

CASUÍSTICAS / Case Reports

HIPOPARATIROIDISMO PRIMARIO DE PRESENTACIÓN TARDÍA ASOCIADO A PATOLOGÍAS AUTOINMUNES

Jorge Eduardo Jacobo*

Centro Médico Diagnos, Comodoro Rivadavia. Chubut.

Resumen

Se presenta una paciente que, en la sexta década de su vida, debuta con episodios de espasmo carpopedal espontáneo. Los valores bajos de calcemia (6,1 mg/dl) y de PTH (8 pg/ml) confirmaron el diagnóstico de hipoparatiroidismo. No había sido sometida a cirugías de cuello ni radioterapia. No existían antecedentes familiares vinculantes.

Durante 11 años de seguimiento, la paciente presenta asociación con otras patologías que permiten sospechar la etiología autoinmune del hipoparatiroidismo: candidiasis de piel y uñas, hipotiroidismo por tiroiditis de Hashimoto, penfigoide y psoriasis. Finalmente fallece por una neumonía adquirida en la comunidad, complicada.

Palabras clave: hipocalcemia, hipoparatiroidismo, tiroiditis autoinmune, candidiasis.

Abstract

LATE ONSET PRIMARY HYPOPARATHYROIDISM ASSOCIATED WITH AUTOIMMUNE DISORDERS

A patient who develops hypoparathyroidism during her sixth decade of life is reported. It was detected due to spontaneous carpopedal spasms. Low calcium (6.1 mg/dl) and PTH (8 pg/ml) levels confirmed the diagnosis. She had not undergone neck surgery or irradiation. There was no relevant family history. Throughout the 11 years follow up she presented association of other pathologies that allow the suspicion of autoimmune etiology of hypoparathyroidism: candidiasis of skin and nails, autoimmune thyroiditis, pemphigoid and psoriasis. She eventually died of complicated community-acquired pneumonia.

Key words: hypocalcemia, hypoparathyroidism, autoimmune thyroiditis, candidiasis.

* Dirección postal: Domingo Miranda 763 9* B, (9000) Comodoro Rivadavia, Chubut, Argentina.
Correo electrónico: jjacobo54@hotmail.com



Introducción

El hipoparatiroidismo (HipoPT) es un trastorno endocrino poco frecuente caracterizado por calcio sérico bajo, fósforo elevado y parathormona (PTH) ausente o inapropiadamente disminuida. El cuadro puede ser adquirido o hereditario. La causa adquirida más común es la resección o lesión de las paratiroides durante una cirugía de cuello, pero puede deberse a otras causas adquiridas (autoinmunes, infiltración de paratiroides) congénitas y hereditarias.

Existen escasos datos sobre la prevalencia de la enfermedad. En un trabajo publicado por Julia Powers y col.¹ estimaron alrededor de 77.000 casos de HipoPT, incluyendo transitorios y definitivos, en Estados Unidos en el período 2007-2008. Teniendo en cuenta la investigación de Clarke y col. se considera una prevalencia de 37 por 100.000 habitantes, siendo el 78% posquirúrgico, 7% familiar y 6% idiopático.²

El hipoparatiroidismo no quirúrgico es una forma poco habitual de presentación. Según el estudio dinamarqués de epidemiología, la prevalencia es de 2,3/100.000 habitantes.³

El HipoPT primario autoinmune es menos frecuente: su incidencia global es de 1/1.000.000 personas pero varía en diferentes países: 1 cada 90.000 nacimientos en Noruega y 1/130.000 en Irlanda; las mayores se observan en Finlandia: 1/25.000, Cerdeña: 1/14.000 y en judíos iraníes 1/9000.^{4,5} Esta entidad se manifiesta habitualmente en los primeros años de la vida.

Se describe el caso clínico de una paciente con hipoparatiroidismo primario no quirúrgico de inicio tardío, asociado a diferentes patologías de etiología autoinmune de posterior aparición.

Caso clínico

Se presenta la historia de una mujer de 61 años al momento del diagnóstico (abril de 2002), que debuta con un cuadro de parestias y tetania. Era descendiente de alemanes

y vivía en Comodoro Rivadavia. No tenía antecedentes personales o familiares relevantes. No había sido sometida a cirugía o irradiación de cuello o mediastino. No había tenido hijos y tuvo su menopausia espontánea a los 45 años.

El laboratorio inicial y posterior confirmó la presencia de hipocalcemia por hipoparatiroidismo: calcemia 6,1 mg/dl (8,1-10,4), fosfatemia 4,9 mg mg/dl (2,5-4,8), PTH 8 pg/ml (VN: 12-72) y creatinina, magnesio y albúmina séricos normales. Recibió calcio intravenoso y posteriormente el tratamiento habitual con calcio, calcitriol, vitamina D₂ o D₃ y diuréticos tiazídicos para reducir la hipercalciuria. Presentó a lo largo del seguimiento varios episodios de hipocalcemia sintomática, debidos a la escasa adherencia al tratamiento.

A los 3 meses del diagnóstico del HipoPT aparecieron lesiones descamativas en la piel de las manos y los pies asociadas a uñas quebradizas. El cultivo de las lesiones mostró *Candida albicans*. Inicia tratamiento con fluconazol 200 mg/día con escasa respuesta inicial al tratamiento. Las lesiones de la piel mejoraron a los 3 meses, no así las de las uñas, que persistieron.

Aproximadamente al año aparecen lesiones descamativas en palmas de manos de características diferentes de las previamente descritas. Por biopsia se diagnostica psoriasis.

A los 2 años presenta síntomas típicos de hipotiroidismo confirmados por el laboratorio: TSH: 44 uUI/ml (0,27-4,2), T4: 3,8 µg/dl (4,5-12) e inicia tratamiento con levotiroxina. Los estudios previos de la función tiroidea eran normales; sin embargo, se habían observado marcadores para autoinmunidad tiroidea positivos: ATPO: 76 UI/l (VN 0-32) y AMS: 1/1600.

Se investigó enfermedad de Addison en distintos períodos, que no se confirmó porque los niveles de cortisol séricos eran normales. Los anticuerpos para enfermedad celíaca fueron negativos.

A los 7 años del diagnóstico de HipoPT, la paciente presentó lesiones ampollares en la piel de los miembros, interpretadas como penfigoide, por lo que inició tratamiento con corticoides.

Al mismo tiempo se observaron altos niveles séricos de las enzimas hepáticas: TGO 44 UI/l, TGP 89 UI/l (VN 0-31) y aumento de la fosfatasa alcalina 659 UI/l (VN 35-105) y GGT 159 UI/l (VN 11-50). La ecografía abdominal era normal y los marcadores virales e inmunológicos fueron negativos (HbsAg, anticuerpo antiHbsAg, anticuerpo antiHCV, FAN, anticuerpos antiDNA y anticuerpo anti-

mitocondrial y antimúsculo liso). Las alteraciones del hepatograma mejoraron sin lograr la normalización de TGO/TGP y fosfatasa alcalina 3 años después. No se realizó biopsia hepática por lo cual la etiología no fue aclarada.

La paciente continuó con tratamiento para el HipoPT, el hipotiroidismo y el penfigoide, este con dosis variables de corticoides.

A los 11 años del diagnóstico del HipoPT falleció por neumonía adquirida de la comunidad.

En la Tabla 1 se resumen los parámetros de laboratorio y su evolución.

Tabla 1. Evolución de los parámetros de laboratorio de una paciente con hipoparatiroidismo primario de aparición tardía.

	02/02	11/02	07/03	03/05	08/09	12/09	06/10	04/12	03/13
Calcemia (8,1-10,4 mg/dl)	6,1	8,8	10,2	7	7,5	7,6	9,5	10,1	8,2
Fosfatemia (2,5-4,8 mg/dl)	4,9	3,5	3,8		5,1	4,1	5,9	3,5	
Calciuria (60-200 mg/24 h)			373	398	163	121		57	76
PTH (12-72 pg/ml)	8/8,8								
Creatinina (0,5 -1,10 mg/dl)	0,98	0,94		0,86					
TSH (0,27- 4,2 UI/ml)			1,5	44				0,59	0,41
T4 total (4,5 -12 µg/dl)				3,8					
Cortisol plasmático (5-25 µg/dl)				12,3	13	15,5			
TGO (0-31 UI/l)						44	83		78
TGP (0-31UI/l)						89	87		67
Fosfatasa alcalina (35-105 UI/l)						659	136		187
GGT (11-50 UI/l)						159	175		
ATPO (0-32 UI/ml)				76		181			
ATC antimicrosomales				1/1	600				



Discusión

Motiva la presentación de este caso la edad tardía de presentación de un HipoPT no asociado a cirugía de cuello o terapia radiante que orientó al diagnóstico de hipoparatiroidismo primario. A lo largo de la evolución aparecieron una serie de enfermedades autoinmunitarias que hicieron sospechar similar etiología del HipoPT. Estas asociaciones fueron candidiasis de piel y uñas resistente

al tratamiento, hipotiroidismo por enfermedad de Hashimoto, daño hepático, psoriasis y penfigoide.

Las diferentes causas de hipoparatiroidismo se pueden agrupar en: trastornos de la formación de las paratiroides, daños adquiridos, funcionamiento reducido, resistencia a la acción de la hormona paratiroides y varias. Esta paciente se clasificaría en el segundo grupo por lo antes referido (Tabla 2).

Tabla 2. Causas de hipoparatiroidismo. Adaptado de Rubin M y Levine M. En: Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. 8th ed. 2013; Chapter 72: 579-89.

Alteración	Defecto genético
1. Trastornos de la formación de las glándulas paratiroides	
Secuencia de DiGeorge/Catch 22	22q11; <i>TBX1</i>
Síndrome HDR (hipoparatiroidismo, sordera, displasia renal)	10p; <i>GATA3</i>
Hipoparatiroidismo-retardo-dismorfismo (Sanjad-Sakati y Kenney Caffey)	1q42-43; <i>TBCE</i>
Hipoparatiroidismo autosómico aislado	6p23-24; <i>GCM2</i>
Hipoparatiroidismo ligado al cromosoma X	Xq27
2. Daño de las glándulas paratiroides	
Cirugía	
Terapia radiante e infiltración	
Poliendocrinopatía autoinmune - Candidiasis -Distrofia ectodérmica. APECED	21q22.3; <i>AIRE</i>
3. Disminución de la función de las glándulas paratiroides	
Hipocalcemia hipercalcúrica autosómica dominante	3q13.3 -21; <i>CASR</i>
Mutación en el gen de PTH	11p15, <i>PTH</i>
Mutaciones en el gen del receptor del Ca	
4. Resistencia a la PTH	
Pseudohipoparatiroidismo	<i>GNAS</i>
Hipomagnesemia	
5. Otras causas	
Enfermedades mitocondriales	ARN t mitocondrial
Quemaduras	

La segunda causa de hipoparatiroidismo adquirido en adultos es la autoinmune.⁵

Puede afectar únicamente a la glándula paratiroides o formar parte del síndrome autoinmune poliglandular tipo 1: APS 1 o APECED (*autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy*). La poliendocrinopatía autoinmune tipo 1 es una rara enfermedad genética monogénica autosómica recesiva causada por la mutación de un gen llamado AIRE (*autoimmune regulator gene*) ubicado en el cromosoma 21 (21q22.3) y que codifica para una proteína que tiene un papel regulador de transcripción nuclear. Esta proteína se expresa en células estromales de los tejidos linfoides, incluyendo a las células epiteliales tímicas. El gen AIRE regula la transcripción de antígenos restringidos a ciertos tejidos y se ha relacionado con la tolerancia inmunitaria central y periférica. Se han descrito más de 40 mutaciones en el gen AIRE y cuando estas mutaciones están presentes se pierde la tolerancia a antígenos propios.^{4,5} Desde el punto de vista inmunológico, el trastorno se caracteriza por infiltración linfocitaria de los órganos blanco y aparición de autoanticuerpos contra diferentes antígenos específicos, los cuales correlacionan y predicen el fallo funcional.

El defecto inmunitario puede estar asociado con anticuerpos citotóxicos que dañan o destruyen las paratiroides. Se ha identificado un autoantígeno paratiroideo, llamado NALP 5 (Familia NACHT, *leucine-rich-repeat protein 5*), cuyos anticuerpos están presentes solo en los pacientes con APS1 que tienen hipoparatiroidismo.⁶ El dominio extracelular de receptor del sensor de calcio (CaSR) ha sido identificado como autoantígeno en el hipoparatiroidismo autoinmune.⁷ Anticuerpos activantes contra esta porción del CaSR han sido descritos en APS 1; estos existen en una minoría en la cual el hipoparatiroidismo es el resultado de la supresión funcional de las paratiroides más que de la destrucción de estas.⁸

APECED se manifiesta típicamente durante la infancia o la adolescencia temprana,

pero nuevos componentes de la enfermedad pueden aparecer más tardíamente hasta la quinta década.

Típicamente se inicia en la infancia con candidiasis, luego hipoparatiroidismo en la primera década de vida y entre la segunda y la tercera década puede aparecer el fallo suprarrenal.^{4,5,9,10}

Aunque es una enfermedad monogénica, el cuadro clínico se caracteriza por una amplia heterogeneidad y el fenotipo varía en la gravedad y el número de componentes entre los miembros afectados, incluso en gemelos con el mismo genotipo AIRE.⁹ Esta variabilidad en la expresión clínica implica un verdadero desafío diagnóstico, pues muchas veces existe retraso entre este y la aparición de los síntomas. La tríada característica, conocida como complejo HAM, está integrada por hipoparatiroidismo, candidiasis mucocutánea crónica y enfermedad de Addison. El diagnóstico se establece con 2 de las 3 enfermedades asociadas.

Además de la tríada clásica, el fenotipo de APECED incluye varias patologías autoinmunes endocrinas y no endocrinas. El espectro de endocrinopatías diferentes del hipoparatiroidismo y de la insuficiencia suprarrenal autoinmune incluye: hipogonadismo hipergonadotrófico (generalmente presente solo en mujeres afectadas), diabetes tipo 1, enfermedad tiroidea e hipofisitis autoinmunes. Otras manifestaciones autoinmunes no endocrinas comunes son: malabsorción intestinal, gastritis atrófica, hepatitis autoinmune, alopecia y vitiligo.^{4,5,9,10}

Siguiendo al grupo de Corrado Betterle, la confirmación se basa en: 1) el cuadro clínico junto a bajos valores de PTH, 2) historia familiar de enfermedades autoinmunes 3) antecedentes personales de otras enfermedades autoinmunes 4) la determinación de autoanticuerpos y 5) el estudio genético buscando las mutaciones del gen AIRE.¹¹

En el presente caso no fue posible la determinación de anticuerpos ni el estudio genéti-



co; esta ha sido la limitación más importante de este caso presentado. La paciente tenía 2 de los componentes que definen el complejo HAM: candidiasis cutánea e hipoparatiroidismo. Este último, a diferencia de la presentación habitual en la segunda década de la vida, se inició en la sexta década. Presentó hipotiroidismo como otra endocrinopatía autoinmunitaria asociada. El daño hepático no fue tipificado, pero es de destacar que los parámetros de laboratorio mostraron mejoría en relación con el tratamiento con corticoides que recibía por el pénfigo. Las lesiones dermatológicas no vinculadas a la candidiasis son de características autoinmune (psoriasis y penfigoide) y, si bien no han sido descritas como parte del fenotipo APECED, es de interés consignarlas.

El tratamiento para el HipoPT que recibió la paciente fue el clásico: compuestos de calcio, vitamina D en formas y dosis variables (calcitriol, ergocalciferol o colecalciferol) y diuréticos tiazídicos para evitar la hipercalcemia y minimizar el riesgo de nefrocalcinosis y calcificación en tejidos blandos.¹²

Aunque hubiese estado disponible el tratamiento sustitutivo con PTH1-34 o PTH 1-84 como se ha descrito en importantes traba-

jos,¹³⁻¹⁶ tampoco cumplía con los requisitos de la FDA para casos de muy difícil manejo y uso de PTH 1-84 recientemente aprobada.¹⁷ La paciente no presentó alteraciones de su calidad de vida importantes por el HipoPT como se evidencia en el estudio PARADOX que describe un impacto negativo en el 45% de los pacientes estudiados.¹⁸ Se destaca que las situaciones de hipocalcemia sintomáticas que presentó durante su evolución se resolvieron satisfactoriamente con una mejor adherencia al tratamiento.

Conclusión

El hipoparatiroidismo primario autoinmune es una entidad para considerar entre los diagnósticos diferenciales de hipocalcemia aun en edades avanzadas, especialmente en los pacientes con predisposición a las enfermedades autoinmunes.

Conflictos de interés: El autor declara no tener conflictos de interés.

Recibido: febrero 2016.

Aceptado: noviembre 2016.

Referencias

1. Powers J, Joy K, Ruscio A, Lagast H. Prevalence and incidence of hypoparathyroidism in the United States using a large claims database. *J Bone Miner Res* 2013; 28:2570-6.
2. Clarke BL, Leibson C, Emerson J, Ransom JE, Lagast H. Co-morbid medical conditions associated with prevalent hypoparathyroidism: a population-based study [abstract SA0170]. *J Bone Miner Res* 2011; 26:S182.
3. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. The epidemiology of nonsurgical hypoparathyroidism in Denmark: A nationwide case finding study. *J Bone Miner Res* 2015; 30:1738-44.
4. Rubin MR, Levine MA. Hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism. In: Rosen C (ed.). *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. 8th edition. American Society for Bone and Mineral Research. Clifford Ames, Iowa: Wiley-Blackwell; 2013. Chapter 72: 579-9
5. Bilezikian JP, Khan A, Potts JT Jr, et al. Hypoparathyroidism in the adult: Epidemiology,

- diagnosis, pathophysiology, target-organ involvement, treatment and challenges for future research. *J Bone Miner Res* 2011; 26:2317-7.
6. Alimohammadi M, Björklund P, Hallgren A, et al. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1 and NALP5, a parathyroid autoantigen. *N Engl J Med* 2008; 358:101828.
 7. Brown EM. Anti-parathyroid and anti-calcium sensing receptor antibodies in autoimmune hypoparathyroidism. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2009; 38:437-45.
 8. Kemp EH, Gavalas NG, Krohn KJE, Brown EM, Watson PF, Weetman AP. Activating autoantibodies against the calcium-sensing receptor detected in two patients with autoimmune polyendocrine syndrome type 1. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:4749-56.
 9. Capalbo D, De Martino L, Giardino G, et al. Autoimmune polyendocrinopathy candidiasis ectodermal dystrophy: Insights into genotype-phenotype correlation. *Int J Endocrinol* 2012; 2012:353250.
 10. Husebye ES, Perheentupa J, Rautemaa R, Kämpe O. Clinical manifestations and management of patients with autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J Intern Med* 2009; 265:514-29.
 11. Betterle C, Zanchetta R. Update on autoimmune polyendocrine syndromes (APS). *Acta BioMedica* 2003; 74:9-33.
 12. Shoback D. Clinical practice. Hypoparathyroidism. *N Engl J Med* 2008; 359:391-403.
 13. Winer KK, Ko CW, Reynolds JC, et al. Long-term treatment of hypoparathyroidism: A randomized controlled study comparing parathyroid hormone-(1-34) versus calcitriol and calcium. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:4214-20.
 14. Sikjaer T, Rejnmark L, Rolighed L, Heickendorff L, Mosekilde L. Hypoparathyroid study group. The effect of adding PTH (1-84) to conventional treatment of hypoparathyroidism: A randomized, placebo-controlled study. *J Bone Miner Res* 2011; 26:2358-70.
 15. Cusano NE, Rubin MR, McMahon DJ, et al. Therapy of hypoparathyroidism with PTH (1-84): A prospective four-year investigation of efficacy and safety. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:137-44.
 16. Mannstadt M, Clarke BL, Vokes T, et al. Efficacy and safety of recombinant human parathyroid hormone (1-84) in hypoparathyroidism (REPLACE): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013; 1:275-83.
 17. FDA News Release. FDA approves Natpara to control low blood calcium levels in patients with hypoparathyroidism. January 23, 2015.
 18. Hadker N, Egan J, Sanders J, Lagast H, Clarke B. Understanding the burden of illness associated with hypoparathyroidism reported among patients in the Paradox study. *Endocrine Practice* 2014; 20: 671-9.