

Hipercalcemia y enfermedad ósea severa después de paratiroidectomía en pacientes en hemodiálisis

S. G.^a DE VINUESA; J. LUÑO, C. GONZALEZ, M. RESANO, R. JOFRE, E. OLIVAS, G. BARRIL y F. VALDERRABANO.

Servicio de Nefrología.
Ciudad Sanitaria Provincial. Madrid.

RESUMEN

Entre 1975-1980, nueve pacientes, de un total de 102 en hemodiálisis, han requerido paratiroidectomía. Todos ellos presentaban evidencia radiológica de hiperparatiroidismo, hipercalcemia espontánea y elevados niveles de PTH. La hipercalcemia reapareció después de la paratiroidectomía en un paciente por hiperplasia del fragmento glandular conservado. Los otros 8, en los cuales los niveles de PTH descendieron a límites normales o indetectables, mostraron dos patrones clínicos diferentes. Cuatro casos, que presentaban niveles significativamente más elevados de fosfatasa alcalina previos a la operación, evolucionaron con mejoría clínica y reducción de las calcificaciones extraesqueléticas.

En los otros 4 casos la hipercalcemia persistió tras la paratiroidectomía, a pesar de demostrarse niveles indetectables de PTH y de no administrarse metabolitos de la vitamina D. En estos 4 pacientes existió un empeoramiento de su enfermedad ósea previa, apareciendo dolor óseo, miopatía proximal invalidante, osteopenia, líneas de Looser y fracturas espontáneas. Todos ellos tenían, previamente, niveles de fosfatasa alcalina poco elevados y no se demostró la presencia de hipofosfatemia después de la paratiroidectomía.

La paratiroidectomía puede empeorar la enfermedad ósea en algunos pacientes en HD, persistiendo la hipercalcemia. Un defecto previo de mineralización ósea junto con la disminución en el turnover ósea debido a la ausencia de PTH podría ser responsable de este importante problema clínico.

Palabras clave: Hipercalcemia. Paratiroidectomía. Osteodistrofia renal.

SUMMARY

Persistent symptomatic hypercalcemia is a well known indication for surgical reduction of parathyroid glands in hemodialysis patients. During a five year period (1975-1980), 9 out of 102 dialysis patients, required parathyroidectomy. Preoperatively all 9 had radiographic evidence of hyperparathyroidism, spontaneous hypercalcemia and high levels of serum immunoreactive parathyroid hormone. Hypercalcemia reappeared after parathyroidectomy in one patient in whom a recurrence of hyperplasia of the remaining parathyroid tissue was demonstrated. The other 8 in whom PTH fell to undetectable or normal levels, presented two distinct clinical patterns. In 4 cases who had a higher significant mean plasma alkaline phosphatase preoperatively, the parathyroidectomy was followed by clinical improvement and reduction of extraesqueletic calcifications (glandular weight in this group averaged 2053 mg). Hypercalcemia persisted in the other 4 cases after parathyroidectomy despite low levels of PTH and omission of Vitamine D metabolites, progresive worsening of the previous bone disease was noted in all 4 patients, with severe bone pain, Looser zones, osteopenia and spontaneous fractures. This group of patients had slightly increased plasma alkaline phosphatase prior to parathyroidectomy. No one had hypophosphatemia.

We conclude that parathyroidectomy may convert hyperparathyroid bone disease to a form of severe osteopenia-osteomalacia in some patients with a tendency to become hypercalcemic. A previous mineralization defect and decreased bone turnover due to absence of PTH may be responsible for this severe clinical problem.

Key words: Hypercalcemia. Parathyroidectomy. Renal osteodistrophy.

INTRODUCCION

El hiperparatiroidismo de la insuficiencia renal crónica es un mecanismo inicialmente compensador, destinado a mantener los niveles de calcio iónico de la sangre en los límites normales¹⁻⁵, pero la presencia de una excesiva hiperplasia glandular puede ser responsable de una persistente elevación de la calcemia^{6,7} que haría necesaria la extirpación quirúrgica de las paratiroides para su control.

La paratiroidectomía se circunscribe, generalmente, a un bajo porcentaje de pacientes (5-10%)⁸, sus indicaciones son estrictas¹⁻¹⁰ y en relación con una persistente elevación en los niveles plasmáticos de calcio, calcificaciones extraesqueléticas progresivas, productos $Ca \times P$ persistentemente elevados, prurito rebelde, calcifilaxis o hipercalcemia sintomática tras el trasplante renal, junto con evidencia de lesiones radiológicas o histológicas de hiperparatiroidismo y elevados niveles de hormona paratiroidea.

La causa más frecuente de hipercalcemia persistente en pacientes en hemodiálisis es el hiperparatiroidismo secundario severo, pero existen otras circunstancias que también se acompañan de hipercalcemia: tratamiento con vitamina D o derivados^{11,12}, uso de elevadas concentraciones de calcio en el líquido de diálisis⁸ y especialmente defectos en la mineralización ósea: osteomalacia⁴, que puede asociarse, no infrecuentemente, con lesiones de hiperparatiroidismo y elevados niveles de PTH.

Estos pacientes con osteomalacia y lesiones de hiperparatiroidismo pueden presentar una tendencia a la hipercalcemia ante pequeñas sobrecargas cálcicas, condicionada por la imposibilidad del riñón de excretar Ca, junto con la incapacidad de incorporarlo al hueso, lo que motivaría un incremento del pool plasmático de dicho catión que se traduciría en hipercalcemia. Este mecanismo de producción de la hipercalcemia en pacientes en HD, no suficientemente reseñado en la literatura, podría explicar la persistencia de los niveles elevados de Ca plasmático tras la paratiroidectomía en algunos enfermos que presentan defectos de mineralización ósea asociada a osteítis fibrosa quística bien documentada^{4,10}.

En este trabajo estudiamos la evolución después de la paratiroidectomía en 9 pacientes en HD, con especial referencia a 4 de ellos en los que persistió la hipercalcemia, produciéndose una conversión de la osteítis fibrosa quística previa en una forma severa de osteomalacia invalidante.

MATERIAL Y METODOS

Nueve pacientes con insuficiencia renal crónica y sometidos a hemodiálisis periódicas han requerido paratiroidectomía. La duración del tratamiento dialítico había oscilado entre 14 y 112 meses.

El esquema habitual de diálisis durante este período fue de

tres sesiones semanales de 4 horas de duración con dializadores de membrana de Cuprophan de 1,2 a 1,5 m² de superficie. El tratamiento del agua fue siempre desionización, salvo en un caso en que se empleaba descalcificación. El contenido de calcio en líquido de diálisis estuvo siempre entre 6-7 mg/dl., y la concentración de magnesio varió entre 1 y 2 mg/dl.; todos los pacientes recibieron hidróxido de aluminio oral en algún momento de su evolución, tratando de mantener los niveles prediálisis de fósforo en valores inferiores a 5,5 mg/dl. En 2 pacientes se administraron, previamente a la paratiroidectomía, metabolitos de la vitamina D: 1-alfa OH-D₃ en un caso y 1,25 (OH)₂ D₃ en otro, sin que el tratamiento se siguiera de supresión paratiroidea, desarrollando ambos hipercalcemia persistente y progresivo deterioro en las lesiones radiológicas.

La paratiroidectomía fue subtotal en 5 casos, total en 3, y en el noveno se realizó un autoinjerto de un fragmento de glándula a nivel del antebrazo.

En 3 casos, la paratiroidectomía se indicó ante la presencia de hipercalcemia persistente y prurito severo; los otros 6 pacientes presentaban, además, calcificaciones extraesqueléticas progresivas.

Las alteraciones radiológicas presentes en estos enfermos, previamente a la paratiroidectomía, son las que se muestran en la tabla I: todos ellos presentaban erosiones subperiósticas evidentes, cráneo de aspecto moteado, osteoporosis y quistes pardos estaban presentes en 8 casos; calcificaciones periarticulares tenían 6 pacientes y arteriales 4, que en ningún caso se acompañaron de insuficiencia arterial sintomática.

Las determinaciones bioquímicas de calcio total fueron realizadas mediante espectrofotometría de absorción atómica, las de calcio iónico con un electrodo selectivo (Orion SS-20). El fósforo se determinó por el método de Fiske y Subarbow, la fosfatasa alcalina mediante autoanalyzer y la PTH utilizando un radioinmunoensayo con antisuero dirigido contra la fracción C-terminal de la molécula de hormona paratiroidea bovina marcada con I¹²⁵.

El análisis estadístico fue realizado por comparación de las medias mediante el test de Student para datos pareados.

RESULTADOS

El peso de las glándulas extirpadas osciló entre 200 y 6.000 mg. (tabla II) y no evidenciamos correlación entre el grado de hiperplasia (peso glandular) y el tiempo de hemodiálisis.

Los valores medios de calcio total, calcio iónico, fósforo, fosfatasa alcalina y PTH descendieron significativamente respecto a los previos, tras la paratiroidectomía (Fig. 1), a pesar de lo cual la evolución posterior permitió separar dos grupos de pacientes (Figs. 2 y 3):

TABLA I

SIGNOS RADIOLOGICOS PREVIOS A LA PTX

Dato radiológico	Pacientes	%
Calcificaciones arteriales	4	44
Calcificaciones periarticulares	6	66
Cambios cráneo	9	100
Erosiones subperiósticas	9	100
Quistes pardos	8	88
Osteosclerosis	5	55
Osteoporosis	9	100
Lineas de Looser	4	44
Fracturas	4	44

TABLA II

Paciente	Tiempo en HD (meses) $\bar{x}: 32,2 \pm 30$	Peso de las glándulas (miligramos) $\bar{x}: 1.518 \pm 1.363$
1. M. R.	49	500, 620, 1.700 ($\bar{x}: 940 \pm 530$)
2. A. G.	23	200, 530, 360, 440 ($\bar{x}: 382 \pm 121$)
3. C. M.	32	?
4. P. A.	20	800, 1.500, 2.500, 1.750 ($\bar{x}: 1.637 \pm 607$)
5. A. C.	112	520, 1.420, 2.020 ($\bar{x}: 1.320 \pm 616$)
6. C. C.	14	700, 1.800, 1.200 ($\bar{x}: 1.233 \pm 449$)
7. M. C.	51	4.500, 2.000, 3.600, 6.000 ($\bar{x}: 4.025 \pm 1.449$)
8. F. P.	25	1.046, 1.237, 569 ($\bar{x}: 950 \pm 280$)
9. R. C.	Pre-HD	?

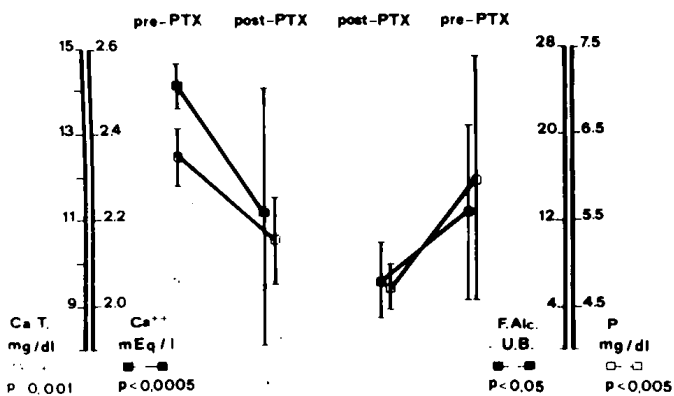


Fig. 1

Valores medios: \pm SD de calcio total (Ca T), calcio iónico (Ca⁺⁺), fósforo (P) y fosfatasa alcalina (FA) previos y a los 6 meses de la paratiroidectomía (PTX).

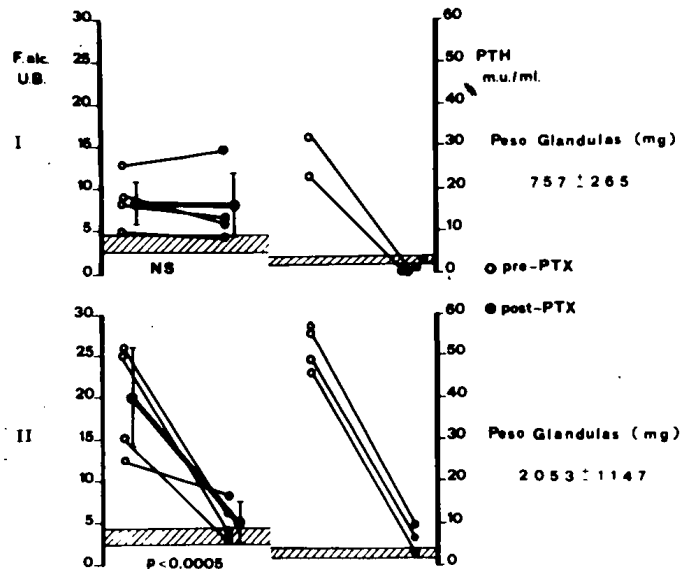


Fig. 3

Variaciones en los niveles previos y a los 6 meses de la paratiroidectomía (PTX). En la parte superior (I): niveles de fosfatasa alcalina y hormona paratiroidea en cada uno de los 4 pacientes en que persistió hipercalcemia. En la inferior (II): niveles de fosfatasa alcalina y hormona paratiroidea en cada uno de los 4 pacientes que respondieron favorablemente. Peso medio por glándula extirpada en cada grupo de pacientes.

Grupo I.—En 4 pacientes persistieron la hipercalcemia y el prurito tras la paratiroidectomía, a pesar de demostrarse niveles normales o indetectables de PTH (Fig. 3), apareciendo un síndrome osteomalácico severo con dolor óseo, miopatía invalidante, osteopenia progresiva y rápido desarrollo de líneas de Looser y fracturas. En ninguno de estos pacientes se evidenció hipofosfate-mia, como se muestra en la figura 2, y el cuadro sólo mejoró en 2 casos tras trasplante renal funcionante.

Grupo II.—Cuatro pacientes desarrollaron importante hipocalcemia tras la paratiroidectomía, que precisó de la administración de 1-alfa OH-D₃ o 1,25 (OH)₂D₃ para su normalización. En todos ellos mejoraron las alteraciones radiológicas a los 6 meses de la paratiroidectomía y disminuyeron las calcificaciones extraesqueléticas en los que existían previamente.

La paratiroidectomía fue total en 2 pacientes del grupo I y en uno del grupo II, siendo subtotal en el resto. En el noveno paciente, en que la paratiroidectomía fue

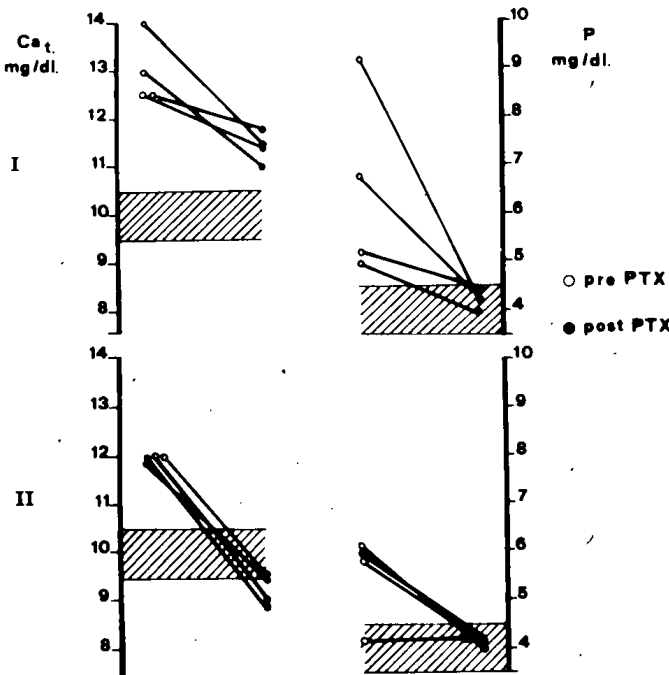


Fig. 2

Variaciones en los niveles previos y a los 6 meses de la paratiroidectomía (PTX). En la parte superior (I): niveles de calcio y fósforo en cada uno de los 4 pacientes en que persistió hipercalcemia. En la inferior (II): niveles de calcio y fósforo en cada uno de los 4 pacientes que respondieron favorablemente. Los 4 pacientes estaban en tratamiento con dosis variables de metabolitos de la vitamina D.

previa al tratamiento con hemodiálisis, reaparecieron las lesiones radiológicas de hiperparatiroidismo a los 2 años, acompañándose de hipercalcemia y nueva elevación en las cifras de PTH (20 mU/ml.). La paratiroidectomía había sido subtotal y estos hechos se interpretaron como consecuencia de la hiperplasia del fragmento glandular conservado.

El primer grupo de pacientes, que siguió una evolución favorable tras la paratiroidectomía, tenía previamente mayor elevación en los niveles de fosfatasa alcalina, escasa sintomatología clínica y ausencia radiológica de líneas de Looser o fracturas. En ellos el peso medio por glándula extirpada fue sensiblemente superior que en el resto de los pacientes (2.053 VS. 757/mg.) (Fig. 3), mientras que en aquellos enfermos en los que persistió la hipercalcemia tras la paratiroidectomía, la fosfatasa alcalina era normal o estaba menos elevada que en el grupo precedente, existía sintomatología clínica relacionada con la presencia de osteodistrofia y mayor grado de osteopenia radiológica. El conjunto de estos factores podría predecir la evolución tras la paratiroidectomía.

DISCUSION

El hiperparatiroidismo secundario es una complicación que aparece invariablemente asociado a la insuficiencia renal crónica¹⁻⁵. La disminución del calcio iónico plasmático es el factor más importante para el incremento de la secreción de PTH y la consecuente hiperplasia glandular, surgiendo el hiperparatiroidismo como un fenómeno inicialmente compensador. Este proceso, que comienza como un hiperparatiroidismo hipo o normocalcémico, puede progresar a la hipercalcemia^{6,7}, ya que la progresiva aparición de una gran hiperplasia glandular puede ser responsable del mantenimiento de niveles persistentemente elevados de calcio en algunos pacientes con insuficiencia renal crónica mantenidos en hemodiálisis⁸. En estos pacientes puede requerirse la extirpación quirúrgica de las glándulas para controlar la hipercalcemia y prevenir así sus efectos secundarios⁶.

En nuestra casuística, 9 pacientes, de un total de 102 (9%), han requerido paratiroidectomía por hipercalcemia persistente, prurito severo y calcificaciones metastásicas. Todos ellos tenían claros signos radiológicos de osteítis fibrosa quística y elevados niveles de hormona paratiroidea. La evolución después de la supresión quirúrgica de las glándulas paratiroides mostró 2 patrones clínicos diferentes: en 4 pacientes, la paratiroidectomía produjo marcada hipocalcemia que necesitó la administración de calcio y metabolitos de la vitamina D, junto a una progresiva mejoría radiológica y disminución de las calcificaciones extraesqueléticas previas. En otros 4 casos, los niveles de calcio no descendieron nunca a cifras inferiores a la normalidad e incluso reapareció la hipercalcemia precozmente. Estos pacientes presentaron un progresivo empeoramiento de su enfermedad ósea con la aparición de

mayor dolor óseo, osteopenia severa y nuevas líneas de Looser y fracturas.

Pudimos objetivar ciertos datos comunes a cada grupo, previos a la paratiroidectomía, que podrían predecir la evolución posterior. En los pacientes en que la extirpación quirúrgica fue eficaz llamaba la atención la presencia de una mayor elevación de fosfatasa alcalina, junto con ausencia de signos radiológicos de osteomalacia y poco relevante sintomatología clínica. En éstos, el peso medio por glándula extirpada fue sensiblemente superior al del otro grupo, lo que indicaría la presencia de un mayor grado de hiperplasia glandular y, por tanto, un hiperparatiroidismo más severo.

En el grupo que presentó peor evolución, con persistencia de hipercalcemia, las cifras previas de fosfatasa alcalina eran significativamente inferiores, existía mayor osteopenia radiológica y previamente discretos signos radiológicos de osteomalacia, así como mayor sintomatología clínica.

La hipercalcemia sintomática y sus complicaciones constituyen la más clara indicación de paratiroidectomía en pacientes en hemodiálisis. Frecuentemente esta hipercalcemia está condicionada por la presencia de una progresiva hiperplasia paratiroidea que se traduciría en un hiperparatiroidismo hipercalcémico^{6,7}; pero el hiperparatiroidismo no es la única causa de hipercalcemia en estos pacientes. En los enfermos con insuficiencia renal crónica existen alteraciones, no claramente conocidas, en los mecanismos reguladores de los niveles plasmáticos de calcio. Algunos pacientes en hemodiálisis muestran tendencia a la hipercalcemia, ya que al no existir excreción renal de calcio y estar disminuida su capacidad de incorporar calcio al hueso, mínimas sobrecargas cálcicas se traducirían en elevaciones del contenido cálcico extracelular⁴. Lógicamente, esta hipercalcemia, condicionada por una alteración en la cinética del calcio en pacientes con déficit de mineralización ósea, no se corregiría con la paratiroidectomía¹³.

En nuestros 4 pacientes en que persistió la hipercalcemia después de la paratiroidectomía, la presencia de signos radiológicos de osteomalacia: osteopenia importante, Looser y fracturas, hace sugerente pensar que la osteomalacia previa contribuiría a la elevación de la calcemia por los mecanismos antes descritos y justificaría la persistencia de niveles de calcio después de la paratiroidectomía.

El empeoramiento de la enfermedad ósea preexistente, después de la paratiroidectomía, que aparece en este grupo de enfermos pudiera estar parcialmente condicionado por la disminución del recambio óseo por déficit de PTH, agravando la osteomalacia previa³, sin que podamos clarificar actualmente los mecanismos que producen un progresivo deterioro de la afectación ósea ocurrida en estos enfermos después de la supresión quirúrgica de las paratiroides. Igualmente se ha implicado a la hipofosfatemia, que puede ocurrir después de la paratiroidectomía, como responsable de la aparición de osteomalacia

en pacientes paratiroidectomizados¹⁴. En ninguno de nuestros pacientes pudimos objetivar hipofosfatemia.

Podríamos deducir de nuestros resultados que la paratiroidectomía no es un tratamiento adecuado de la hipercalcemia persistente en aquellos pacientes con hiperparatiroidismo y signos asociados de osteomalacia, ya que puede desencadenar una enfermedad ósea severa e invalidante sin corregir la hipercalcemia y cuyo único tratamiento efectivo en nuestra experiencia es el trasplante renal.

BIBLIOGRAFIA

1. MASSRY, S. G.; COBURN, J. W.; POPOVTZER, M. M.; SHINA, J. H.; MAXWELL, M. H., y KLEEMAN, C. R.: «Secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure». *Arch. Intern. Med.*, 124: 431-441, 1969.
2. POTTS, J. T.; REITZ, R. E.; DEFTOS, L. J.; KATE, M. B.; RICHARDSON, J. A.; BUCKLE, J. M., y AURBACH, G. D.: «Secondary hyperparathyroidism in chronic renal disease». *Arch. Intern. Med.*, 124: 408-412, 1969.
3. STANBURY, S. W.: «Azotaemic renal osteodystrophy». *Clin. Endocr. and Metabolism.*, 1: 267-304, 1972.
4. COBURN, J. W.: «Renal osteodystrophy». *Kidney Int.*, 17: 677-693, 1980.
5. ARNAUD, C. D.: «Hyperparathyroidism and renal failure». *Kidney Int.*, 4: 89-95, 1973.
6. OGG, C. S.: «Parathyroidectomy in the treatment of secondary renal hyperparathyroidism». *Kidney Int.*, 4: 168-173, 1973.
7. REISS, E., y CANTERBURY, J. M.: «Spectrum of Hyperparathyroidism». *Am. J. Med.*, 56: 794-799, 1974.
8. PARFITT, A. M.; MASSRY, S. G.; WINFIELD, A. C.; DE PALMA, J. R., y GORDON, A.: «Disordered calcium and phosphorus Metabolism During Maintenance Hemodialysis». *Am. J. Med.*, 51: 319-330, 1971.
9. RITZ, E.; MALLACHE, H.; BOMMER, J.; MEHLS, O., y KREMPIEN, B.: «Metabolic Bone Disease in Patients on Maintenance Hemodialysis». *Nephron*, 12: 393-404, 1974.
10. COBURN, Y. W.; KUROKAWA, K., y LLACH, F.: «In clinical disorders of fluid and electrolyte metabolism». Ed. by Maxwell, M. H. y Kleeman, C. H. R. McGraw-Hill Book Company. Third edition, p. 1210, 1980.
11. KANIS, J. A., y RUSSELL, B. G. G.: «Rate of reversal of hypercalcemia and hypercalciuria induced by Vitamin D and its 1-alfa hydroxylated derivatives». *Br. Med. J.*, 78-81, 1977.
12. GARCIA DE VINUESA, S.; BARRIL, G.; LUÑO, J.; OLIVAS, E.; ALLES, A.; JOFRE, R., y VALDERRABANO, F.: «Tratamiento con 1-alfa hidroxivitamina D₃ de la enfermedad ósea en hemodiálisis. Resultados terapéuticos y complicaciones». *Rev. Clin. Esp.*, 159: 317, 1980.
13. FELSENFELD, A. J.; HARRELSON, J. M.; WELLS, S. A., y GUTMAN, R. A.: «Severe osteomalacia with hypercalcemia following sub total parathyroidectomy». *Kidney Intern.*, 16: 951, 1979.
14. LEFAVOUR, G. S.; BRENSILVER, J. M.; PIERCE, J. C., y CORTELL, S.: «Persistent hypophosphatemia following parathyroidectomy in end-stage renal disease». *Clin. Nephrol.*, 13: 40-43, 1980.