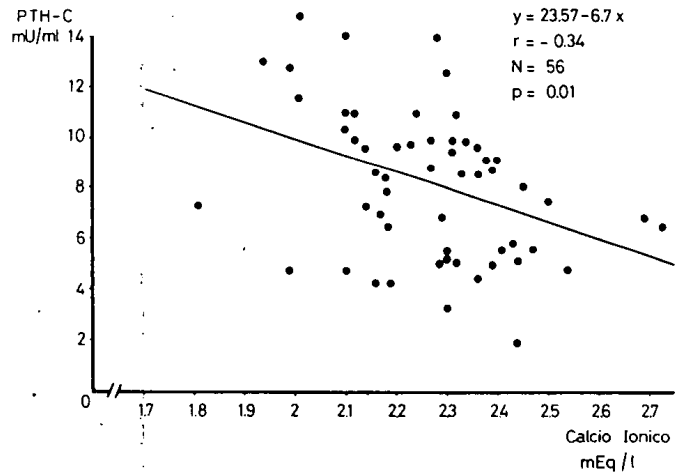


Fig. 2

Correlación inversa entre calcio iónico y PTH C-terminal. Datos obtenidos a lo largo de la infusión de calcio.

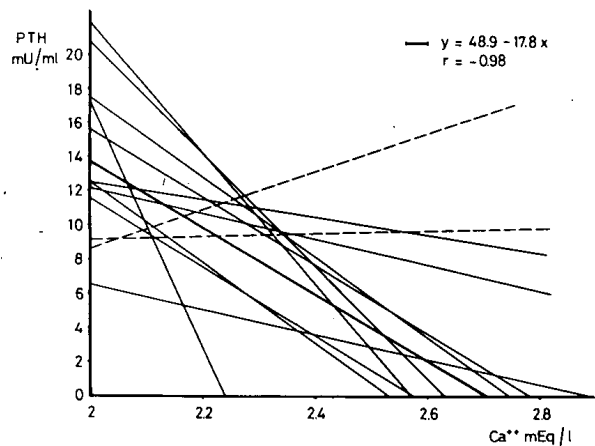


Fig. 3

Correlación entre calcio iónico y PTH C-terminal, individualmente en cada uno de los 12 pacientes trasplantados con hiperparatiroidismo durante la infusión cálcica. La línea gruesa representa la recta de correlación entre los valores medios de Ca⁺⁺ x PTH obtenidos cada hora a lo largo de la infusión de calcio. Las líneas discontinuas representan correlación no significativa.

en gran parte responsable de la enfermedad ósea de estos pacientes^{2,11}. Se ha sugerido que el trasplante renal funcionante corrige las alteraciones clínicas y radiológicas asociadas a la enfermedad ósea renal¹⁻³, y produce una resolución de las calcificaciones metastásicas¹². A pesar de esta mejoría de las alteraciones óseas secundarias al hiperparatiroidismo, se han demostrado niveles elevados de hormona paratiroidea en un porcentaje variable de enfermos trasplantados^{5,13,17} y se ha implicado a esta hiperfunción paratiroidea después del trasplante renal en la hipercalcemia persistente que puede aparecer en estos pacientes^{14,20}.

Los factores que condicionarían la persistencia del hiperparatiroidismo postrasplante no se conocen totalmente en la actualidad. Algunos autores lo han considerado como un estado glandular autónomo, que se desarrolla en unas glándulas que han sido estimuladas crónicamente^{6,7} e indicaría la paratiroidectomía quirúrgica como única terapéutica eficaz de la hipercalcemia persistente sintomática^{8,18,19}.

La presencia de hipercalcemia en algunos de nuestros pacientes trasplantados con niveles elevados de PTH y la ausencia de correlación entre las cifras de calcio iónico plasmático y de PTH confirmaría la alteración en la sensibilidad glandular a los cambios plasmáticos de calcio. Sin embargo, hemos podido demostrar un significativo decremento en los valores basales de PTH a lo largo de una infusión cálcica y en relación con el aumento en las cifras de calcio iónico, sin que se llegue a suprimir completamente la secreción hormonal y volviendo a los valores basales una vez suprimido el estímulo hipercalcémico.

Asimismo, existe en nuestros pacientes una relación inversa significativa entre el calcio iónico plasmático y los niveles de hormona paratiroidea determinada por ambos métodos, N-terminal y C-terminal, a lo largo de la infusión cálcica. Esta respuesta glandular a los cambios agudos en las concentraciones plasmáticas de calcio demuestra que la secreción glandular en estos pacientes no es autónoma a pesar de no ser completamente suprimida en presencia de hipercalcemia.

Se ha sugerido que a elevadas concentraciones de calcio puede existir una secreción preferente de fragmentos (presumiblemente inactivos) C-terminal de la PTH, y que una alteración en el manejo de estas fracciones hormonales pudiera ser responsable de los elevados niveles de PTH encontrados en los pacientes trasplantados²¹. El significativo descenso de la PTH-C-terminal encontrado en nuestros pacientes, claramente relacionado con los incrementos de calcio iónico, hace muy poco probable esta hipótesis.

La razón de este defecto en la regulación de la secreción de PTH mediada por los niveles de calcio después del trasplante renal pudiera ser la persistencia de la hiperplasia glandular previa al trasplante. Glándulas hiperplásicas aumentadas de tamaño han sido encontradas en intervenciones realizadas varios años después del

trasplante en pacientes con buena función renal^{5,15}, y estas glándulas hiperplásicas podrían segregar una gran cantidad de PTH suficiente para producir una elevación en los niveles de calcio²³. Una evidencia de esta teoría ha sido conseguida en modelos animales, demostrando la aparición de hipercalcemia en ratas a las que se trasplantan un determinado número de glándulas paratiroides normales²².

Permanece especulativo el por qué de la persistencia de esta hiperplasia a largo plazo una vez desaparecido el estímulo hipercalcémico, así como el tiempo necesario para producir una involución de las glándulas.

BIBLIOGRAFIA

1. ALFREY, A. C.; JENKINS, D.; GROTH, C. G.; SCHORR, W. S.; GECELTER, L., y OGDEN, D. A.: «Resolution of hyperparathyroidism, renal osteodystrophy and metastatic calcification after renal homotransplantation». *New Engl. J. Med.*, 279: 1349-1356, 1968.
2. KATZ, A. I.; HAMPERS, C. L., y MERRILL, J. P.: «Secondary hyperparathyroidism and renal osteodystrophy in chronic renal failure». *Medicine*, 48: 333-374, 1969.
3. JOHNSON, J. M.; HATTNER, R. S.; HAMPERS, C. L.; BERSTEIN, D. S.; MERRILL, J. P., y SHERWOOD, L. M.: «Secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure, effects of renal homotransplantation». *J.A.M.A.*, 215: 478, 1971.
4. SCHWARTZ, G. H.; DAVID, D. S.; RIGGIO, R.; SAVILLE, P. D.; WHITSELL, J. C.; STENZEL, K. H., y RUBIN, A. L.: «Hypercalcemia after renal transplantation». *Am. J. Med.*, 49: 42, 1970.
5. DAVID, D. S.; SAKAI, S.; BRENNAN, B. L.; RIGGIO, R. A.; CHEIGH, J.; STENZEL, K. H.; RUBIN, A. L., y SHERWOOD, L. M.: «Hypercalcemia after renal transplantation. Long term follow up data». *N. Engl. J. Med.*, 289: 398, 1973.
6. CHATTERJEE, S. N.; FRIEDLER, R. M.; BERNE, T. V.; OLDHAM, S. B.; SINGER, F. R., y MASSRY, S. G.: «Persistent hypercalcemia after successful renal transplantation». *Nephron*, 17, 1, 1976.
7. MCINTOSH, D. A.; PETERSON, E. W., y MC PAUL, J. J.: «Autonomy of parathyroid function after renal homotransplantation». *Ann. Intern. Med.*, 65: 900, 1966.
8. GRIMELINS, L.; JOHANSSON, H.; LINDQUIST, B., y WIBELL, L.: «Tertiary hyperparathyroidism occurring in a renal transplantation programme: Report and discussion of three cases». *J. Pathol.*, 108: 23, 1972.
9. MASSRY, S. G.; COBURN, J. W., y POPOVTZER, M. M.: «Secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure». *Archs. Intern. Med.*, 124: 431-441, 1969.
10. REISS, E.; CANTERBURY, J. M., y KANTER, A.: «Circulating parathyroid hormone concentration in chronic renal insufficiency». *Arch. Intern. Med.*, 124: 417, 1969.
11. STANBURY, S. W.: «Bone disease in uremia». *Am. J. Med.*, 44: 714-724, 1968.
12. HAMPERS, C. L.; KATZ, A. I., y WILSON, R. E.: «Calcium metabolism and osteodystrophy after renal transplantation». *Arch. Intern. Med.*, 124: 282-291, 1969.
13. PLETKA, P. G.; STROM, T. B.; HAMPERS, C. L.; GRIFFITHS, H.; WILSON, R.; BERNSTEIN, D. S.; SHERWOOD, L. M., y MERRILL, J. P.: «Secondary hyperparathyroidism in human kidney transplant recipients». *Nephron*, 17, 371, 1976.
14. CHRISTENSEN, M. S.; NIELSEN, H. E., y TORRING, S.: «Hypercalcemia and parathyroid function after renal transplantation». *Acta Med. Scand.*, 201: 35, 1977.
15. CERILLI, J.; LIMBERT, J. G.; FERRIS, T. E., y TZAGOURNIS, M.: «Subtotal parathyroidectomy for tertiary hyperparathyroidism thirty-two months after renal transplantation». *Am. J. Surg.*, 125: 636-638, 1973.
16. GEISS, W. P.; POPOVTZER, M. M.; GORMAN, J. L.; HALGRIMSON, C. G.; GROTH, C. G., y STARZL, T. P.: «The diagnosis and treatment of hyperparathyroidism after renal homotransplantation». *Surgery Gynec. Obstet.*, 137: 997-1010, 1973.
17. CHRISTENSEN, M. S., y NIELSEN, H. E.: «Parathyroid function after renal transplantation: Interrelationships between renal function, serum calcium and serum PTH in normocalcemic longterm survivors». *Clinical Nephrology*, 5: 472-476, 1977.
18. DOMINGUEZ, J. M.; MANTALLEN, C. A.; RODO, J. E.; BARCAT, J. A., y MOLINS, M. E.: «Tertiary hyperparathyroidism diagnosed after renal transplantation». *Am. J. Med.*, 49: 424, 1970.
19. WILSON, R. E.; HAMPERS, C. L.; BERNSTEIN, D. S.; JOHNSON, J. W., y MERRILL, J. P.: «Subtotal parathyroidectomy in chronic

- renal failure. A seven years experience in a dialysis and transplant program». *Ann. Surg.*, 174: 640-652, 1971.
20. LUÑO, J.; ANAYA, F.; LOPEZ GOMEZ, J. M.; GARCIA ALMANSA, A.; JUNCO, E.; RESANO, M., y VALDERRABANO, F.: «Hiperparatiroidismo después del trasplante renal, su relación con la función renal y calcio iónico». *Rev. Clin. Esp.*, 159: 239-242, 1980.
 21. MAYER, G. P.; KEATON, J. A.; HURST, J. G., y HABENER, J. F.: «Effects of plasma calcium concentration on the relative proportion of hormone and carboxyl fragment in parathyroid venous blood». Abstracts of the 59th. Annual Meeting of the Endocrine Society. Chicago, 49: 234, 1977.
 22. GITTES, R. F., y RADDE, I. C.: «Experimental model for hyperparathyroidism: Effect of excessive numbers of trasplanted isologous parathyroid glands». *J. Urol.*, 95: 595, 1966.
 23. MAYER, G. P.; HABENER, J. F., y POTTS, J. T. Jr.: «Parathyroid hormone secretion in vivo: Demonstration of a calcium independent non suppressible component of secretion». *J. Clin. Invest.*, 57: 678, 1976.