

Patogénesis del hiperparatiroidismo secundario en el trasplante renal

M. Rodríguez*, A. Canalejo*, Y. Almadén*, J. V. Torregrosa**, A. Rodríguez***, A. Torres*** y J. M. Campistol**

*Unidad de Investigación. Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Reina Sofía. **Unidad de trasplante. Hospital Clínico de Barcelona. ***Hospital Universitario Tenerife.

EL HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO EN LA INSUFICIENCIA RENAL (HPTH2º)

En la insuficiencia renal, la hipocalcemia, la retención de fósforo y el déficit en la producción de calcitriol son los factores fundamentales que, a través de una estimulación de la proliferación de las células paratiroides, así como de la síntesis y secreción de la hormona paratiroidea (PTH), inducen el desarrollo de HPTH2º^{1,2}. Además, el ambiente urémico produce interferencia sobre la acción del calcitriol en las células diana³ (disminuye no solo los niveles de receptores de calcitriol sino también la capacidad de unión de los complejos receptor-vitamina D al ADN). En ciertos pacientes con HPTH2º avanzado, se produce una transformación en el modelo de proliferación celular desde una hiperplasia difusa, policlonal hacia un desarrollo de nódulos de crecimiento monoclonal⁴. Las células paratiroides de los nódulos contienen menos receptores de vitamina D⁵ y de calcio^{6,7}, lo que posiblemente les impida responder correctamente a la acción inhibitoria del calcitriol y del calcio.

CICLO PROLIFERATIVO Y SECRETOR DE LAS CELULAS PARATIROIDES

Existe la evidencia de que las células paratiroides tienen un ciclo proliferativo y un ciclo secretor. La células paratiroides presentan una tasa de renovación muy baja; una vez alcanzado el tamaño glandular del adulto, proliferan muy poco. Cálculos experimentales indican que a lo largo de la vida del individuo adulto, cada célula paratiroide no entra en ciclo proliferativo más de 2 veces. A su vez, para mantener constante la masa de tejido paratiroideo, la tasa de proliferación debe estar en equilibrio con

una tasa equivalente de apoptosis celular⁸. De acuerdo a recientes trabajos realizados *in vitro*, un porcentaje elevado de células paratiroides se encuentran en reposo funcional y no secretan PTH. El número de células en reposo se modifica por diferentes factores y uno de ellos es la concentración de calcio extracelular⁹.

DESARROLLO DE LA HIPERPLASIA PARATIROIDEA

El tejido paratiroideo responde ante la hipocalcemia aumentando la secreción de PTH. Los niveles elevados de PTH normalmente corrigen la hipocalcemia; en caso contrario, se ponen en marcha otros mecanismos que hacen disminuir el aclaramiento periférico de PTH y su degradación intracelular en péptidos inactivos. Si la demanda funcional aún persiste, aumenta la proporción de células paratiroides que secretan PTH. Finalmente, si todos estos mecanismos encaminados a aumentar la secreción de PTH de las células existentes no son suficiente para restaurar el calcio, se produce un incremento del número neto de células, esto es, se induce la proliferación celular que da lugar a la hiperplasia glandular. La alta tasa de proliferación celular en el tejido hiperplásico aumenta la probabilidad de que ocurran mutaciones somáticas que lleven a la aparición de células con determinadas ventajas selectivas que dan lugar a áreas nodulares de desarrollo monoclonal. Estudios recientes demuestran que en los nódulos existen menos receptores de vitamina D y del sensor de calcio⁵⁻⁷, lo cual explicaría el pobre control que ejerce el calcitriol y el calcio sobre estas células¹.

Persistencia del HPTH2º después del trasplante

Si la insuficiencia renal es responsable del HPTH2º, podría esperarse que el mejor tratamiento del HPTH2º fuera el trasplante renal con la normalización de la función renal. Sin embargo, los enfermos con trasplante renal de más de 2,5 años de

Correspondencia: Dr. M. Rodríguez
Unidad de Investigación
Hospital «Reina Sofía»
Avda. Menéndez Pidal, s/n
Córdoba

evolución que mantienen una función renal normal ($Cr < 1,5$ mg/dl), presentan niveles medios de PTH (100-125 pg/ml)(10), inferiores a los que tenían antes del trasplante pero aún elevados en comparación con personas sanas (PTH < 60 pg/ml) y con pacientes con insuficiencia renal incipiente ($Cr < 1,5$ mg/dl) que tienen niveles de PTH de 40-50 pg/ml¹¹. Estos niveles elevados de PTH se correlacionan directamente con la calcemia y se asocian a la hipofosfatemia¹⁰.

La PTH es uno de los factores que estimulan la producción de calcitriol. Sin embargo, en los enfermos trasplantados, los niveles de calcitriol suelen encontrarse dentro de los límites normales, a pesar de tener unos niveles de PTH por encima de la normalidad. Aún no está claro si este «déficit relativo» de calcitriol (por debajo de los que correspondería a la cantidad de PTH circulante) es, en alguna medida, responsable del mantenimiento de HPTH2^o en el trasplantado renal. Las consecuencias clínicas del mantenimiento del HPTH2^o en el enfermo trasplantado renal han sido recientemente revisadas¹².

REGRESION DE LA HIPERPLASIA DESPUES DEL TRASPLANTE RENAL

En teoría, cabría suponer que una vez normalizados los factores que indujeron el desarrollo del hiperparatiroidismo, las glándulas hiperplásicas recuperaran su tamaño normal; así, la hiperplasia paratiroidea (al menos la difusa) podría regresar después del trasplante. Sin embargo, los datos experimentales indican que, si bien se produce una progresiva recuperación del hiperparatiroidismo (descenso en los niveles de PTH), el tamaño de las glándulas hiperplásicas no desciende; o lo hace de manera extremadamente lenta. Para que exista una disminución de la masa de tejido paratiroideo, el balance entre proliferación celular y apoptosis debe dar como resultado un incremento neto de la muerte celular. No obstante, la tasa de apoptosis observada en el tejido paratiroideo hiperplásico, aunque parece mayor que en el tejido normal, es extremadamente baja¹³.

Un grupo de ocho enfermos fueron estudiados antes y cinco meses después del trasplante renal. En hemodiálisis, antes del trasplante, los valores medios de PTH y calcio iónico eran 400 pg/ml y 1,15 mM respectivamente. Para determinar la PTH mínima, los enfermos recibieron calcio intravenoso: con un calcio de 1,25 mM la PTH descendió de 400 a 225 pg/ml y la máxima inhibición de PTH (PTH mínima), que fue 140 pg/ml, se consiguió con un calcio de 1,4 mM. Cinco meses después del

trasplante el calcio había ascendido a 1,25 mM y el valor medio de PTH era 120 pg/ml; la PTHmin era de 70 pg/ml con un calcio de 1,4 mM. Es importante reconocer que, si bien el aumento del calcio de 1.15 (pretrasplante) a 1,25 (post-trasplante) es responsable, en gran parte, del descenso de la PTH (de 400 a 225 pg/ml); otros factores que concurren en el trasplantado renal contribuyen a descender la PTH desde 225 a 120 pg/ml. El descenso post-trasplante de la PTHmin no tiene fácil explicación ya que, además de a la normalización renal, podría deberse a una disminución en la masa de tejido paratiroideo, bien neta o sólo de la fracción secretora.

Así pues, la regresión de la hiperplasia después del trasplante renal dependería de 1) la desaparición de factores extrínsecos a la célula paratiroide que son responsables de la génesis del HPTH2^o: corrección de la uremia, hiperfosfatemia, hipocalcemia, acidosis y deficiencia de calcitriol. 2) el manejo de drogas necesarias en el enfermo trasplantado como esteroides y ciclosporina que indirectamente favorecen el mantenimiento del HPTH2^o. 3) el tipo de hiperplasia, esto es, de factores «intrínsecos» de las células paratiroides hiperplásicas: posiblemente las células de las hiperplasias difusas aún mantienen cierta capacidad de regulación funcional y de crecimiento, pero no así las de las hiperplasias nodulares, más autónomas, que se caracterizan por menor respuesta al calcio y calcitriol.

Por tanto, en situación de hiperplasia paratiroide avanzada con nódulos, el HPTH2^o puede que no regrese después del trasplante. No existen datos clínicos definitivos que conduzcan al diagnóstico de hiperplasia paratiroide nodular. No obstante, se sospecha en aquellos enfermos con PTH elevada (> 1000 pg/ml), que tienen hipercalcemia, que no responden al tratamiento con calcitriol y en los que la imagen ecográfica se observa un gran tamaño de las glándulas paratiroides (en las que incluso algunos expertos son capaces de identificar crecimiento nodular). Estos enfermos pueden necesitar paratiroidectomía después del trasplante, e incluso algunos que han sido sometidos a paratiroidectomía parcial antes del trasplante, pueden tener recurrencia después del trasplante. En una serie de enfermos en hemodiálisis y trasplantados renales que requirieron paratiroidectomía, la presencia de nódulos en las glándulas hiperplásicas fue similar (46 vs 39 % respectivamente). Es poco probable que se desarrollen nódulos una vez que la función renal se normaliza después de trasplante, por tanto, es razonable pensar que la hiperplasia nodular en el enfermo trasplantado ya existía desde antes del trasplante.

Nosotros hemos tenido la oportunidad de estudiar *in vitro* tejido paratiroideo procedente de enfermos en hemodiálisis y trasplantados con HPTH2^o avanzado que requirieron paratiroidectomía. La inhibición de la secreción de PTH en presencia de alto calcio es menor en glándulas con hiperplasia nodular que con hiperplasia difusa. El comportamiento *in vitro* de las glándulas procedentes de enfermos con trasplante renal no fue diferente que el de las glándulas de enfermos en hemodiálisis. Desafortunadamente no hemos tenido la oportunidad de comparar estos datos con glándulas paratiroides normales pero, de cualquier forma, la menor respuesta al calcio en la hiperplasia nodular refleja una disminución del número de receptores de calcio^{6,7}. Además de inhibir la síntesis y secreción de la PTH, el alto calcio disminuye la proliferación de células paratiroides¹⁴. Es razonable suponer que con niveles elevados de calcio sérico se produzca inhibición de la proliferación de las células paratiroides. Sin embargo, en el tejido paratiroideo que hemos estudiado, la proliferación celular, analizada por citometría de flujo, estaba aumentada a pesar de niveles elevados de calcio. El grado de proliferación celular era similar en las glándulas paratiroides de los enfermos en diálisis y en los trasplantados. Estos datos sugieren que en estadios avanzados de hiperparatiroidismo con hipercalcemia (calcio de 11,5-13,0 mg/dl), los niveles elevados de calcio no son capaces de suprimir completamente la proliferación celular; posiblemente se necesitarían niveles extremadamente altos de calcio para frenar completamente la proliferación de las células paratiroides. Por otra parte, hemos analizado la capacidad del calcitriol de inhibir *in vitro* el ciclo celular en el tejido paratiroideo antes mencionado. Para ello, el tejido se incubó durante 24 con concentraciones de calcitriol en un rango de 10⁻¹⁰ a 10⁻⁶ M. Se necesitaron concentraciones farmacológicas de calcitriol de 10⁻⁶ M para producir una inhibición significativa del ciclo celular; y además esto se acompañó de una disminución del porcentaje de células apoptóticas. Estos datos sugieren que niveles normales de calcio y de calcitriol no son capaces de inhibir la proliferación de las células paratiroides en enfermos con HPTH2^o avanzado que han requerido paratiroidectomía.

En resumen, después del trasplante renal, el HPTH2^o revierte lentamente y por lo menos la mitad

de los enfermos mantienen niveles elevados de PTH (>60 pg/ml). En pacientes con HPTH2^o avanzado o terciario (PTH muy elevada con hipercalcemia) el hiperparatiroidismo puede no regresar después del trasplante y requerir paratiroidectomía.

BILIOGRAFIA

1. Drüeke T: The pathogenesis of parathyroid gland hyperplasia in chronic renal failure. *Kidney Int* 48: 259-272, 1995.
2. Rodríguez M: Etiopatogenia del hiperparatiroidismo secundario: factores que afectan a la secreción de PTH. *Nefrología* 15: 25-30, 1995.
3. Hsu ChH, Patel SR: Uremic toxins and vitamin D metabolism. *Kidney International* 52 (Suppl. 62): 65-68, 1997.
4. Arnold A, Brown MF, Ureña P, Gaz RD, Sarfati E, Drueke TB: Monoclonality of parathyroid tumors in chronic renal failure and primary parathyroid hyperplasia. *J Clin Invest* 95: 2042-2054, 1995.
5. Fukuda N, Tanaka H, Tominaga Y, Fukagawa M, Kurokawa S, Seino Y: Decreased 1,25-dihydroxycholecalciferol receptor density is associated with a more severe form of parathyroid hyperplasia in chronic uremic patients. *J Clin Invest* 92: 1436-1442, 1993.
6. Kifor O, Moore FD, Wang P, Goldstein M, Vassilev P, Kifor I, Hebert SC, Brown EM: Reduced immunostaining for the extracellular Ca²⁺-sensing receptor in primary and uremic secondary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 81: 1598-1606, 1996.
7. Gogusev J, Duchambon P, Hory B, Givannini M, Sarfati E, Drüeke TB: Depressed expression of calcium receptor in parathyroid gland tissue of patients with primary or secondary uremic hyperparathyroidism. *Kidney Int* 54: 328-336, 1997.
8. Parfitt AM: Parathyroid growth; normal and abnormal pgs 373-405 in *The parathyroids basic and clinical concepts* by JP Bilezikian, R Narcos and M A Levine. 1994 by Raven Press New York.
9. Fitzpatrick LA, Leong DA. Individual parathyroid cells are more sensitive to calcium than parathyroid cell population. *Endocrinology* 126: 1720-1727, 1990.
10. Torres A, Rodríguez A, Concepción MT, García S, Pérez L, Rufino M, Martín B, Hernández D, Lorenzo V: Pretransplant PTH levels predict long-term parathyroid function after renal transplantation (abstract). *J Am Soc Nephrol* 8: 556, 1997.
11. Martínez I, Sarancho R, Montenegro J, Llach F: A deficit of calcitriol synthesis may not be the initial factor in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 11S3: 22-28, 1996.
12. Massari P: Disorders of bone and mineral metabolism after renal transplantation. 52: 1412-1421, 1997.
13. Drueke TB, Zhang P, Gogusev J: Apoptosis: background and possible role in secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 12: 2228-2233, 1997.
14. Navey-Many T, Rahaminov R, Livni N, Silver J: Parathyroid cell proliferation in normal and chronic renal failure rats. The effects of calcium, phosphate and vitamin D. *J Clin Invest* 96: 1768-17943, 1995.

PREGUNTAS AL DR. M. RODRIGUEZ

(Ponencia: Mecanismos de persistencia del hiperparatiroidismo secundario en el trasplantado renal)

1. Como todos sabéis hace unos años que O. Kurokawa nos sorprendió con un trabajo publicado en forma de abstract que jamás he visto publicado en una revista, nos hablaba del calcitriol como inductor de apoptosis y por tanto uno de los mecanismos a través de los cuales el calcitriol podría actuar de una manera beneficiosa sobre la regresión de la glándula paratiroidea.

Si, es verdad, unos trabajos que se publicaron en forma de abstract sugerían que el tratamiento con calcitriol producía a apoptosis y por tanto regresión de la glándula paratiroides con hiperplasia. Yo me voy a limitar a contar mi experiencia *in vitro* con las paratiroides: no he sido capaz de inducir apoptosis en el laboratorio con dosis altas de calcitriol. En enfermos tratados previamente con Calcitriol, cuando hemos analizado tanto proliferación como apoptosis, el grado de apoptosis que se observa es mínimo, a pesar de que han estado previamente tratados con calcitriol. Hubiera sido interesante que se produjera apoptosis *in vitro*, pero no se produjo. Entonces si existe algún modo de inducir apoptosis me gustaría saber cómo se hace para reproducirlo, pero hasta ahora no hemos sido capaces.

2. También el grupo de O. Kurokawa es uno de los grupos que más insisten en que, a través del uso de técnicas de imagen, son capaces de observar una disminución del tamaño de la glándula paratiroidea. ¿si hay alguien que tenga experiencia sobre el uso de técnicas de imagen y de la involución, al menos del tamaño de la glándula paratiroidea, o funcionalmente a través de técnicas de medicina nuclear?

Con respecto a que se disminuya el tamaño de las paratiroides, cuando las paratiroides llegan a ser muy grandes y el tejido no mantiene ya su arquitectura normal empieza a haber calcificaciones, y además incluso necrosis dentro de la glándula. En una glándula que ha crecido exageradamente pueden existir zonas de necrosis y zonas de calcificaciones, pero eso yo no estoy seguro que sea apoptosis.

3. En relación, bueno hay que hacer un poco playback en las diapositivas para entender lo que voy a preguntarte. Mostraste una diapositiva en la que los pacientes prediálisis, tienen una capacidad de suprimir la PTH X con un calcio X y luego esos mismos pacientes cuando han sido trasplantados, post-trasplante con un calcio inferior logran suprimir un poco más de PTH y te queda una banda en medio que dices ¿por qué esta diferencia en tan poco tiempo? La pregunta es, conociendo los datos recientes de que el sensor de calcio se sensibiliza probablemente mucho más con los niveles de calcitriol y lo regula, o sea que influye los niveles de calcitriol en la regulación del sensor calcio ¿no explicaría lisa y llanamente eso, es decir, que el paciente trasplantado mejora muchísimo los niveles de calcitriol casi digamos los normaliza y por lo tanto el sensor de calcio recupera gran parte de la sensibilidad que había perdido y por lo tanto a niveles similares de calcio logra tener más efectos sobre el paratohormona?

Lo ha explicado muy bien, por lo tanto no lo tengo que repetir. Yo no se las razones exactamente, lo que quiero decir es que cuando un enfermo se trasplanta y se mejora todo. Todo lo que el ambiente necesita para regular las paratiroides, el calcio sube y el fósforo baja... y todo esto. Eso nada más, ya contabiliza a la hora de función de secreción por casi 2/3 partes o más de la corrección de los niveles de PTH. El resto indudablemente, no lo sé; podríamos especular muchas cosas pero el problema es que no tenemos tejidos para estudiarlos porque estos enfermos van bien y si la hipercalcemia no es un problema van a mantenerse con niveles de PTH decentes, por debajo de 120-100 y entonces, no se van a paratiroidectomizar nunca. Puede ser que la normalización de niveles de calcitriol y de niveles de calcio de alguna forma modifiquen la transcripción de mensaje para el receptor de calcio y para el receptor de vitamina D. Pero hay una cosa que quiero advertir, la disminución de los receptores de vitamina D y de receptores de calcio descritos son solamente aplicables para las hiperplasias nodulares; con respecto a las hiperplasias difusas que posiblemente existan en enfermos que tienen un hiperparatiroidismo moderado de 200 ó 300, aun no se ha descrito todavía que haya una disminución de receptor de calcio ni siquiera de receptor de vitamina D.

4. Me refiero más que al número, a la sensibilidad, o sea, es un hecho conocido que en la insuficiencia renal crónica hay una disminución del número, pero por una disminución de la sensibilidad globalmente, el sensor de calcio tiene una sensibilidad inferior, es decir necesita más calcio para lograr un efecto contrario. Recientemente han aparecido un par de trabajos del grupo de San Luis, creo, que demuestran que al sensor de calcio lo regula también probablemente más el Calcitriol que el propio calcio, por lo tanto cuando normalizas el nivel de calcitriol, es fácil imaginarse que el calcitriol se hace mucho más sensible a esos mismos niveles de calcio y logra frenar más la PTH, no la normaliza, pero más aun de lo que la tenía antes.

Estoy totalmente de acuerdo. A lo que yo me refería en la pregunta anterior era que en la hiperplasia secundaria a la insuficiencia renal no se ha descrito alteración de la estructura y/o funcionalidad del receptor de calcio. Después del trasplante, además de que suben los niveles de vitamina D, desaparece la uremia y ya no se interfiere con el acoplamiento de los receptores.

5. Podrías hablarnos un poco más de ese factor supresor tumoral involucrado en la persistencia de la hiperplasia nódula.

La pena es que no le puedo contar nada. Sé que se está investigando, que hay varios grupos que están tratando de encontrar si existe en esta célula algún factor supresor tumoral que en células monoclonales hubiera desaparecido. Pero lo dejo en interrogante.